

Ministère du Travail, de l'emploi et de la santé
Ministère de l'éducation nationale, de la jeunesse et de la vie associative
Ministère des solidarités et de la cohésion sociale
Ministère des sports
Ministère de la ville

CONCOURS EXTERNE ET INTERNE POUR LE RECRUTEMENT
D'INGENIEURS DU GENIE SANITAIRE
ANNEE 2011

Mardi 12 avril 2011
13 h 30 à 18 h 30
(horaire métropole)

EPREUVE COMMUNE N°1 

Rédaction d'une note de synthèse à partir d'un dossier remis aux candidats ayant trait à la santé et à l'environnement (durée de l'épreuve : cinq heures – coefficient : 4)

IMPORTANT : Les candidats sont priés de vérifier le nombre de pages et la numérotation des documents joints.

SUJET

Une société utilisant les technologies de la biologie de synthèse envisage de s'implanter dans la région où vous exercer professionnellement.

A partir de la documentation jointe, vous rédigerez une note pour votre supérieur hiérarchique, résumant l'objet de la biologie synthétique, ses applications et les enjeux liés à son développement. Vous mettrez en évidence les risques éventuels posés par ce développement, notamment pour la santé et l'environnement.

Documents mis à disposition des candidats (17 documents / 71 pages)

Documents joints :

pages

Document 1

La biologie synthétique : de la bioingénierie à bioéthique. Centre d'analyse stratégique Analyse. La note de veille n° 136 : 1 - Vers une bioindustrie de synthèse – 8 pages

Document 2

La biologie synthétique : de la bioingénierie à bioéthique. Centre d'analyse stratégique Analyse. La note de veille n° 137 : 2 - Les enjeux des futurs organismes vivants synthétiques – 8 pages

Document 3

Articles dans « Les Echos » du jeudi 10 juin 2010 : Les stratégies – 2 pages

Document 4

Actu environnement – l'actualité professionnelle du secteur de l'environnement Biologie de synthèse : un bluff technologique ? – 3 pages

<u>Document 5</u>	
La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis par François Képès Réalités industrielles - février 2010 – 7 pages	22 à 28
<u>Document 6</u>	
Biologie synthétique : synthèse de toutes les folies ! Extrait du site internet « Association les amis de la terre » - 2 pages	29 à 30
<u>Document 7</u>	
Petite typologie de la biologie synthétique, 19 mai 2009 par Bernadette Bensaude Vincent, Dorothée Benoit – Browaeys – 2 pages	31 à 32
<u>Document 8</u>	
Les enjeux sociétaux, culturels et géopolitiques de la biologie synthétiques. Association Vivagora : fiche repère 3 du 3 juin 2009 – 3 pages	33 à 35
<u>Document 9</u>	
Les enjeux sociétaux, culturels et géopolitiques de la biologie synthétiques. Association Vivagora : fiche repère 4 d'octobre 2009 – 3 pages	36 à 38
<u>Document 10</u>	
La biologie synthétique : la réflexion continue au Royaume-Uni. Science et technologie au Royaume-Uni. Septembre-Octobre 2009 – 9 pages	39 à 47
<u>Document 11</u>	
Les entrepreneurs de la biologie synthétique. Et maintenant fabriquer de la matière Vivante. Monde diplomatique du 1 ^{er} août 2010 – 4 pages	48 à 51
<u>Document 12</u>	
Un dossier sur les enjeux de la biologie de synthèse dans la revue Transversales n° 7 de décembre 2004 – 1 page	52
<u>Document 13</u>	
Biologie de synthèse : enjeux et défis de l'humanité. Transversales Sciences et cultures – 3 pages	53 à 55
<u>Document 14</u>	
Quel agenda politique pour la biologie de synthèse ? Association Vivagora – 1 page	56
<u>Document 15</u>	
Biologie synthétique : un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre – 5 pages	57 à 61
<u>Document 16</u>	
Biologie synthétique : des enjeux faramineux – lundi 13 octobre 2008 par Dorothée Benoit – Browaeys – 2 pages	62 à 63
<u>Document 17</u>	
Biologie de synthèse : Origines, applications et promesses – Génopole Dossier de presse du 7 décembre 2010	64 à 71

ANALYSE

La biologie synthétique : de la bioingénierie à la bioéthique

1. Vers une bioindustrie de synthèse ?

La biologie synthétique est un nouveau domaine de recherche en plein essor, à l'interface entre la biologie moléculaire et les sciences de l'ingénieur. Son principe est d'utiliser des composants biologiques connus (gènes, promoteurs, protéines, etc.) pour modifier le comportement des cellules à des fins utiles. Ses applications potentielles vont de la synthèse de médicaments à la production de biocarburants en passant par la création de biomatériaux. Ce domaine pose cependant de nombreuses questions économiques, sociales, environnementales et éthiques à la hauteur de ses applications.

La biologie synthétique consiste à organiser des éléments d'information génétique (des gènes, leurs éléments de régulation et leurs partenaires) pour créer des fonctions biologiques nouvelles. Ainsi, on ne considère plus la cellule et son patrimoine génétique comme une entité vivante mais comme une librairie de fonctions, qu'on peut réorganiser selon les finalités souhaitées. Les opérations programmées peuvent être des fonctions spécialisées, utiles pour une application, ou bien un moyen d'acquérir des connaissances biologiques nouvelles.

Les applications potentielles de la biologie synthétique sont d'ores et déjà variées et prometteuses. Elles mobilisent de nombreux acteurs, essentiellement américains, qui, des laboratoires publics et privés aux industriels de la chimie, de l'énergie, de l'agriculture ou encore de la pharmacie, en passant notamment par des start-up synthétisant des fragments d'ADN, jettent les bases d'une bioindustrie de synthèse.

La biologie synthétique et ses principales avancées

Le terme « biologie synthétique » apparaît pour la première fois dans le titre d'un ouvrage de Stéphane Leduc¹ paru en 1912, dans un sens différent de celui d'aujourd'hui. Il croyait avoir « *identifié les mécanismes chimiques du vivant lors de ses études sur la cristallisation osmotique* ». Le terme de biologie synthétique ne réapparaît qu'en 1974, le biologiste polonais Wacław Szybalski en prédisant alors la prochaine *survenue*². Aujourd'hui, la biologie synthétique est considérée comme l'ingénierie des circuits régulateurs et métaboliques, des génomes entiers et même des organismes. Cette discipline a fait l'objet de plus de 180 publications depuis l'année 2000.

Qu'est-ce que la biologie synthétique ?

Dans la biologie synthétique, « *il s'agit de coupler les avancées méthodologiques de la biologie des systèmes avec les processus du vivant, pour construire de nouveaux systèmes biologiques reposant sur l'observation du vivant, ayant des propriétés nouvelles, étendues mais contrôlables. Cette perspective peut s'appliquer à toutes les échelles du vivant (de la molécule à la population) avec des applications multiples pour la santé comme pour l'environnement. La rupture technologique provient ici du développement des nanotechnologies et du rapprochement entre biologie et chimie* »³. L'objectif de la

¹ Stéphane Leduc (1853-1939), biologiste et chimiste français, professeur à l'École de Médecine de Nantes. Voir le site sur les « jardins chimiques » http://www.espci.fr/esp/CONF/2007/C07_07/conf07_2007.htm.

² Wacław Szybalski, in *Gene*, vol. 4, n° 3, 1978, p. 181.

³ « *Jusqu'à présent, nous travaillons sur la phase descriptive de la biologie moléculaire. Mais le vrai défi commencera avec la recherche d'une biologie de synthèse : nous allons concevoir les nouveaux éléments de contrôle et ajouter ces nouveaux modules aux génomes existants ou bien construire entièrement de nouveaux génomes. Ce sera un champ d'expansion illimitée pour fabriquer des circuits mieux contrôlés et des organismes synthétiques* ».

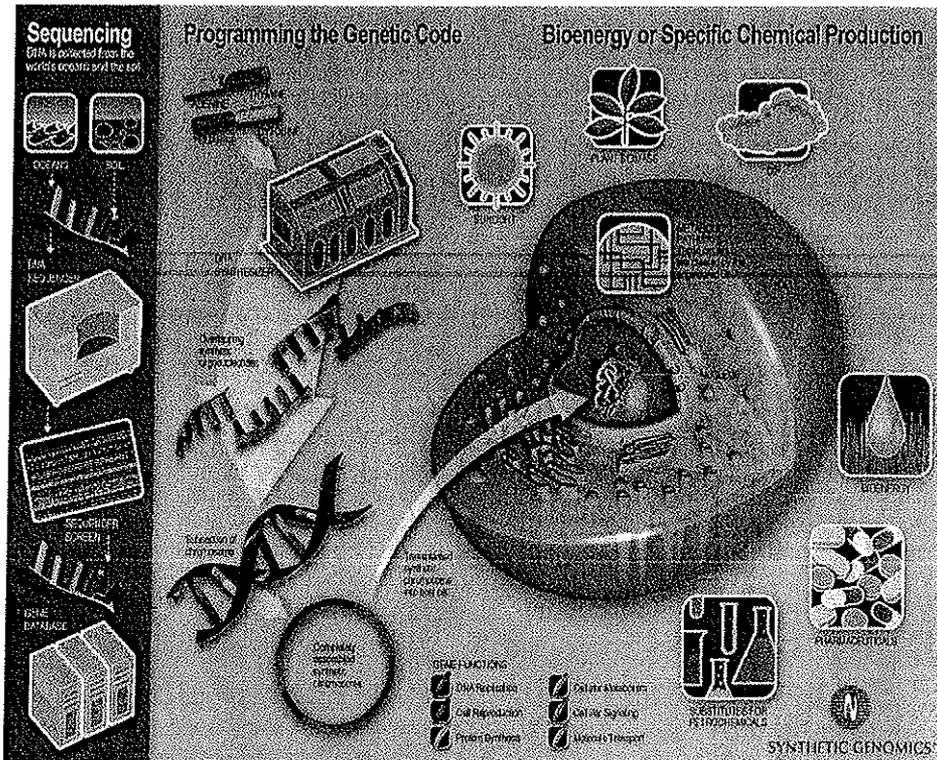
³ D'après le texte préparatoire aux travaux de la Stratégie nationale de recherche et d'innovation (SNRI) disponible sur Internet :

biologie synthétique est la conception de systèmes biologiques par **modification des éléments de production de la cellule** : enzymes, biomatériaux, voies métaboliques, ou systèmes de contrôle génétique.

Alors que la biologie systémique cherche à comprendre les systèmes biologiques dans leur ensemble, la biologie synthétique vise des objectifs plus technologiques et surtout plus appliqués. Elle se différencie également du génie génétique dont l'un des buts est l'obtention d'organismes réalisant une fonction donnée, grâce à l'utilisation et au transfert de gènes existants, modifiés ou non.

Par analogie avec la chimie de synthèse, la biologie synthétique ne se contente pas d'expliquer ou de reproduire le comportement de systèmes naturels. Son objectif est plutôt de **programmer de nouveaux systèmes biologiques** basés sur les principes de « *design* » observés dans la nature. La complexité de cet objectif suscite une approche d'ingénierie.

Figure 1. Les principes de base de la biologie synthétique



© Copyright 2008 Synthetic Genomics, Inc : <http://www.syntheticgenomics.com/science.htm>

Quatre pistes de recherche principales se distinguent aujourd'hui :

- 1) La reproduction de la biologie naturelle par assemblage de molécules non naturelles.
- 2) L'ingénierie efficace de circuits génétiques artificiels au comportement programmé, par assemblage de « briques » réutilisables d'origine naturelle, à l'image des composants d'un circuit électronique.
- 3) La réalisation d'une cellule minimale, ce qui suppose de déterminer l'ensemble des gènes qui lui permettent de s'auto-entretenir et de se reproduire.
- 4) La reconstruction du vivant pour améliorer la bioproduction et/ou la compréhension de la biologie naturelle, en alliant le fondamental et l'appliqué.

Ces pistes recouvrent deux types d'approche : « *bottom-up* », de construction (ou assemblage) du vivant et « *top down* », de déconstruction (ou désassemblage) du vivant.

Par ailleurs, il existe actuellement des recherches sur une autre forme d'ADN appelée APN⁴ (pour acide peptidonucléique) qui associe les propriétés de stockage de l'ADN et la résistance chimique d'une protéine. Le but de ces recherches est essentiellement la synthèse de nouveaux médicaments qui agiraient sur l'ADN de gènes spécifiques.

<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr>

⁴ Voir le numéro 378, d'avril 2009, de *Pour la science*, page 26.

Encadré 1. Les *biobricks* ou le développement d'un « Lego » biomoléculaire

L'approche dite « *bottom-up* » a permis de concevoir des briques élémentaires ou *biobricks* et de les assembler pour fabriquer un génome répondant à des spécifications fonctionnelles précises. Inventée par un groupe d'ingénieurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT), cette approche vise à construire une collection, en cours de constitution, de séquences de molécules d'ADN codant pour tout type d'élément génétique. Elles sont construites avec des normes et des propriétés strictes de façon à permettre la réalisation facile d'assemblages de circuits suivant une procédure standardisée. Les composants *biobricks* sont sensés pouvoir s'assembler les uns avec les autres à la manière de briques Lego qui peuvent s'enchâsser. On peut ainsi manipuler l'ADN aussi simplement que le ferait un ingénieur cherchant à fabriquer un circuit imprimé. En fait, cette approche consiste à pratiquer une ingénierie inversée du vivant, en essayant de créer des briques, des portions d'ADN qui possèdent des fonctions précises et dont les entrées-sorties sont parfaitement connues.

L'idée, à terme, est de ne plus se soucier des constituants intimes de ces pièces mais uniquement des propriétés qu'elles possèdent une fois organisées en sous-groupes, puis en groupes. Cette approche hiérarchique relève d'une véritable ingénierie. Nombre de chercheurs sont en train de constituer des collections de *biobricks*, par exemple à la BioBricks Foundation, qui en compte déjà environ 2 000, ou au SynBerc, un consortium de centres de recherche dédiés à la biologie synthétique, basé à Berkeley. Mais pour que cette technologie soit largement et pratiquement utilisable, elle requiert un haut niveau de standardisation et de compatibilité entre toutes ces pièces, comme c'est le cas en électronique.

Quelles avancées actuelles et futures de la biologie synthétique ?

Les applications potentielles⁵ de la biologie synthétique traversent de nombreux domaines, de la médecine à la production d'énergie. Elles concernent notamment : les carburants, les médicaments, les biomatériaux, les biosenseurs, les virus « thérapeutiques », la décontamination.

Déjà, deux succès ont permis de réaliser des économies de coûts et de matières premières :

- La synthèse du 1,3-propanediol

Les fibres de polyester sont formées de macromolécules linéaires présentant dans la chaîne au moins 85 % d'un ester. Elles sont très utilisées dans l'industrie textile (plus grande élasticité, facilité de teinture, meilleure résistance), dans l'industrie des détergents (par exemple comme adoucissant protecteur dans les lessives liquides) ou encore dans la préparation de produits agroalimentaires ou pharmaceutiques. Le polytriméthylène téréphtalate (PTT) à base de triméthylène glycol est un polyester aromatique réalisé par polycondensation de 1,3-propanediol et d'acide téréphtalique. Pendant de nombreuses années, le coût élevé de la synthèse du 1,3-propanediol a freiné la commercialisation de cette fibre. Grâce à la biologie synthétique, le processus de synthèse permet une économie de 45 % de matière première et présente des avantages environnementaux (moins de rejets polluants, consommation d'énergie plus faible).

- La synthèse d'artémisinine

De nombreux médicaments dépendent de la synthèse chimique de composants rares, difficiles à isoler à partir de sources naturelles ou de synthèses chimiques complexes et coûteuses. C'est le cas de l'artémisinine, particulièrement efficace contre la malaria qui cause plus d'un million de morts par an. Ce composé chimique est naturellement produit par des plantes mais en petites quantités. En outre, sa structure chimique complexe rend la synthèse chimique difficile du point de vue du rendement. Le professeur Jay Keasling de l'université de Californie, à Berkeley a identifié le schéma de biosynthèse et développé un système microbiologique permettant la production d'artémisinine par fermentation. En mars 2008, le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis a signé avec l'Institute One World Health (IOWH), une société pharmaceutique américaine à but non lucratif, et Amyris Biotechnologies, un pionnier en biologie synthétique, un partenariat pour développer à l'horizon 2010 une artémisinine de synthèse à faible prix, un élément clé dans les traitements antipaludiques.

Ces organismes modifiés pourraient également être conçus pour produire des matériaux utiles, par exemple des matières plastiques biodégradables à partir de substances brutes, renouvelables et de faible coût, ou pour convertir ces sources en carburants comme l'hydrogène ou le méthanol. La capacité des systèmes biologiques à assembler la structure des matériaux au niveau moléculaire ouvrirait alors la voie à des matériaux dotés de propriétés nouvelles et améliorées, ou à des machines ou circuits électroniques nano-structurés.

La production de carburants à partir de biomasse est une application de la biotechnologie traditionnelle. Dans ce domaine, la biologie synthétique permettrait l'amélioration des méthodes existantes : production de biocarburants à haute densité énergétique par des organismes vivants, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives en matière de lutte contre le changement climatique ou la recherche de sources d'énergies renouvelables. On citera par exemple l'optimisation par ingénierie génétique du rendement de voies de biosynthèse, ou la synthèse de sources d'énergie telles que

⁵ D'après le rapport rédigé par un groupe d'experts près la Commission européenne, présidé par Luis Serrano http://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf et la traduction de M. Képès du Genopole.

l'hydrogène, difficile à produire par des moyens traditionnels, donc extrêmement coûteuse et techniquement difficile. Si la première génération des biocarburants fut un échec, l'association de la biologie synthétique et de l'industrie agroalimentaire pourrait conduire à lever, ou tout du moins à réduire, une partie des difficultés avec une nouvelle génération de biocarburants basés sur l'utilisation d'organismes synthétiques. En décembre 2008, une équipe de scientifiques de la Henry Samueli School of Engineering and Applied Science, université de Californie, Los Angeles, dirigée par le professeur Liao, a ainsi réussi à modifier génétiquement une bactérie *Escherichia coli*, afin de la rendre capable de produire des alcools à longue chaîne de carbone (entre 5 et 8 atomes), qui pourraient constituer des biocarburants plus énergétiques. En effet, ces alcools emmagasinent plus d'énergie dans un espace plus petit, et sont plus facilement séparables de l'eau, donc moins volatils et moins corrosifs que l'éthanol⁶. Rappelons que le marché des biocarburants était évalué à environ 22 milliards de dollars en 2006 et pourrait s'élever à plus de 110 milliards de dollars en 2020.

La **décontamination biologique** est aussi une application courante dans le secteur des biotechnologies. Il s'agit de mettre au point des micro-organismes capables de dégrader des produits polluants en composés moins nocifs pour l'environnement. La biologie synthétique propose une nouvelle méthodologie pour l'ingénierie de voies de dégradation plus efficaces en fonction des contaminants. La mise en œuvre de cette technologie impliquerait cependant la dissémination dans le milieu naturel de micro-organismes modifiés et pose donc le problème de l'impact à long terme sur l'environnement et les écosystèmes.

Les bactéries réagissent aux spécificités du milieu où elles se trouvent pour adapter leur cycle de vie. Cette capacité à « sentir » le milieu chimique dans lequel elles baignent fait des bactéries un substrat idéal pour développer des systèmes d'analyse très fins de l'environnement. En modifiant les voies métaboliques et les circuits génétiques qui s'activent en présence de telle ou telle molécule chimique extracellulaire, on peut conduire la bactérie à émettre un signal visible en fonction des concentrations externes. Un **biosenseur** peut ainsi être construit en liant un domaine extracellulaire à un domaine de protéine interne associé à une voie de transduction du signal cellulaire.

Des systèmes biologiques synthétiques pourraient être conçus comme **détecteurs autonomes** et sensibles de polluants, explosifs, matériel de guerre biologique. Cette capacité de détection pourrait être couplée à celle de destruction des substances dangereuses.

Des micro-dispositifs biologiques basés sur l'assemblage modulaire de gènes et protéines pourraient également agir dans le corps humain pour **détecter et corriger des pathologies à leur stade précoce, pour réparer ou régénérer des tissus**. Ainsi, la biologie synthétique offrirait les outils pour une intervention médicale au niveau moléculaire, évitant le recours à la chirurgie.

Des laboratoires au marché : quel développement de la biologie synthétique ?

Né dans les années 1970, le champ de la biologie synthétique n'a véritablement décollé que depuis 2004. Du point de vue académique, **le nombre de publications dans le monde a été multiplié par 5 entre 2000 et 2004**. Ce changement est dû, entre autres, aux avancées technologiques qui ont permis une baisse significative des coûts : la synthèse d'une paire de bases⁷ coûtait 30 \$ en 1970, 1 \$ en 2004 et environ 0,80 \$ en 2008. Berceau de la biologie synthétique, les États-Unis restent le moteur principal de ces avancées, même si l'Europe a fini par leur emboîter le pas.

Recherche : la domination américaine

On peut relever un **décalage important entre l'Amérique du Nord et l'Europe**, tant par le nombre de publications, leur écart dans le temps que par les financements publics qui soutiennent les projets de biologie synthétique (*Figures 2 & 3*). **Près de 70 % des publications en biologie synthétique sont dus à des équipes américaines**, alors que l'Europe n'en représente que 24 % et la France 2,6 %⁸. La différence entre les États-Unis et le reste du monde est encore plus flagrante lorsque l'on compare les financements, qui sont à 85 % d'origine américaine.

Parmi les **acteurs principaux de la recherche en biologie synthétique**, il faut citer le « BioFabGroup ». Ce groupe rassemble des scientifiques des plus **grandes universités américaines** (MIT, Berkeley, Harvard, Princeton), qui développent la biologie synthétique dans leurs laboratoires mais également au sein des premières entreprises de biologie synthétique, en tant que fondateurs ou conseillers scientifiques. Leur **relation avec le secteur privé et le monde politique** est un élément clé pour comprendre le secteur de la biologie synthétique. **Les scientifiques européens sont beaucoup moins liés aux entreprises que leurs confrères américains**. Une liste très détaillée de ces entreprises figure

⁶ <http://newsroom.ucla.edu/portal/ucla/ucla-researchers-push-nature-beyond-76969.aspx>

⁷ L'ADN est constitué de 4 bases A-T-G-C qui peuvent s'apparier sous les formes suivantes : G-C et A-T. D'où la notion de paire de bases (pb).

⁸ Les trois meilleurs auteurs français comptabilisent une vingtaine de publications chacun depuis 2001.

dans le rapport *Synbiology, An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America*⁹. Parmi ces acteurs apparaît le nom de Craig Venter, le scientifique à la tête de l'entreprise Celera qui avait défié le consortium public international lors du séquençage du génome humain.

Figure 2. Part des publications dans le monde

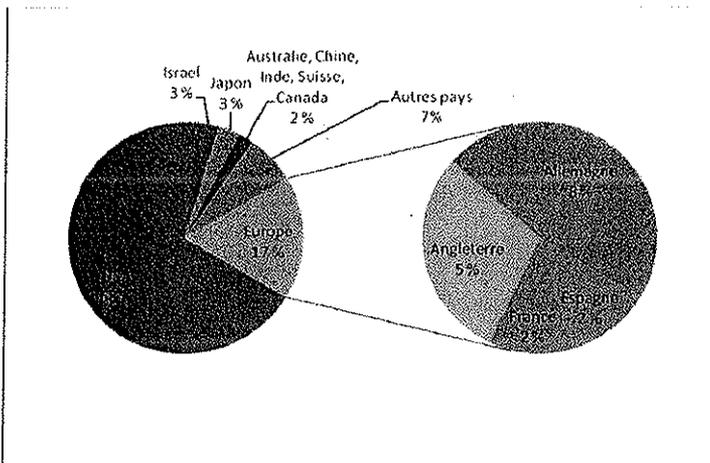
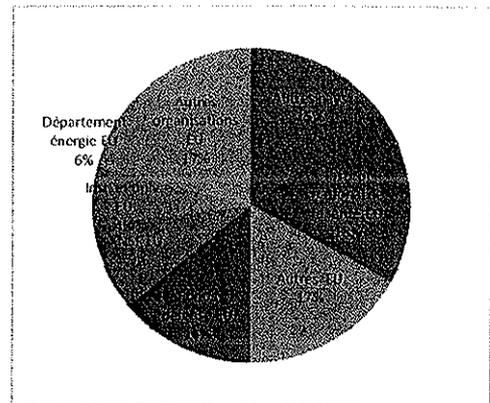


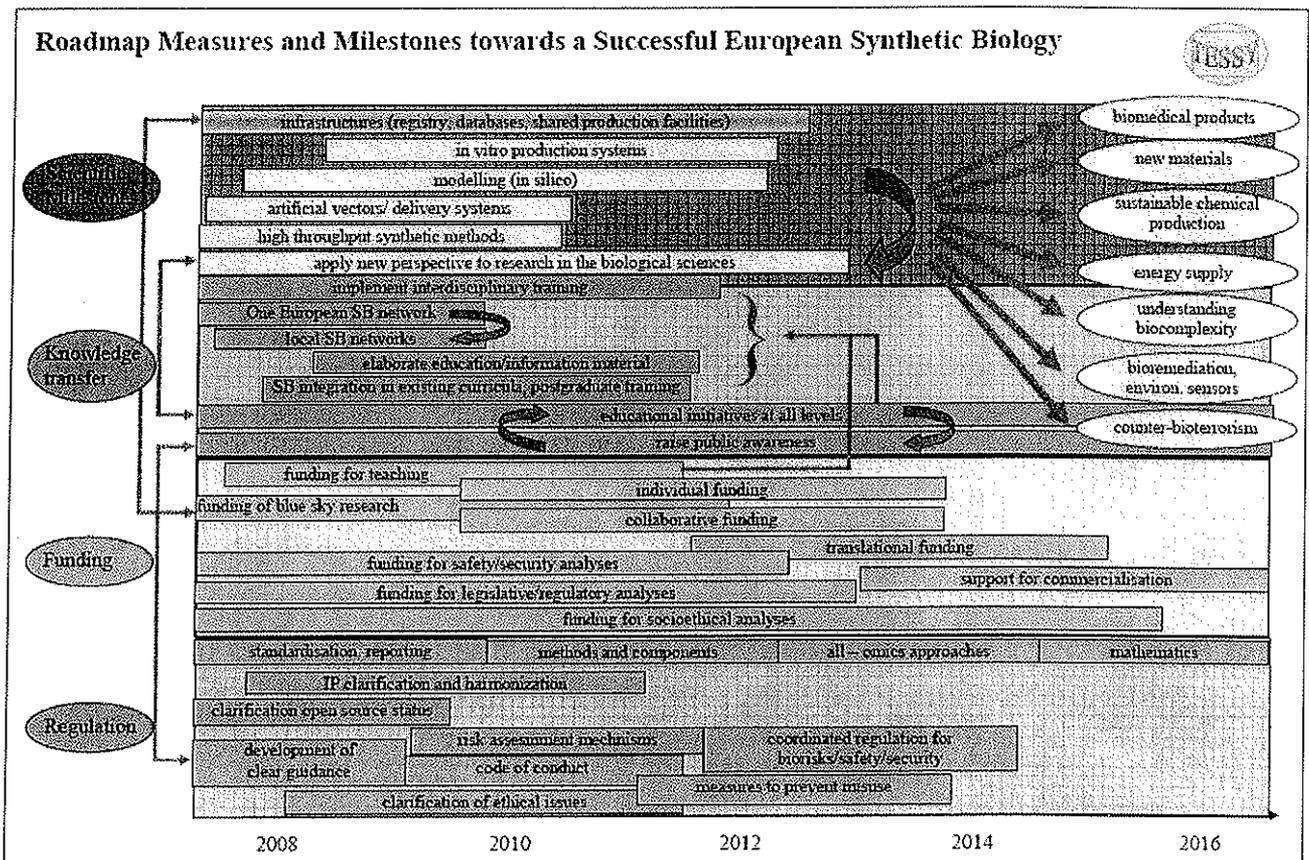
Figure 3. Financements par pays



Source : *Synbiology, An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America*

À l'échelle européenne, la biologie synthétique a été soutenue au sein du programme NEST (New and Emerging Science and Technology) du 6^e programme-cadre européen consacré, à partir de 2005, aux sciences et technologies émergentes. Dix-huit projets ont ainsi été financés pour un montant de 25 millions d'euros, à l'instar du projet TESSY (*Towards a European Strategy for Synthetic Biology*). Celui-ci a proposé en décembre dernier un *roadmap* du développement de la biologie synthétique entre 2008 et 2016 en Europe¹⁰ (cf. figure 4).

Figure 4.



⁹ <http://www2.spi.pt/synbiology/documents/news/D11%20-%20Final%20Report.pdf>

¹⁰ *TESSY Achievements and Future Perspectives in Synthetic Biology*, TESSY Final Report, décembre 2008 : http://www.tessy-europe.eu/public_docs/TESSY-Final-Report_D5-3.pdf

Si ce projet se poursuit en 2009 dans le cadre des conférences européennes sur la biologie synthétique, le 7^e PCRD (2007-2013), n'a jusqu'à présent que lancé des appels d'offre en biologie synthétique dans le cadre de la « bio-économie basée sur la connaissance »¹¹. Les enjeux de la biologie synthétique appellent donc à la construction d'un consortium européen d'envergure suffisante dans une logique de coopération/compétition avec les grandes puissances scientifiques actuelles ou émergentes. La présence française dans les projets européens concernant la biologie des systèmes et la biologie synthétique reste assez limitée, même si certaines équipes de pointe peuvent être identifiées. En France, les investissements proviennent principalement du PCRD et de l'Agence nationale de la recherche (ANR). 19 des 71 pôles de compétitivité pourraient, en théorie, accueillir à terme des projets innovants liés à la biologie synthétique. Citons par exemple : Medicen Paris Région, Capenergies, Céréales Vallée, Cancéropôle, InnoViandes¹², Plastipolis, etc.

Encadré 2 : iGEM, la compétition internationale de la recherche en biologie synthétique

Pour stimuler la recherche en biologie synthétique, le MIT organise, depuis 2004, une compétition appelée iGEM¹³ (International Genetically Engineered Machines) entre les étudiants de différentes universités. La France a été à l'honneur en 2007 en recevant le premier prix dans la catégorie « Foundational Research » au quatrième concours iGEM pour un travail sur l'ingénierie de la toute première bactérie multicellulaire : la *Synthetic Multicellular Bacterium*. L'intérêt industriel de ce projet est de contrôler la production de molécules biochimiques en découplant leur synthèse de la reproduction cellulaire. Autrement dit, on peut ainsi produire un composé en grande quantité tout en contrôlant sa dissémination dans l'environnement.

Voir les vidéos de la conférence Synthetic Biology 4.0 : <http://www.youtube.com/profile?user=BioBricksFoundation&view=videos>

Un marché en plein essor

Le marché de synthèse pure était évalué entre 30 et 40 millions de dollars en 2006, ce qui peut paraître faible au regard du marché du séquençage estimé à environ 7 milliards de dollars (équipement, consommable, services avec un taux de croissance de 10 % à 15 % jusqu'en 2009). Mais le marché de la synthèse enregistre une croissance beaucoup plus rapide. Ainsi, dès 2010, il pourrait atteindre 700 millions de dollars, puis 3 milliards de dollars en 2015, soit un taux de croissance annuel de 30 % à 50 %. Cette progression est portée non seulement par l'essor des biotechnologies mais également par la prise de conscience des décideurs tant des potentialités ouvertes par la biologie synthétique par rapport à la PCR¹⁴ que des intérêts à externaliser cette synthèse.

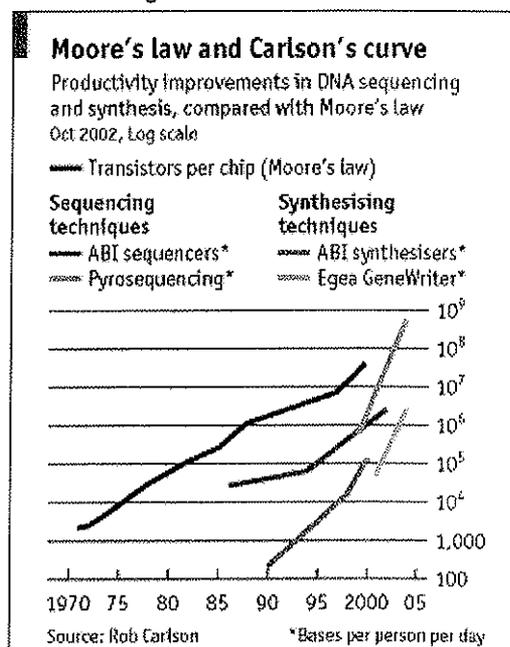
Les gains de productivité dans ce secteur augmenteraient selon une « loi » de Moore.

De manière analogue à la « loi » de Moore pour l'informatique, la course de Carlson décrit une croissance exponentielle de la biologie de synthèse (Figure ci-contre).

Dans la synthèse de l'ADN, la productivité, mesurée en paire de bases séquencée, par un professionnel et par jour, s'est accrue d'un facteur 7 000 sur les 15 dernières années. Le coût pour une paire de bases a été divisé par un facteur 50 et celui nécessaire pour synthétiser de l'ADN par 20 depuis 2000.

Si cette tendance se poursuivait, notamment avec le développement de nouvelles technologies plus efficaces (microfluidique, la synthèse par Digital Micromirror Device, etc.), le coût du séquençage pourrait tomber en dessous de 0,01 \$/paire en 2010, et celui de la synthèse en dessous de 0,10 \$/paire, selon les estimations de Bio Economic Research Associates.

Figure 4. La loi de Carlson



http://www.economist.com/business/displaystory.cfm?story_id=7854314

¹¹ http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe_en.html

¹² Certains peuvent encore en paraître éloignés comme InnoViandes, pôle de compétitivité sur les procédés de fabrication des viandes, mais les États-Unis ont engagé des réflexions sur la production industrielle de protéines animales dans de grands bioréacteurs.

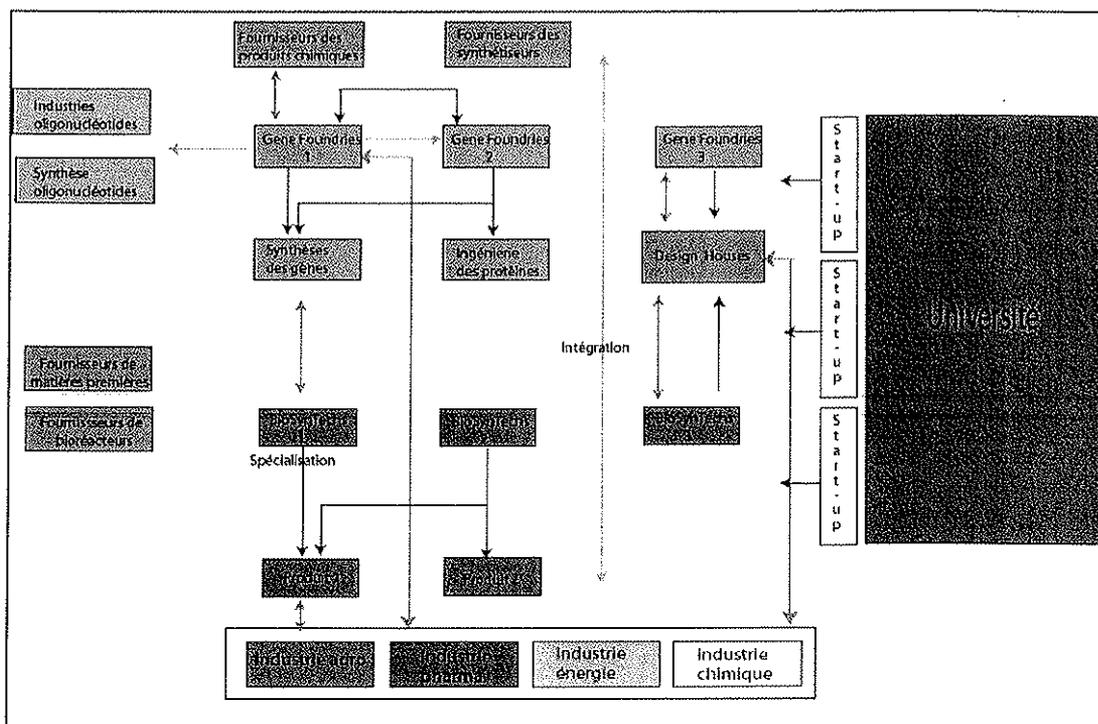
¹³ Site de la compétition iGEM : http://parts2.mit.edu/wiki/index.php/Main_Page

¹⁴ Réaction de polymérisation en chaîne, une technique de biologie moléculaire permettant d'amplifier toute séquence d'ADN, c'est-à-dire d'obtenir une grande quantité de copies d'une séquence nucléotidique donnée.

Le marché de la biologie synthétique est aujourd'hui structuré autour de deux grands types d'entreprises :

- les *Gene Foundries* qui produisent pour leurs clients des fragments d'ADN ;
- les *BioSynTechs* qui visent à fabriquer des micro-organismes susceptibles de produire des biocarburants, des produits biochimiques, des médicaments, de jouer un rôle de biosenseurs, ou encore d'être dotés de capacités de bioremédiation.

Figure 3 : Stratégies des entreprises du secteur de la biologie synthétique¹⁵



Demain, un troisième type d'acteur pourrait émerger : les *Gene Design Houses*, entreprises qui résulteraient de l'externalisation depuis les *Gene Foundries* et les *BioSynTechs* de la fonction de services de *design* de gènes, circuits génétiques et génomes.

Les entreprises des secteurs de l'agroalimentaire, de l'énergie et de la pharmacie ont déjà investi ce marché, à l'instar de Cargill, BP, DuPont et Pfizer. Plus récemment, de nouveaux entrants ont émergé, issus du secteur informatique (Microsoft¹⁶, IBM, SAP, Google, etc.).

Soulignons que les barrières à l'entrée du marché des *Gene Foundries* sont nombreuses. Tout d'abord, une grande partie du marché est verrouillée par les portefeuilles de brevets détenus par quelques grands acteurs clés. Par ailleurs, les coûts sont très importants, du point de vue matériel comme en termes d'investissements en R & D. De plus, pour accéder à ce marché, l'obtention de multiples autorisations gouvernementales est nécessaire en raison des mesures de biosécurité.

La biologie synthétique est un secteur en plein essor qui peut conduire à des approches révolutionnaires dans de nombreux domaines. Les acteurs majeurs de cette industrie, les *Gene Foundries* et les *BioSynTechs*, sont en train de s'organiser pour investir et contrôler le marché. Il est indispensable de dégager dès à présent des éléments de base et des pistes de réflexion pour permettre de relever les défis liés à ce nouveau secteur du champ économique. La biologie synthétique a la possibilité

¹⁵ D'après F. Le Fèvre (2008), *Biologie synthétique, quel business model ?*, Mémoire de fin d'études (2006-2008), IAE, université Paris 1 : http://fhr.lefevre.googlepages.com/Synthia_quel_business_model.pdf

¹⁶ Microsoft a d'abord créé fin 2005 un département de bioinformatique. En 2007, il a annoncé un financement à hauteur de 600 000 dollars pour six équipes de recherche dans le domaine de la biologie synthétique : <http://research.microsoft.com/en-us/collaboration/>

de créer des technologies génériques servant à exploiter les outils et processus bio-inspirés pour des applications industrielles et commerciales.

La recherche en biologie synthétique a été majoritairement menée aux États-Unis. Les plus gros financements de projets en biologie se sont opérés justement en biologie synthétique pour un montant total d'un demi-milliard de dollars¹⁷. Avant 2015, selon certains experts¹⁸, un cinquième de l'industrie chimique américaine (valant 1,8 trillion de dollars) devrait être dépendant de la biologie synthétique. Étant donné l'importance des enjeux, il est nécessaire que la France investisse dans ce domaine pour créer les infrastructures requises. Il paraît ainsi souhaitable que la Stratégie nationale de recherche et d'innovation élève au rang de priorité la biologie synthétique afin que la France puisse occuper toute sa place dans ce nouveau champ de recherche.

> *Pierre-Henry Suet, Département Recherche, Technologies, Développement durable
avec l'appui de Nathalie Bassaler, Service Veille, Prospective, International*

Directeur de la publication :
René Sève, directeur général

Rédactrice en chef de la Note de veille :
Nathalie Bassaler, chef du Service Veille,
Prospective, International

Pour consulter les archives
de la Note de Veille
en version électronique :
[http://www.strategie.gouv.fr/
rubrique.php?id_rubrique=12](http://www.strategie.gouv.fr/rubrique.php?id_rubrique=12)

Centre d'analyse stratégique
18, rue de Martignac
75700 Paris cedex 07
Téléphone 01 42 75 61 00
Site Internet :
www.strategie.gouv.fr



¹⁷ Bucci M. (2007), « Berkeley Center for Synthetic Biology », *Nature Chemical Biology*, vol 3 (9), 527.

¹⁸ http://www.synbioproject.org/process/assets/files/6319/nano_synbio2_electronic_final.pdf

ANALYSE

La biologie synthétique : de la bioingénierie à la bioéthique 2. Les enjeux des futurs organismes vivants synthétiques

À l'instar d'autres technologies, la biologie synthétique nous ferait entrer, selon certains spécialistes, dans une nouvelle ère, celle de la « biolithique »¹, où le vivant devient l'outil. Le 6 octobre 2007, Craig Venter, l'un des pionniers du séquençage génomique, annonçait au *Guardian* le premier pas vers la possible création d'une forme de vie artificielle : « *Nous sommes en train de passer de la lecture du code génétique à la capacité de l'écrire. Cela nous donne la capacité hypothétique de faire des choses jamais envisagées auparavant* »². Chaque avancée de la recherche biologique contient son lot d'interrogations sur les implications juridiques (propriété intellectuelle), sanitaires, environnementales, sociales et éthiques des applications possibles de ces découvertes. Que voulons-nous faire de ces technologies du vivant ? Quels risques sont acceptables ? Quelles conséquences ces représentations nouvelles peuvent-elles avoir sur nos systèmes de valeurs, notre conception de la vie ? À ces questions anciennes, le développement de la biologie synthétique donne de nouvelles dimensions. Par les enjeux majeurs qu'elle recouvre en matière de sécurité, de protection et de contrôle, cette technologie émergente amène à repenser les relations entre la vie et le « pouvoir »³.

Les enjeux de la propriété intellectuelle : quelle alternative aux monopoles sur la vie synthétique ?

En matière de propriété intellectuelle, la biologie synthétique présente la particularité de se situer à la conjonction de deux problématiques, la brevetabilité du vivant et le *copyright* liées à l'informatique. Ces deux champs d'application (biotechnologies et logiciels) ont déjà conduit à remettre en question les dispositions classiques en matière de propriété intellectuelle. Cette particularité oblige donc à évaluer la protection des découvertes issues de la biologie synthétique notamment par le biais des brevets et des droits d'auteur. Par ailleurs, une communauté de pratiques émerge en faveur de l'approche dite « *open source* ».

Brevet et droit d'auteur à l'épreuve de la biologie synthétique

Les systèmes vivants, une fois réduits en modules moléculaires, entrent dans le droit des brevets dès lors qu'ils sont fabriqués artificiellement. Rappelons qu'en France la brevetabilité du vivant⁴ est autorisée pour « *une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain* »⁵.

Le marché de la production des fragments d'ADN est en partie verrouillé par des portefeuilles de brevets que détiennent les quelques grands acteurs clés. Déjà, certains d'entre eux sont en bataille juridique quant aux droits intellectuels sur certaines technologies. Ainsi un accord datant du 31 mars

¹ Henri Kempf, *La Révolution biolithique, Humains artificiels et machines animées*, Albin Michel, 1998.

² <http://www.guardian.co.uk/science/2007/oct/06/genetics.climatechange>

³ Ou le « biopouvoir », selon l'expression de Michel Foucault.

⁴ Suite à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (*Journal officiel* du 7 août 2004).

⁵ La loi indique d'abord que « le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables ». Toutefois, en application de la directive européenne de 1998, elle ouvre une possibilité : « Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet. Cette protection ne couvre l'élément du corps humain que dans la mesure nécessaire à la réalisation et à l'exploitation de cette application particulière. Celle-ci doit être concrètement et précisément exposée dans la demande de brevet » (article L. 611-18 du Code de la propriété intellectuelle).

2008 a concédé à Blue Heron Biotechnology l'utilisation d'une licence détenue par Codon Devices, l'un des « *Big Four* » de la synthèse de gène. La bataille sur les génomes minimaux fait également craindre une mainmise sur les principes de base de la vie, *via* des dizaines de brevets aux revendications très larges (cf. encadré 1).

Encadré 1. Peut-on breveter une bactérie synthétique ?

Craig Venter, le généticien américain qui dès 1992 avait soulevé une polémique internationale en souhaitant breveter des fragments d'ADN, restera dans l'histoire comme l'une des personnalités les plus controversées de ce début du XXI^e siècle. Récemment, les chercheurs du Craig Venter Institute ont travaillé sur la création d'un être vivant « minimum » (il suffit d'assembler 381 gènes et de les placer dans une cellule vide pour créer un être vivant capable de survivre). Le Craig Venter Institute a déposé une demande de brevet auprès des organismes de propriété intellectuelle, aux États-Unis et au niveau mondial, portant sur la création de la première bactérie synthétique au monde : *Mycoplasma laboratorium*. Cette demande aurait avant tout visé à protéger une idée scientifique. Elle contenait également une revendication en termes de droits d'auteur directement inscrite au sein du génome dudit organisme ; le Venter Institute ayant inséré une séquence de nucléotide qui, traduite, référencerait les différents auteurs ayant contribué à cette avancée. L'équipe du Venter Institute souhaiterait inactiver un à un les gènes dispensables de *Mycoplasma genitalium* (une bactérie des voies génitales) jusqu'à conserver entre 265 et 350 gènes sur les 517 initiaux. Ce génome minimal serait ensuite modifié en y insérant les gènes souhaités, copié puis introduit dans des enveloppes bactériennes préalablement débarrassées de leur propre matériel génétique. Outre l'aspect fondamental de ces travaux, une bactérie ainsi « minimisée » pourrait recevoir différents gènes d'intérêt, afin d'obtenir de véritables petites cellules-usines simplifiées et orientées vers des applications précises (pour produire de l'hydrogène et de l'éthanol). Il a fallu attendre le 31 mai 2007 pour que la demande de brevet numéro 20070122826 soit rendue publique et a été refusée. Si cette demande répondait aux critères d'inventivité requis, elle risquait de conférer au Venter Institute un monopole de fait sur une série d'applications. Cette annonce a donc suscité de vives critiques, notamment de la part de l'ETC Group, une association canadienne qui exerce sa vigilance sur les technologies avancées : « *Venter et ses collègues ont franchi une frontière sociétale, et le public n'a même pas eu l'occasion de débattre des implications sociales, éthiques et environnementales de la vie synthétique* ». Cette demande de brevet couvrant, en outre, un certain nombre de gènes qui ne sont pas essentiels à la réplication de la bactérie, cette situation aurait pu conduire à des implications paradoxales : « *si quelqu'un crée un autre microbe en supprimant ces mêmes gènes, le Venter Institute le poursuivra-t-il pour violation de brevet ?* », s'interrogeait l'ETC Group. « *Cette demande de brevet* », explique un rapport d'ETC⁶, « *est aussi un appel au réveil des partisans de la biologie open source - l'idée que les outils et les composants de la biologie synthétique puissent être librement accessibles à tous les chercheurs* ».

La loi sur le droit d'auteur ne statue pas sur la biologie synthétique. Pour l'heure, les instances officielles de la propriété intellectuelle ne souhaitent pas développer un cadre légal supplémentaire spécifique à la biologie synthétique, dans le souci de ne pas complexifier ce domaine. Elles utilisent essentiellement des mécanismes d'analogie qui permettent de rapprocher la biologie synthétique des logiciels. Ainsi, les découvertes peuvent être protégées par les mécanismes de droits d'auteur, mais la protection serait alors faible car uniquement relative au « copier/coller »⁷.

En outre, si le caractère « algorithme biologique » est mis en avant, alors l'invention ne devient plus protégeable par le brevet, sauf si elle est décrite en termes de processus. Comment dès lors favoriser les investissements dans les technologies innovantes liées à la biologie synthétique ?

De nouvelles approches de propriété intellectuelle

Les scientifiques spécialisés dans la biologie synthétique développent actuellement un nouveau cadre de protection de la propriété intellectuelle, proche de celui mis en place pour les logiciels dits « *open source* » ou libres. L'approche « *open source* » en biologie synthétique vise à permettre l'amélioration, les modifications et la redistribution des briques élémentaires (*parts*), circuits génétiques (*devices*) ou systèmes. C'est le cas du *Biological Open Source* (BIOS)⁸ développé par le Centre de recherche australien CAMBIA (Center for the Application of Molecular Biology to International Agriculture). BIOS est un mécanisme qui permet de protéger les innovations en introduisant une distinction entre les technologies ou outils et les produits résultants de ces technologies. Son objectif vise ainsi à « *créer un réservoir commun de techniques de pointe fondamentales, que les preneurs de licences pourront utiliser gratuitement à condition que les améliorations qu'ils apportent aux dites techniques soient aussi partagées* ».

De nombreuses déclinaisons sont possibles avec différents avantages et inconvénients. Par exemple, la biologie synthétique pourrait bénéficier d'une approche de non-revendication de brevet par les grands groupes industriels afin de permettre un enrichissement continu des technologies favorisant

⁶ http://www.etcgroup.org/en/materials/publications.html?pub_id=602

⁷ Pour une comparaison des avantages et inconvénients d'alternatives de protection de la propriété intellectuelle en biologie synthétique, voir A. Rai et J. Boyle (2006), *Synthetic Biology: Caught between Property Rights, the Public Domain and the Commons*. <http://eprints.law.duke.edu/1593/1/5> Plos Biology (2007).pdf

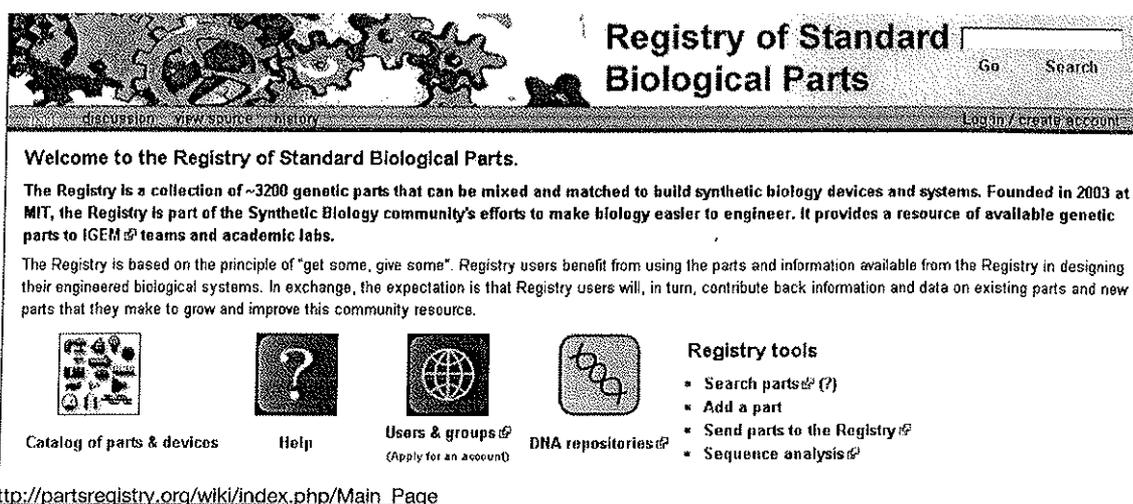
⁸ <http://www.bios.net/daisy/bios/home.html>

l'innovation et les retombées technologiques. Une autre approche consisterait à créer des outils spécifiques pour la propriété intellectuelle de la biologie synthétique. Ainsi, le traité « *Access to Knowledge* » cherche à définir un statut particulier pour les bases de données « *open* », voire à mettre en place un « brevet social » qui serait sécurisé pour un prix très faible mais ne procurerait un monopole que pour une période très réduite. Parallèlement, la fondation « BioBricks » qui regroupe le MIT, Harvard et l'UCSF, soutient « *the Registry of Standard Biological Parts* », une base de données contenant des ensembles de *parts*, *devices* et *systems* dédiés à la biologie synthétique (cf. encadré 2). Le développement de l'approche de type « registre public » permet ainsi une meilleure protection contre les monopoles sur les brevets et réduit les possibilités de développement de brevets triviaux.

Encadré 2. Un registre public en biologie synthétique

L'utilisation de ce registre est soumise à trois principes :

- 1°) La liberté de modifier, d'améliorer et d'utiliser toutes les parts *BioBricks* dans des systèmes *BioBricks* ou avec du matériel génétique non *BioBricks*
- 2°) La mise à disposition du registre des informations relatives à l'amélioration des parts *BioBricks*. L'utilisateur n'est toutefois pas soumis à la mise à jour des informations relatives à du matériel non *BioBrick*
- 3°) L'engagement de l'utilisateur à ne pas empêcher l'usage de ces mêmes parts *BioBricks*, seules ou en combinaison.



Registry of Standard Biological Parts

Welcome to the Registry of Standard Biological Parts.

The Registry is a collection of ~3200 genetic parts that can be mixed and matched to build synthetic biology devices and systems. Founded in 2003 at MIT, the Registry is part of the Synthetic Biology community's efforts to make biology easier to engineer. It provides a resource of available genetic parts to IGEN[®] teams and academic labs.

The Registry is based on the principle of "get some, give some". Registry users benefit from using the parts and information available from the Registry in designing their engineered biological systems. In exchange, the expectation is that Registry users will, in turn, contribute back information and data on existing parts and new parts that they make to grow and improve this community resource.

Registry tools

- Search parts[®] (?)
- Add a part
- Send parts to the Registry[®]
- Sequence analysis[®]

http://partsregistry.org/wiki/index.php/Main_Page

Il reste alors à trouver un équilibre qui permette d'encourager les investissements favorables à l'innovation en octroyant des monopoles bien définis (périmètre du territoire géographique, temporel et contextuel de l'invention) sans que ces derniers empêchent l'essor des innovations et applications attendues. Le choix d'un modèle économique, basé sur le brevet ou l'*open source*, ainsi que la standardisation des modules synthétisés et stockés, sur le modèle du Registry of Standard Biological Parts, joueront un rôle déterminant dans le développement de la biologie synthétique.

De la biosûreté à l'éthique : de nouvelles questions posées par la biologie synthétique ?

Le développement de la biologie synthétique soulève de nombreuses questions sur notre conception du vivant et sur les risques en matière de biosûreté et de biosécurité (cf. tableau 1).

La biologie synthétique repose notamment sur l'idée que les systèmes vivants constituent des assemblages de modules standards qui peuvent être détachés de leur contexte naturel ou fabriqués en laboratoire avant d'être stockés dans des biothèques, sortes de « garages de pièces détachées du vivant ». Certains chercheurs se sont lancés dans des bricolages inédits visant à créer de nouveaux systèmes de codage génétique ou encore des formes de vie artificielle à partir de support informationnel différent de l'ADN[®]. Leurs objectifs sont la conception *de novo* de systèmes biologiques, *i.e.* la reprogrammation d'organismes vivants et de fonctions n'existant pas dans la

[®] Voir par exemple les travaux du chimiste Steven A. Benner de l'université de Floride et le projet du physicien Steen Rasmussen du laboratoire de Los Alamos.

nature. La biologie synthétique interpelle donc notre conception du vivant et ravive les débats éthique et religieux sur la sacralité de la vie.

- La « synthèse » de tout ou partie d'un organisme vivant est-elle éthiquement acceptable ?
- Où se situe la frontière entre le naturel et l'artificiel ?
- Qu'est-ce qui différencie le vivant d'une machine répliquative ?
- À quel moment un chercheur devient-il un créateur ?

Au-delà des interrogations sur les notions de risque et de bénéfice, de maîtrise et de transgression, la biologie synthétique nous invite à « *retisser le lien toujours fragile entre la démarche de recherche biologique – l'interrogation sur ce que nous sommes capables de comprendre et de faire – et la démarche de réflexion éthique – l'interrogation sur ce que nous souhaitons devenir, sur la manière dont nous voulons librement inventer notre avenir* »¹⁰.

Tableau 1. Questions anciennes, nouvelles dimensions

Enjeu	Modification génétique	Biologie synthétique	Signification pour le biodébat
Biosûreté	▪ Organisme « hôte » original comme référence	▪ Plus de référence naturelle Bio-erreur, conception erronée d'un symbio-système	▪ Nouvelles questions et incertitudes sur l'analyse du risque
Biosécurité	▪ Bactéries et virus dangereux connus	▪ Difficulté à repérer quels morceaux de l'ADN seront utilisés ▪ Bio-terreur, utilisation malveillante des applications de la biologie synthétique ▪ Risques associés au <i>Biohacking</i>	▪ Contrôle de la mauvaise utilisation d'organismes potentiellement dangereux ▪ Frontière entre divertissement et menace réelle
Éthique	▪ Altération avec les organismes existants	▪ Création (en partie) d'une vie artificielle	▪ Frontières entre le naturel et l'artificiel, le vivant et l'inanimé

Source : d'après Bart Walhout, *Is this (the good) Life ?, Exploring the World of Synthetic Biology*, Rathenau Institute, avril 2008

La construction de ces nouveaux organismes pose également des enjeux en matière de biosûreté et biosécurité, deux éléments essentiels de la non-prolifération biologique.

On entend par biosûreté, l'application de procédures et de processus efficaces pour prévenir les infections accidentelles par des organismes dangereux, ou le rejet de ces organismes, ainsi que pour confiner les organismes biologiques aux laboratoires. Les développements actuels de la biologie synthétique sont tous conçus pour se dérouler en laboratoire ou dans des infrastructures chimiques ou pharmaceutiques. Dans la pratique du génie génétique, de tels systèmes, qui sont soumis aux exigences de la loi sur l'utilisation confinée, se sont avérés sûrs. Des formes de vie synthétiques ne peuvent guère survivre, en théorie, hors du laboratoire : moins elles ressemblent à des formes de vie naturelles, plus faibles sont leurs chances. Pour Drew Endy, bio-ingénieur travaillant à l'université de Stanford en Californie, leader dans le domaine de la biotechnologie en accès libre, qui a proposé le recours à un mécanisme d'échappement au milieu (*fail-fast*), « *moins nos réalisations seront naturelles moins elles seront risquées* ». Ce raisonnement peut toutefois faire craindre des exceptions imprévues.

Quant à la biosécurité, elle renvoie à l'application de mesures de protection physique efficaces ayant pour but d'empêcher des tiers (terroristes, criminels, etc.) de mettre la main sur des pathogènes dangereux. Aujourd'hui, en vue d'élaborer notamment de nouveaux vaccins et médicaments antigrippaux, les scientifiques cherchent à synthétiser des génomes de plus en plus larges, du « petit » génome pour créer des virus aux génomes de virus, comme celui de la poliomyélite en 2002¹¹. Dans un avenir proche, et à mesure que la technologie progressera, les chercheurs seront vraisemblablement capables d'épisser ensemble des génomes d'organismes différents pour créer de nouveaux pathogènes, des organelles artificielles voire de nouveaux organismes. Si une quantité importante d'échantillons de virus est aujourd'hui conservée dans des laboratoires hautement sécurisés, à l'instar des Centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC), les résultats scientifiques obtenus lors de leur fabrication sont partagés avec l'ensemble de la communauté scientifique internationale *via* la « GenBank » des Instituts nationaux américains de la santé. Or, cette diffusion de l'information et cette évolution technique sans précédent appellent à

¹⁰ J.-C. Ameisen, président du comité d'éthique de l'INSERM et professeur d'immunologie à l'université de Paris VII - faculté de médecine Xavier Bichat, « Éthique et Biologie de synthèse », *Transversales Sciences Culture*, 2004.

¹¹ Ce virus a été créé par l'équipe du Professeur Eckard Wimmer de l'université de l'État de New York ; celui de la grippe espagnole de 1918 par celle du Professeur Jeffrey Taubenberger de l'institut de pathologie de l'armée américaine en 2005.

une rigoureuse vigilance : la relative facilité d'accès aux génomes de pathogènes et la possibilité de les fabriquer à moindre coût, pourraient entraîner, dans certaines conditions, des déviations potentielles, qui suscitent donc quelques interrogations générales :

- Doit-on laisser ces expérimentations uniquement au sein des laboratoires ?
- Est-on en mesure de contrôler les êtres vivants « construits » ? Comment renforcer la sûreté biologique, dès lors que les échanges portent désormais sur des informations et non plus uniquement sur des transferts de matériels biologiques¹² ? Convient-il de définir de nouveaux protocoles de biosûreté ?
- Ces organismes artificiels pourraient-ils proliférer de façon autonome dans l'environnement ? Peuvent-ils infecter des cellules d'autres êtres vivants et s'y multiplier ? La nouvelle combinaison de leurs gènes conduit-elle à des effets inattendus ?
- Faut-il imposer l'absence d'autonomie des organismes créés en les rendant incapables de dissémination ?

Quelles régulations de la biologie synthétique ?

La situation actuelle rappelle celle du génie génétique dans les années 1970. On pouvait obtenir un nouvel agent infectieux plus meurtrier que le virus de la variole ou le streptocoque. Ce sont ces craintes qui amenèrent les scientifiques à définir un **cadre d'auto-régulation**, lors de la **Conférence d'Asilomar** (Californie) en 1975. Quelque 150 scientifiques établirent des règles strictes pour fixer les limites dans lesquelles les recherches sur l'ADN recombinant devaient s'exercer. La technologie devait par exemple s'appliquer exclusivement aux organismes incapables de vivre indépendamment hors du laboratoire et ne devait pas être utilisée dans des gènes susceptibles d'être actifs chez l'homme. Saluée par les scientifiques comme une date-clé en matière de responsabilité sociale et d'autonomie, cette rencontre a conduit à la rédaction d'une charte diffusée à la presse. En 1976, les National Institutes of Health (NIH), aux États-Unis, furent les premiers à définir les règles auxquelles souscrivirent rapidement les scientifiques européens : **les équipes devaient déclarer leurs recherches et établir des mesures de confinement à l'intérieur de leur laboratoire.**

L'organisation d'une conférence de type Asilomar pour la biologie synthétique fut envisagée dès 2004 et Stephen Maurer, directeur de l'École de politique publique de Berkeley prépara un livre Blanc¹³ à discuter lors de la conférence Synbio 2.0 en mai 2006. Cette démarche d'auto-régulation suscita la réaction de trente-huit associations¹⁴ pointant la nécessité d'impliquer la société civile à l'information et au débat sur les avantages et risques liés au développement de la biologie synthétique. Cette exigence est également partagée par le Conseil international sur la gouvernance des risques¹⁵ et plusieurs conseils de recherche du gouvernement du Royaume-Uni¹⁶.

Aux États-Unis, de nombreux rapports et études ont abordé les questions de biosûreté et de biosécurité posées par la biologie synthétique¹⁷. À la suite des recommandations du Committee on Research Standards and Practices to Prevent the Destructive Application of Biotechnology¹⁸, le gouvernement américain a créé, en mars 2004, le **National Science Advisory Board for Biosecurity** (NSABB, bureau américain pour la sécurité) pour assurer une surveillance des génomes¹⁹.

¹² Les Accords de transfert de matériels biologiques, *The Biological Materials Transfer Agreement Project*, ne tiennent pas compte des échanges numériques.

¹³ Voir *From Understanding to Action: Community-Based Options for Improving Safety and Security in Synthetic Biology*: <http://gspp.berkeley.edu/ihs/UC%20White%20Paper.pdf>

¹⁴ Parmi elles : ETC Group, The International Center for Technology Assessment, The Sunshine Project (une ONG consacrée aux armes biologiques), les Amis de la Terre, etc. Voir : http://sciencescitoyennes.org/article.php3?id_article=1497

¹⁵ IRGC (2008), *Synthetic Biology – Risks and Opportunities of an Emerging Field*: http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_ConceptNote_SyntheticBiology_Final_30April.pdf

¹⁶ A. Blamer et P. Martin (2008), *Synthetic Biology – Social and Ethical Challenges*, University of Nottingham's Institute for Science and Society, rapport rédigé à la demande du Biotechnology and Biological Sciences Research Council: http://www.biologiesynthetique.fr/uploads/Main/Rapport_Research_council.pdf.
Royal Academy of Engineering (2009), *Synthetic Biology: Scope, Applications and Implications*.
http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf

¹⁷ Voir par exemple, G. Church (2004), *A Synthetic Biohazard Nonproliferation Proposal*.
http://arep.med.harvard.edu/SBP/Church_Biohazard04c.htm

¹⁸ Installé pour répondre à la préoccupation croissante que les recherches dans les sciences de la vie pourraient être employées à des fins de guerre biologique ou de bioterrorisme

¹⁹ <http://www.cdc.gov/od/sap/docs/salist.pdf> ;

http://oba.od.nih.gov/biosecurity/pdf/Final_NSABB_Report_on_Synthetic_Genomics.pdf

En 2005, une étude du MIT, financée par l'Alfred P. Sloan Foundation, proposait une solution intermédiaire au recours à une réglementation, consistant à contrôler les entreprises qui synthétisent des gènes, à former les utilisateurs de façon adéquate et à renforcer les IBC (*Institutional Biosafety Committees*). Publié en 2007, un nouveau rapport financé par la fondation Sloan²⁰ avançait dix-sept options pour une meilleure gouvernance de la biologie synthétique : élargissement des comités de biosécurité, compilation d'un manuel pour la biosécurité dans les laboratoires, incorporation de l'enseignement des risques et des bonnes pratiques dans les programmes d'études universitaires, etc. Plusieurs exigences y étaient formulées à l'égard des fabricants de génomes et gènes synthétiques, parmi lesquelles la vérification de l'absence de séquences pathogènes dans les ADN commandés et celle de l'identité des clients qui commandent l'ADN synthétique. Si des logiciels de *screening*, détectant puis rejetant les séquences d'agents classifiés « bioterrorisme » sont disponibles, peu d'entreprises y ont recours aujourd'hui, en dépit de la démarche volontaire engagée par l'Association des industriels de la biologie synthétique (IASB) pour promouvoir un code de bonne conduite²¹.

Aussi certains²² réclament-ils l'adoption par le Congrès américain d'une loi obligeant tous les fabricants de génomes synthétiques à pratiquer cette vigilance. D'autres s'interrogent plus largement sur la pertinence d'une réglementation : aux États-Unis, le débat reste vif entre ceux qui estiment qu'elle poserait des barrières limitant le développement de la biologie synthétique et ceux qui la jugent nécessaire pour maîtriser les risques. En mars 2009, le rapport américain *New Life, Old Bottles: Regulating First-generation Products of Synthetic Biology*²³ a examiné les avantages et les inconvénients à utiliser le système réglementaire fédéral actuel pour encadrer la première génération de produits et procédés issus de la biologie synthétique. Pour son auteur, les réglementations actuelles ne sont pas suffisamment adaptables pour garantir la biosécurité des futurs produits. Même si, dans un premier temps, il est possible d'utiliser le système réglementaire actuel, il apparaît clairement que pour des produits plus sophistiqués, en particulier qui n'ont pas vocation au confinement, les agences concernées devront faire face à des défis nouveaux liés à l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires ; aux ressources en personnels compétents pour évaluer et contrôler ces risques ; aux opérations de contrôle pour des utilisations en dehors de zones de confinement ; à la mise en place de réglementations nouvelles adaptées à cette technologie émergente. Même s'il n'y a pas d'urgence à court terme, ce rapport invite à réfléchir dès aujourd'hui à la question de la biosécurité des produits issus de la biologie synthétique afin que le système de réglementation soit prêt d'ici les 5 à 10 ans

Enfin, un collectif composé de chercheurs²⁴, de représentants d'institutions gouvernementales américaines²⁵ et d'industriels²⁶ en biotechnologie a proposé un plan pour contrôler l'élaboration des séquences d'ADN de synthèse²⁷. Ce plan vise notamment à constituer un réseau de distribution de *bioBricks* favorisant la surveillance systématique de séquences synthétiques pathogènes (*figure 1*).

²⁰ M. Garfinkel, D. Endy *et al.* (2007), *Synthetic Genomics: Options for Governance* :

<http://www.jcvi.org/cms/fileadmin/site/research/projects/synthetic-genomics-report/synthetic-genomics-report.pdf>

²¹ <http://www.nature.com/nature/journal/v455/n7212/full/455432a.html>

²² Voir par exemple : R. A. Zilinkas et J. B. Tucker (2006), « The Promise and Perils of Synthetic Biology », in *The New Atlantis, Journal of Technology and Society*. <http://www.thenewatlantis.com/docLib/TNA12-TuckerZilinkas.pdf>

²³ http://www.synbioproject.org/process/assets/files/6319/nano_synbio2_electronic_final.pdf. Ce rapport s'inscrit dans le « Synthetic Biology Project » (lancé en 2008 par le Woodrow Wilson International Center for Scholars) et fait suite au rapport « Trends in American & European Press Coverage of Synthetic Biology: Tracking the Last Five Years of Coverage » (2008).

²⁴ Parmi eux : George Church, directeur du Harvard's Center for Medical Genetics et Drew Endy, Department of Biological Engineering du MIT

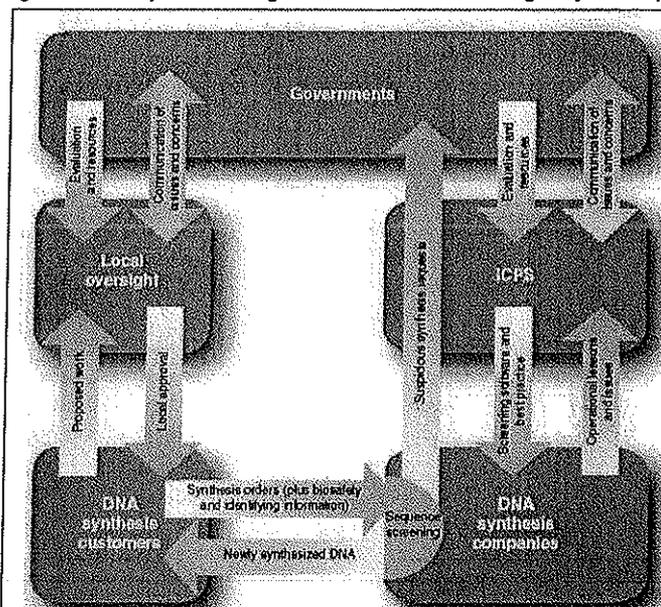
²⁵ FBI, US National Science Foundation Synthetic Biology Engineering Research Center

²⁶ The International Consortium for Polynucleotide Synthesis (ICPS), regroupant notamment *Codon Devices, Genearth, Coda Genomics, Blue Heron Biotechnology*

²⁷ « DNA Synthesis and Biological Security », *Nature Biotechnology*, vol 25, n° 6, juin 2007:

http://cstsp.aaas.org/files/DNA_synthesis_NGP2007.pdf ou <http://pgen.us/PPDSS.htm>

Figure 1. Un système de gouvernance de la biologie synthétique



Source : « DNA Synthesis and Biological Security », *Nature Biotechnology*, vol 25, n° 6, juin 2007

Au niveau européen, les réflexions sur les implications de la biologie synthétique en matière d'éthique et de sécurité ont été entamées au sein du programme NEST (New and Emerging Science and Technology) du 6^e programme-cadre européen consacré aux sciences et technologies émergentes. Si, pour les experts du NEST, la biologie synthétique ne pose pas de nouveaux problèmes éthiques par rapport à la biologie moléculaire ou au génie génétique, les risques en matière de biosécurité sont en revanche considérés comme particulièrement problématiques. Pour y faire face, leur rapport de 2005²⁸ évoquait plusieurs pistes, parmi lesquelles : le contrôle des entreprises qui synthétisent les gènes ; la création d'une banque de données des micro-organismes potentiellement pathogènes, des gènes toxiques et des circuits génétiques ; la mise en place d'un comité international pour analyser les mauvaises utilisations possibles de la biologie synthétique et énoncer des lignes directrices préventives. Ces dernières pourraient être traduites dans une nouvelle loi régulant les échanges et l'accès aux matériels des fournisseurs.

Lancé dans le cadre du 6^e PCRD, le projet TESSY (*Towards a European Strategy for Synthetic Biology*) propose, en décembre 2008²⁹, un *roadmap* des mesures de régulation à mettre en place entre 2008 et 2016 pour assurer le succès du développement de la biologie synthétique en Europe³⁰. Y figurent notamment : le développement de lignes directrices claires, la mise en place de mécanismes d'évaluation des risques et d'un code de conduite, l'adoption de mesures pour prévenir les mauvais usages de la biologie synthétique et la coordination de la régulation en matière de biorisques (biosûreté et biosécurité). Notons également une initiative originale dans le cadre du projet européen Synbiosafe³¹ : la tenue d'une conférence en ligne sous la forme d'un forum Internet dédié aux questions d'éthique et de sécurité soulevées par la biologie synthétique. Ses conclusions³² soulignent une triple nécessité : bien négocier les incertitudes autour des risques et des bénéfices de la biologie synthétique ; sensibiliser les communautés scientifiques en biologie synthétique aux risques de biosûreté et de biosécurité ; diffuser la connaissance à l'ensemble des citoyens. Si une gouvernance au niveau européen doit être mise en place avant que la plupart des applications en biologie synthétique ne soient réalisées, le projet ne tranche pas sur les modalités qu'elle pourrait recouvrir.

²⁸ Synthetic Biology. Applying Engineering to Biology, *Report of a NEST High-Level Expert Group, 2005* : <http://www.synbiosafe.eu/uploads///pdf/EU-highlevel-syntheticbiology.pdf>

²⁹ TESSY Achievements and Future Perspectives in Synthetic Biology, TESSY Final Report, décembre 2008 : http://www.tessy-europe.eu/public_docs/TESSY-Final-Report_D5-3.pdf

³⁰ Voir La Note de veille n° 136, Centre d'analyse stratégique, juin 2009.

³¹ www.synbiosafe.eu/forum

³² http://www.synbiosafe.eu/uploads///pdf/SYNBIOSAFE-background_paper.pdf

Enfin, le **Groupe européen d'éthique (GEE)** s'est saisi des questions sanitaires, éthiques et sociétales que pose cette technologie émergente. Depuis février 2009, le GEE procède ainsi à une série d'auditions préparatoires au rendu prochain de son avis sur **l'éthique de la biologie synthétique**³³. Le Comité d'experts sur les risques émergents (SCENHIR) devrait également plancher sur les problèmes de maîtrise des organismes artificiels en construction (bio-terreur et bio-erreur).

Les acteurs de la **société civile**, à l'instar du groupe ETC, s'invitent également dans le débat. Dans son rapport de 2007³⁴, celui-ci recommandait :

- la tenue d'un large débat public sur les implications socioéconomiques et éthiques, les impacts environnementaux, sanitaires, sur les droits de l'Homme et la sécurité ;
- des mesures législatives encadrant ces recherches : la société civile doit se saisir de ce domaine de la science et discuter aux niveaux nationaux et internationaux de la réponse à y apporter ;
- des discussions sur les aspects de biosécurité et l'adoption de règles pour réduire les risques de bio-erreur et de bio-terreur ;
- une évaluation par les instances internationales des implications de la synthèse d'ADN et de la biologie synthétique ;
- l'interdiction de privatiser, par le biais des brevets, les bases biologiques de la vie (ADN, gène, cellules...);
- la création d'une instance internationale pour gérer et évaluer les impacts sociétaux des technologies émergentes.

En France, la biologie synthétique n'entre ni dans le cadre des dispositions de la loi bioéthique de 2004 ni totalement dans celui de la réglementation de la loi sur les OGM. Pour réaliser un meilleur encadrement, on pourrait en particulier : développer et encourager des programmes permettant de **mieux appréhender les risques potentiels** ; organiser une **réflexion éthique sur la recherche en biologie synthétique au niveau national**, à travers les instances existantes compétentes, dans le cadre du Conseil supérieur de la recherche et de la technologie (CSRT) ou du Haut Conseil des Biotechnologies.

> *Pierre-Henry Suet, Département Recherche, Technologies, Développement durable
avec l'appui de Nathalie Bassaler, Service Veille, Prospective, International*

Directeur de la publication :
René Sève, directeur général

Rédactrice en chef de la Note de veille :
Nathalie Bassaler, chef du Service Veille,
Prospective, International

Pour consulter les archives
de la Note de Veille
en version électronique :
[http://www.strategie.gouv.fr/
rubrique.php3?id_rubrique=12](http://www.strategie.gouv.fr/rubrique.php3?id_rubrique=12)

Centre d'analyse stratégique
18, rue de Martignac
75700 Paris cedex 07
Téléphone 01 42 75 61 00
Site Internet :
www.strategie.gouv.fr



³³ http://ec.europa.eu/european_group_ethics/activities/index_fr.htm

³⁴ http://www.etcgroup.org/en/materials/publications.html?pub_id=602

INNOVATION

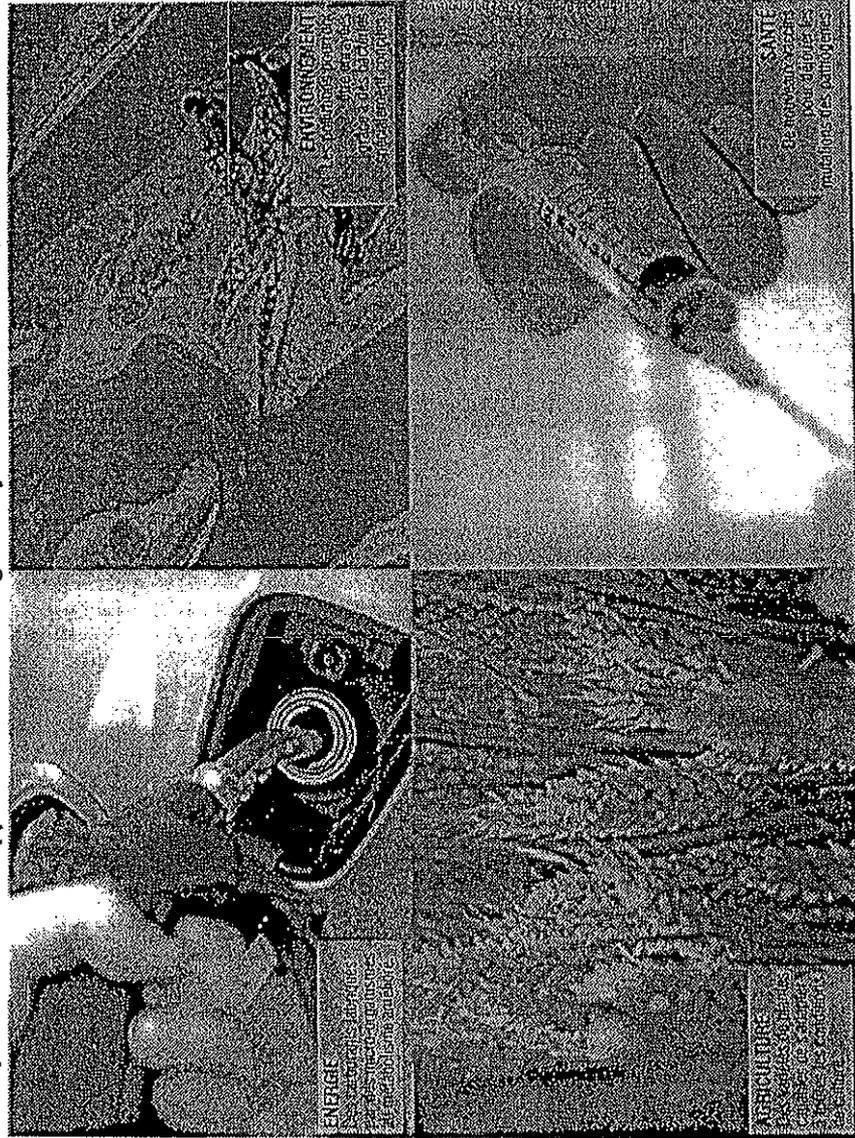
Les promesses de la biologie de synthèse

L'amélioration ou la création de systèmes biologiques nouveaux aura un impact industriel considérable. Si la biologie de synthèse est encore une discipline émergente, il est déjà possible de prédire certaines de ses applications.

La publication, dans la revue « Science », des travaux de Craig Venter sur la création d'une bactérie au génome synthétique a donné un coup de projecteur sur une discipline encore peu médiatisée : la biologie de synthèse. Celle-ci vise à améliorer les systèmes biologiques existants, mais aussi à en concevoir et en fabriquer de nouveaux artificiels, pour aboutir à des applications industrielles. Comme l'explique Philippe Michère, cofondateur de Global Bioenergies, elle renouvelle complètement la démarche de la biologie. « Il ne s'agit plus, comme avec la biologie moléculaire, de former une hypothèse théorique pour en déduire un résultat donnant lieu, peut-être, à une application. La démarche de la biologie de synthèse est celle de l'ingénieur qui comprend en construisant avec un objectif utilitaire intrinsèque. » Son potentiel économique est donc jugé considérable puisqu'elle promet d'améliorer l'efficacité des processus, de réduire leur impact sur l'environnement et de diminuer les coûts. Même si c'est à ce stade, impossible à chiffrer.

La discipline est en effet émergente, y compris aux États-Unis, pourtant pionniers en la matière dès le milieu des années 2000, avec des investissements non négligeables : 16 millions de dollars de la National Science Foundation pour financer le Synthetic Biology Engineering Research Center de Berkeley, 43 millions de la Fondation Bill & Melinda Gates destinés aux applications médicales, 500 millions de dollars du département de l'Énergie et de BP pour financer l'Energy Biosciences Institute. Et

Principaux domaines d'applications de la biologie de synthèse



celle de biodiesel à partir d'huiles végétales, mais ces processus sont particulièrement inefficaces, lit-on dans le rapport. La régénération du métabolisme des micro-organismes qui y sont mis à contribution permettrait d'optimiser le processus. On peut aussi envisager que, en utilisant des micro-organismes artificiels, il soit possible de recourir à d'autres sources d'énergie pour produire des carburants.

Craig Venter compte par exemple déplacer le terrain de ses exploits des bactéries vers les algues. Sa société, Synthetic Genomics, a signé l'an dernier, un accord de plus de 300 millions de dollars avec le pétrolier Exxon-Mobil pour mener un programme de recherche de biocarburants basé sur la photosynthèse des algues. Mais beaucoup de composés chimiques issus de la pétrochimie qui entrent dans la composition de produits de la vie courante pourraient aussi être désormais produits par des micro-organismes à partir de biomasse.

Végétaux et pesticides

Côté environnement, les développements les plus intéressants portent sur la mise au point de capteurs biologiques capables de détecter les pollutions biologiques, chimiques ou minérales, couplés à des procédés de purification (pour l'eau) ou sur la reprogrammation de micro-organismes capables de « digérer » le dioxyde de carbone (CO₂).

Après les OGM, une nouvelle génération de sémences dotées de propriétés intéressantes au plan agronomique ou au plan nutritionnel (par exemple pour l'alimentation animale) pourrait être conçue en créant de nouveaux gènes. On nous promet aussi des pesticides plus spécifiques et plus facilement biodégradables.

Enfin, au croisement de la biologie de synthèse et des nanotechnologies, on trouve des applications aux matériaux et la création de nouvelles générations de composants et de systèmes fonctionnant sur une base biologique et non plus microélectronique.

CATHERINE DUCRUET

C'est le cas des travaux de deux équipes californiennes : l'une est parvenue à reprogrammer des levures pour leur faire produire un précurseur de l'antémisine, molécule utilisée pour combattre la malaria. L'autre a réussi à faire fabriquer des protéines de soie d'araignée à un type de salmonelle. A priori, tous les domaines liés aux sciences de la vie ou à la chimie devraient bénéficier du développement de la biologie de synthèse, selon un rapport de la Royal Academy of Engineering britannique.

En matière de santé, le rapport estime aussi que, grâce à l'ingénierie du métabolisme des micro-organismes, on devrait pouvoir fabriquer plus efficacement et à moindre coût d'autres médicaments des molécules naturelles souvent trop difficiles à synthétiser par la chimie classique ou des protéines thérapeutiques. A l'échelle de la décennie, on peut aussi envisager le couplage de la biologie de synthèse avec la tég-

nération tissulaire pour cultiver des cellules difficiles à obtenir aujourd'hui. Enfin, à plus long terme encore, on peut rêver à des vaccins « intelligents », capables de mettre en échec les mutations des pathogènes en s'y adaptant.

Nouveaux carburants L'énergie est aussi un domaine d'application majeur de la biologie de synthèse. « Les biocarburants actuels résultent de la production d'éthanol à partir de sucre ou de

INTERVIEW

JEAN-MICHEL BESNIER PHILOSOPHE

« L'homme est moderne parce qu'il parachève la nature »

Jean-Michel Besnier, dont le dernier livre, « Demain, les post-humains », paru l'an dernier, s'intéressait à l'artificialisation de l'humain grâce aux biotechnologies et aux sciences cognitives, a suspendu ses activités d'enseignant à la Sorbonne pour diriger le département sciences et société au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

La bactérie obtenue par Craig Venter pose-t-elle des problèmes philosophiques ou éthiques inédits ?

Dans la mesure où on aurait pu obtenir la même bactérie par génie génétique, elle ne pose pas en elle-même de problème nouveau. En revanche, son mode d'obtention renforce encore son caractère artificiel. Avec le génie génétique, il s'agit d'ajouter ou de retrancher quelques gènes. Ici, c'est le génome entier qui est fabriqué, mais à partir d'une copie d'un génome existant dans la nature. Et c'est ce caractère artificiel qui frappe les imaginations.

L'artificialisation de la nature est-elle une bonne chose ?

Toute l'agriculture biologique humaine tend à faire de la nature plus artificielle. La domestication des animaux à l'échelle humaine a été une première humaine majeure imprimée à la nature. Il n'y a qu'à comparer par exemple toutes les races de chiens que nous avons créées pour nous servir à la chasse dans la forêt, les troupeaux ou aujourd'hui comme animaux de



Jean-Michel Besnier.

compagnie. L'homme est moderne parce qu'il parachève, voire surpasse, une nature jugée imparfaite. Si certains critient à la transgression, c'est qu'ils sacralisent la nature, alors même qu'une tradition catholique pourrait attester que Dieu en a accordé l'usage à l'homme, justifiant ainsi la liberté qu'on tire par exemple du Jésus de Francisco Suarez qui a lu en ce sens, au XVIII^e siècle, les Pères de l'Église.

Il faut venir sur la nature avec une autre chose. C'est la vie en soi sans autre. Sans aucun degré fait-il toute différence. Si on considère que la bactérie fabriquée par Craig Venter n'est qu'une première étape vers la création d'un organisme vivant beaucoup entièrement nouveau et convoqué effectivement les hab-

itasses du démiurge et de l'ap- prenti sorcier pour dénoncer la démesure de l'entreprise. Mais en même temps, le caractère aléatoire de la nature n'est-il pas lui-même étonnant pour l'homme ? Et la biologie de synthèse qui est affaire d'ingénieurs ne va-t-elle pas à l'en- contre de l'indétermination na- turelle. Elle veut créer un vivant parfaitement contrôlable, et d'au- tant plus contrôlable qu'il diffèrera très largement de ce qui existe déjà dans la nature.

La biologie de synthèse est-elle, pour autant exemptée de risques ?

Naturellement non. D'abord parce que, comme n'importe quelle technologie, des individus mal intentionnés peuvent la récupérer, par exemple à des fins de bioter- risme. La possibilité d'accéder au mode d'emploi des techniques de biologie moléculaire est universelle et la barrialisation de l'application de séquences d'ADN se font en effet la menace créant ensuite, quoi qu'en disent les promoteurs de la biologie de synthèse, on ne sait pas quelles seraient les conséquences pour l'homme et l'environnement de la diffusion d'un élément d'une technologie génétique artificielle. En fait, ce n'est pas que les génomes se focalisent exclusivement sur les risques associés à cette nouvelle approche, il faut ouvrir le débat sur le montant de la dépense que nous faisons au lieu de donner tout sans l'impression que la science est en train d'imposer l'irréversible. PROPOS RECUEILLIS PAR C. D.

Le premier génome synthétique de bactérie, évolution ou révolution ?

L'appréciation de la portée du travail réalisé par l'équipe de Craig Venter varie selon qu'on in- terroge des spécialistes de la bio- logie moléculaire ou de la biologie de synthèse. Mais on est encore loin de la création de la vie.

Le 20 mai dernier, le biologiste américain Craig Venter annonçait dans la revue américaine « Science », que son équipe avait réussi à créer la première « cellule synthétique ». A y regarder de près, pourtant, Craig Venter ne peut pas encore ? - rivaliser avec Dieu le Père. En effet, « il ne s'agit pas de la première cellule artificielle mais du premier génome artificiel », expli- que Markus Schmidt, membre de l'association internationale Dia- logue and Conduct Management, où il est en charge du groupe de travail sur la bio-sécurité. Copie conforme à quelques gènes près, de celui d'une bactérie qu'on trouve chez les bovins (Mycoplasma mycoi- des), ce génome a effectivement été obtenu par synthèse chimique puis

transférenté dans une bactérie té- raclée. « On n'y a de plus naturelle, pré- sence chez les chèvres (Mycoplasma capricolum), préalable- ment débarrassée de son propre génome. La bactérie obtenue, baptisée « Mycoplasma laboratorium », est donc naturelle à 99 %.

Pas d'invoquer donc dans le ré- sultat « Ce génome est à peu de choses près une bactérie en- tière dans son genre, et on aurait pu aboutir à un même résultat par génie génétique classique », remarque Pascal Benoit, ex-président de la société Genes Spécialisée dans les maladies rares de la séquence d'ADN. La synthèse d'ADN, aujourd'hui hu- maine, est effectuée en « biotechnologie. Au

contraire, pour Philippe Mathère, cofondateur de la société Global Bioenergies, qui veut développer des carburants par biologie de syn- thèse, l'objet lui-même apporté de la nouveauté. « La cellule bacté- rienne ainsi obtenue est le premier organisme vivant sans hérédité, c'est un bouleversement majeur. »

Un plan préexistant Quant au procédé mis en œuvre, Pascal Brandy le juge dépourvu de toute créativité technologique. « La synthèse de morceaux d'ADN, c'est une technique des années 1990, très en retard en matière de biologie synthétique, la réécriture de gé- nomes entiers, car le vivant fonctionne par succession de dés- équilibres qui se compensent de façon dynamique. « C'est faux, on est au plus près du plan original, mais on va s'en éloigner progressi- vement », prédit Philippe Mathère, qui mise pour cela sur la sélection, performance technique. Dans l'ar- ticle de « Science », Craig Venter raconte en effet comment son

Peut-on breveter la vie ?

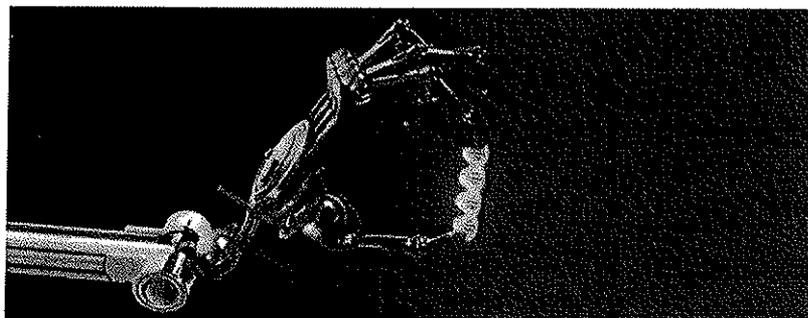
Craig Venter a déposé aux États-Unis une demande de brevet sur le génome synthétique de « Mycoplasma laboratorium », ainsi qu'un brevet sur son procédé de fabrication. En Europe, la question de la brevetabilité de la vie est elle n'est pas tranchée. Mais les brevets de brevet ? Le motif d'inventivité est pleinement respecté et l'objet de la demande de brevet est nouveau. Craig Venter a obtenu un brevet sur le génome d'un animal de la bactérie Escherichia coli, obtenu par génie génétique, mais pas sur le génome lui-même. Les temps très courts de l'organisme au pour- voir de la vie.



L'actualité professionnelle du secteur de l'environnement

Biologie de synthèse : un bluff technologique ?

Entre mirages et promesses, les innovations se succèdent sans que les citoyens et les comités d'éthique aient le temps d'en appréhender les implications. Avec la biologie de synthèse, c'est un véritable mécano du vivant qui se prépare dans les laboratoires, selon un cycle de débats organisés par l'association Vivagora.



(© Marc Hericher)

En octobre 2007, le biologiste Craig Venter annonçait la création d'une bactérie au génome artificiel (construit par l'homme), baptisée *Mycoplasma laboratorium*, lors des rencontres annuelles de son Institut de San Diego (Californie). "Je suis en train de créer la vie artificielle" titrait le *Guardian* en citant le pionnier américain du séquençage du génome humain. "Il s'agit d'une importante avancée philosophique dans l'histoire de nos espèces, déclarait le biologiste. Nous sommes en train de passer de la lecture du code génétique à la capacité de l'écrire. Cela nous donne la possibilité hypothétique de faire des choses que nous n'avions jamais envisagées avant". L'équipe de Craig Venter, dirigée par le prix Nobel de médecine Hamilton Smith, a construit un chromosome de 580 paires de bases (brique élémentaire de l'ADN), copiant ainsi 381 gènes sur les 517 gènes de la bactérie modèle *Mycoplasma genitalium*. Ce matériel génétique a été introduit dans une cellule bactérienne. L'équipe espère que ce nouveau génome implanté va prendre le contrôle de la cellule, prouvant ainsi la capacité de créer des espèces programmées.

Cette étape est celle de la biologie synthétique : elle dépasse les capacités de la transgénèse (introduction de quelques gènes) car elle propose d'implanter des génomes entiers, fabriqués sur mesure par synthèse chimique, dans des cellules vidées de leurs propres gènes. Le XXI^{ème} siècle sera-t-il celui du « bricolage » du vivant ? Aujourd'hui, la biologie synthétique, encore balbutiante, a pour objectif de recréer la vie. Mais qu'est-ce que la vie, aux yeux des biologistes ? Sa définition est délicate. Selon la plus consensuelle – et la plus réductionniste –, la vie serait la capacité à s'assembler en structures organisées autoreproductibles.

La biologie synthétique est le titre d'un ouvrage de 1912 écrit par le médecin français Stéphane Leduc. Ce terme est réapparu en 1978 sous la plume d'un éditorialiste du journal *Gene*, qui annonçait l'avènement de l'ère de la biologie de synthèse, "où les biologistes ne se contentent pas de décrire des gènes existants, mais où ils tentent aussi d'en construire de nouveaux". Il en ressort quatre grands domaines d'applications potentielles : l'énergie, avec la production de biocarburants (éthanol, microalgues) ; la pharmacie, à partir d'organismes transformés en usines à médicaments ; la chimie, avec la synthèse de molécules complexes ou de nouveaux matériaux ; la détection de substances par des organismes sentinelles et la décontamination.

A la recherche du Graal vert

Ce qui change avec la biologie synthétique, selon le journaliste scientifique Gérard Lambert, grand témoin du cycle de débats lancés sur ce thème en 2009 par l'association Vivagora¹. "c'est que la modification du vivant

n'est plus seulement un moyen de comprendre : elle devient une fin. En ce sens, elle bouscule les pratiques. Pour connaître un système les biologistes veulent le construire. Ce que je ne peux pas recréer, je ne peux le comprendre". La biologie de synthèse cherche à contraindre les systèmes vivants et sélectionne les organismes d'intérêt, dans le but de produire des machines. C'est la génération de diversité, dite GoD (Generator of Diversity), rêve de démiurge... ou simple ingénierie. Pour Miroslav Radman, professeur de biologie cellulaire à l'Université Paris V, directeur de l'unité INSERM U571, "la biologie n'a pas les connaissances suffisantes pour construire une véritable vie artificielle. L'approche de génération de diversité (GoD) consiste à créer une biodiversité énorme sans en connaître tous les détails et à sélectionner ensuite. La connaissance ou son manque n'est plus un élément limitatif".

Dès lors, faut-il parler de « nouvelles formes de vie » ou de « machines vivantes » ? Ces terminologies paradoxales illustrent l'irruption de la logique d'ingénieur dans la biologie, qui la pousse à sortir de son cadre classique. Il n'est plus question de se contenter d'étudier la nature et le vivant, mais de créer des organismes avec des fonctions utiles et exploitables. Si un des objectifs de la biologie synthétique consiste aussi à aider la recherche pour comprendre le vivant, ce n'est pas sa motivation première, qui est d'en prendre le contrôle. Pourtant, elle est affectée d'un dilemme. Antoine Danchin, conseiller scientifique du Commissariat à l'énergie atomique, souligne en effet que *"ses créatures seront soit capables d'évoluer, mais en détruisant les « modules » implémentés pour pouvoir piéger de l'information nouvelle, soit incapables d'évoluer, et les cellules qui vieilliront sans pouvoir donner naissance à une progéniture devront alors être reconstruites périodiquement"*. Selon lui, le risque n'est pas tant de créer de nouveaux objets que de répliquer des objets existants, comme les virus, type variole et grippe espagnole.

D'autant que ce domaine a une très forte vocation industrielle et commerciale. La recherche de financement pousse les laboratoires de recherche à adopter un discours séduisant, parfois abusif. L'annonce de Craig Venter, qui prétend avoir créé une bactérie artificielle n'est-il pas largement exagéré ? Ces surenchères diffusent non seulement de fausses idées sur la maîtrise du vivant, mais promeuvent une image des scientifiques se rapprochant de celles de sorciers. Ce n'est sans doute pas un hasard si le navire de recherche de Craig Venter s'appelle « *The Sorcerer* ». Devenu champion du décodage du génome humain, ce biologiste californien cherche à mettre au point des bactéries artificielles crachant directement du pétrole. Le rêve de « booster » une photosynthèse synthétique anime une poignée de start-up californiennes, en quête du Graal d'un carburant vert fabriqué à partir de micro-algues. Pour Joël de Rosnay, conseiller auprès du président de la Cité des sciences et de l'industrie, *"il s'agirait d'une macro-éco-ingénierie aux impacts considérables, même si la reprogrammation des assemblages enzymatiques des algues n'est pas encore au point"*. Ces biocarburants de troisième génération font rêver Exxon et Shell, qui investissent des centaines de millions de dollars dans ces start-up, dont celle de Craig Venter, Synthetic Genomics.

Reste que le vivant est, par nature, aléatoire. Dans la réalité, cette instabilité est un véritable handicap pour la biologie synthétique car les équipes qui travaillent sur ces organismes de synthèse ne contrôlent en fait pas grand-chose. Par exemple, pour la synthèse de l'artémisine (médicament anti-paludisme aujourd'hui extrait de plantes) que l'on peut obtenir en insérant un circuit génétique dans une bactérie, les auteurs avouent passer 95% de leur temps à résoudre des interactions imprévues. Ce qui amène Catherine Bourgain, biologiste et présidente de la Fondation Sciences Citoyennes, à interroger l'appellation même : *"la biologie de synthèse n'est-elle pas un nouvel étiquetage ? Elle donne l'impression de faire du neuf avec du vieux. Elle crée une nouvelle fascination qui sert à faire accepter des inventions déjà vues comme la transgénèse, pour contourner la question de leur acceptabilité par le public"*.

Une machine à breveter le vivant

La biologie synthétique inquiète de nombreux biologistes et spécialistes du bioterrorisme : en mai 2006, 38 organisations internationales comprenant des scientifiques, des écologistes, des coopératives, des avocats et experts en guerre biologique ont lancé une alerte sur la biologie synthétique appelant à des débats ouverts et des régulations.

Parmi ces voix, celle de Pat Mooney, directeur du groupe canadien ETC (pour Erosion, Technologie et Concentration) pose la question centrale des finalités et du contrôle de telles entreprises. Cité par le *Guardian*, il considère que ces travaux constituent *"l'armature sur laquelle il sera possible de construire pratiquement n'importe quoi. Les gouvernements et les sociétés sont confrontés à ces défis énormes. Cette annonce est un appel au réveil pour s'interroger sur ce que ça veut dire de fabriquer des nouvelles formes de vie dans un tube à essai"*. Présent à Paris le 3 décembre, lors du débat de clôture du cycle « Ingénierie du vivant » organisé par Vivagora, Pat Mooney constate que *"les biotechnologies ont changé de perspective, car elles ont permis au*

secteur industriel de déposer des brevets sur le vivant. Des firmes telles que Monsanto, Syngenta, BASF travaillent comme un cartel. Dans le secteur des nanotechnologies et de la biologie de synthèse, des brevets reposent sur des sections entières d'ADN. 76% de la biomasse actuelle n'ont pas été brevetés. Les maîtres du vivant vont-ils décider des fins de la biomasse ?". Alors, à qui profite la biologie de synthèse ?

Agnès Sinaï

La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis

La biologie de synthèse est l'ingénierie de la biologie, une technoscience émergente se développant rapidement, et un futur poids-lourd économique. Sur son versant appliqué et industriel, il est probable que le développement de la biologie de synthèse ressemblera par sa dynamique à celui de l'industrie informatique, mais avec un décalage de trente ans. Son stade actuel évoque en effet celui de l'industrie informatique dans ses tous premiers jours.

Comme la nanotechnologie, la biologie de synthèse est susceptible de changer totalement notre approche de certaines technologies clés, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle génération de produits, d'industries et de marchés construits sur nos capacités à manipuler la matière au niveau moléculaire. Les applications potentielles de la biologie de synthèse se situent principalement dans les domaines de la santé, de l'agro-alimentaire, de l'environnement, de l'énergie et des matériaux. Même si elle a déjà concrétisé des succès, il est trop tôt pour prédire les domaines où se situeront ses applications les plus importantes.

par François KÉPÈS*

Sur le plan national, la question est donc posée de la nécessité d'investir dans ce domaine afin de jeter les bases intellectuelles et de créer les infrastructures requises permettant de capter une part de la propriété intellectuelle qui est en jeu. Cet article a pour objectif d'attirer l'attention des responsables industriels, politiques et institutionnels sur les développements, les potentialités et les défis de la biologie de synthèse. Il

examinera, en les replaçant dans leur contexte international, les options nationales en matière de développement et de gouvernance de la R&D spécifique à cette nouvelle biologie.

* Directeur, Programme d'épigénomique, Genopole®, CNRS UPS3201, PRES UniverSud Paris

INTRODUCTION

La biologie de synthèse a été définie par le consortium européen Synbiology (1) comme « l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature, et la ré-ingénierie d'éléments biologiques existants ; elle porte sur le *design* intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle ». Si l'accent mis sur l'ingénierie la positionne du côté du versant appliqué de la recherche, la biologie de synthèse en occupe aussi le versant fondamental, comme l'exprime un aphorisme célèbre de Richard Feynman : « Je ne comprends

hiérarchiquement, créer des dispositifs, des systèmes et éventuellement des organismes. Un autre axe de recherche consiste à modifier un génome naturel (c'est-à-dire l'information héréditaire d'un organisme codée dans son ADN) pour créer de nouveaux systèmes ou pour les utiliser dans des contextes nouveaux : l'on parle alors de réingénierie.

LES SPÉCIFICITÉS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse est un nouveau domaine scientifique et technologique qui s'appuie sur plusieurs dis-



© Sam Ogden/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Aux États-Unis, où se mène une grande partie de la recherche dans ce domaine, le terme de « biologie synthétique » désigne une recherche combinant la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire des composants d'ADN standardisés et interchangeables, les « bio-briques ». Ces composants sont chacun porteurs d'une fonction de base et ils peuvent être assemblés pour hiérarchiquement créer des dispositifs, des systèmes et éventuellement des organismes. » *Stockage de « biobriques » dans un conteneur frigorifique.*

pas ce que je ne peux pas créer » (« *What I cannot create I do not understand* »).

Aux États-Unis, où se mène une grande partie de la recherche dans ce domaine, le terme de « biologie synthétique » désigne une recherche combinant la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire des composants d'ADN standardisés et interchangeables, les « bio-briques ». Ces composants sont chacun porteurs d'une fonction de base et ils peuvent être assemblés pour, hié-

ciplines, dont la biologie, la physique, la chimie, les mathématiques, l'informatique, l'automatique et les sciences de l'ingénieur.

Elle opère généralement en trois phases successives (conception, construction et caractérisation) :

- première phase : conception rationnelle d'un nouveau composant, dispositif ou système biologique, faisant

(1) Synbiology (6^e PCRD) comporte quatre partenaires, au Portugal (SPI), en Allemagne (ATG), en Grèce (CERES) et aux États-Unis (UMBC) : <http://www2.spi.pt/synbiology/>

PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES

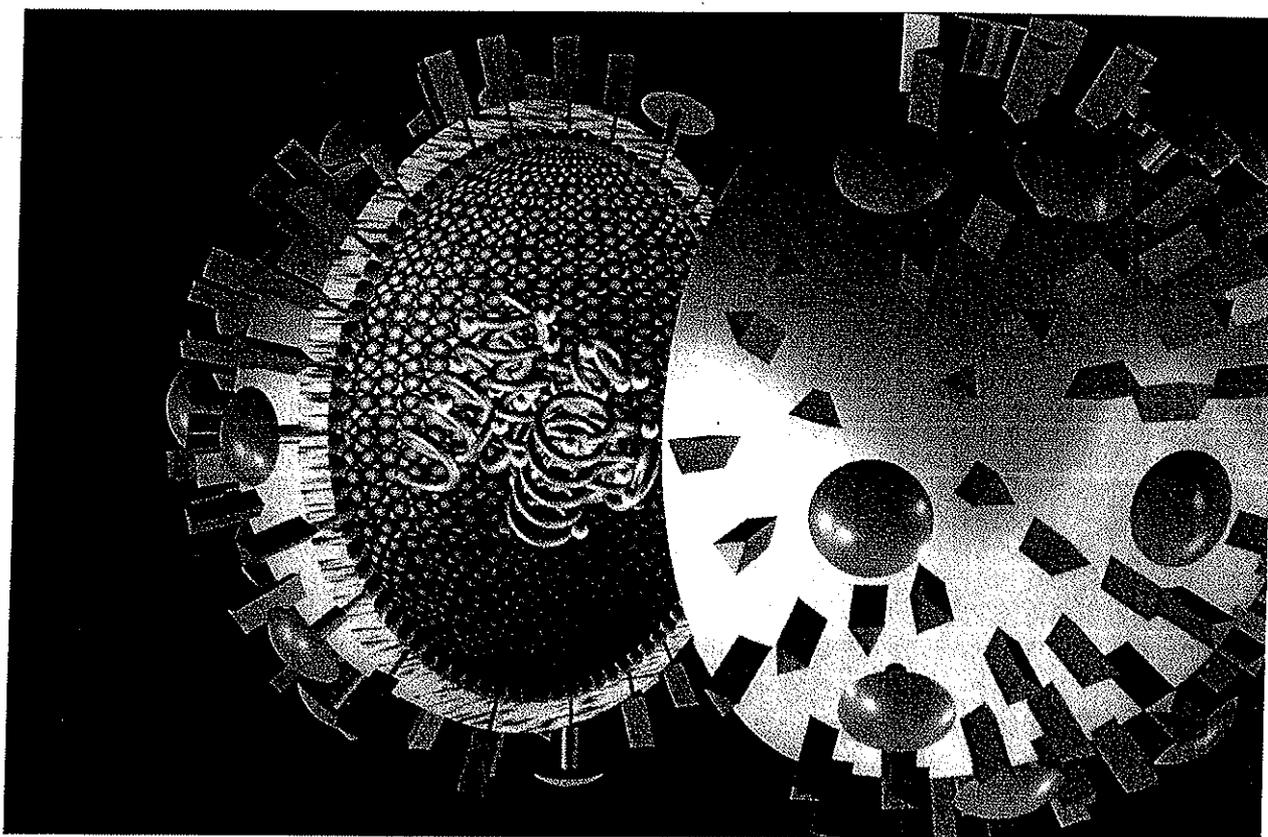
appel à la modélisation mathématique et à la simulation informatique ; cela permet d'explorer par avance les propriétés de l'objet qui sera construit ; le recours à cette méthodologie, la complexité des objets conçus et la liberté créative vis-à-vis de la Nature (2) sont les éléments qui distinguent la biologie de synthèse du génie génétique ;

- deuxième phase : construction de l'objet ainsi conçu ; selon les cas, il sera fait appel au génie génétique, à la chimie de synthèse, à la micro- ou à la nanotechnologie, ou encore à une combinaison de ces approches ;
- enfin, troisième phase : caractérisation de l'objet ainsi construit, au moyen de toute méthode adaptée à sa nature.

Malgré sa jeunesse, la biologie de synthèse recouvre déjà trois démarches sensiblement différentes entre elles. La première approche consiste à construire des

Les progrès – exponentiels – réalisés par les deux technologies clés d'analyse et de synthèse de l'ADN ouvrent la voie à une ingénierie des génomes à grande échelle.

- L'analyse de l'ADN par séquençage permet de révéler le contenu génétique d'un organisme donné ; les progrès réalisés par cette technologie ont permis le succès du Projet du génome humain ;
- La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelque 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines, et un petit génome de bactérie (comportant de l'ordre de 500 000 nucléotides) a même été construit récemment par le généticien américain John Craig Venter.



© Mona Lisa/LOOK AT SCIENCES

« La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelque 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines. » *Modélisation en 3D du virus de la grippe.*

dispositifs ou des systèmes artificiels ayant un comportement spécifié, en assemblant des « briques » réutilisables, standardisées, d'origine naturelle. La seconde démarche consiste à reproduire, par l'assemblage de composants artificiels, le comportement émergent de la biologie naturelle, afin de mieux cerner le phénomène de la vie, ses contraintes et ses origines. Quant à la troisième approche, elle consiste à réduire les génomes à une taille minimale, afin de mieux comprendre le fonctionnement des cellules et de créer des cellules-hôtes susceptibles d'une bio-production efficace.

La productivité et la fiabilité de ces deux technologies clés s'accroissent rapidement, cependant que leurs coûts chutent. Une étude du département de l'Énergie américain estime que le marché global du séquençage du génome et des services associés (liés ou non à la biologie de synthèse) dépassait les 5 milliards d'euros en 2006. Le marché annuel de la biologie de synthèse était

(2) Les méthodes établies faisant appel à l'ADN utilisent le matériel génétique d'organismes existants. La biologie de synthèse s'affranchit de cette limitation : elle conçoit et crée toute séquence d'ADN utile à son objectif.

estimé à 0,5 milliard d'euros en 2006 et il devrait atteindre 3 milliards en 2016. D'autres estimations sont plus optimistes ; en particulier, la firme indépendante *Lux Research* estime qu'avant 2015 un cinquième du chiffre d'affaires de l'industrie chimique américaine (estimé actuellement à 1 800 milliards de \$) pourrait dépendre de la biologie de synthèse [1].

BÉNÉFICES ET DÉFIS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Les scientifiques estiment que ce domaine émergent offrira des bénéfices médicaux, environnementaux et sociétaux, tout en améliorant notre compréhension des processus biologiques. La biologie de synthèse renouvelera l'arsenal technologique pour :

- de nouvelles techniques, moins polluantes, de bio-production de produits biologiques ou chimiques, classiques ou innovants ; cela inclut les ingrédients alimentaires, les bio-fuels et les matériaux actuellement basés sur la chimie du pétrole ;
- des outils améliorés de diagnostic, de nouveaux médicaments et vaccins ;
- des capteurs ou des senseurs (y compris pour la lutte contre le terrorisme) ;
- des outils innovants de bio-remédiation pour traiter les contaminations dans l'environnement ;
- des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents ».

L'encadré de la page suivante présente quelques exemples récents d'applications de la biologie de synthèse.

Quelques inquiétudes se sont faites jour concernant les risques associés à la pratique de la biologie de synthèse (problème de « sûreté ») et à la possibilité de détourner celle-ci à des fins malveillantes (problème de « sécurité »). Par exemple, des organismes pathogènes ou des produits chimiques nocifs pourraient être créés grâce à la biologie de synthèse.

Au nombre des enjeux sociétaux, certaines ONG citent également un impact potentiellement négatif de la biologie de synthèse sur des pays en développement dont certaines des productions naturelles locales pourraient se voir dévaluées par la production délocalisée d'un succédané de synthèse.

LA RECHERCHE EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE [2]

Aux États-Unis

Les États-Unis dominent la scène internationale en matière de biologie de synthèse, tant par le financement que par le nombre élevé des scientifiques impliqués, de leurs publications et des cursus de formation. Le fait que cette recherche soit mieux établie outre-Atlantique

permet de dégager certaines tendances. Les financements proviennent principalement du *National Institute of Health* (NIH), mais aussi des agences relevant des secteurs de la défense et de l'énergie. Un consortium de quatre laboratoires, le *Synthetic Biology Engineering Research Center* (SynBERC), est venu renforcer récemment le potentiel américain ; ce consortium est doté de 16 millions de dollars que lui alloue principalement la *National Science Foundation* (NSF). L'Université de Californie a reçu récemment 600 millions de dollars de BP et du département de l'Énergie des États-Unis, pour financer des recherches dans les bioénergies [3]. Ce fait peut être considéré comme un signe précurseur d'une concentration des moyens, car il s'agit, en l'occurrence, du plus important financement de recherches en sciences de la vie jusqu'à cette date, et ces recherches portent sur la biologie de synthèse.

En Europe

Le 6^e programme-cadre de l'Union européenne avait mandaté NEST (*New and Emerging Science and Technology*) pour financer des lignes de recherche innovantes et prometteuses. En 2003, la biologie de synthèse fut identifiée comme répondant à ces critères, alors même qu'aucune communauté scientifique européenne ne semblait exister. Cela a entraîné le financement de 18 projets, dont les plus tardifs se sont achevés en fin d'année 2009 [4]. Parmi eux, 5 projets, dont Synbiology (déjà mentionné), avaient pour objet de stimuler et coordonner la biologie de synthèse en Europe, afin d'en améliorer la compétitivité et d'en maximiser les bénéfices économiques. Le 7^e programme-cadre lance jusqu'à présent ses appels d'offre en biologie de synthèse dans le cadre de la « bio-économie basée sur la connaissance » (la *Knowledge-Based Bio-Economy* – KBBE) [5].

Il existe également deux activités transnationales dans ce domaine, auxquelles participe la France :

- un réseau de l'espace européen de recherche en biologie systémique, ERASysBio (qui prendra fin courant 2010), s'est adjoint en cours de mandat des activités en biologie de synthèse ;
- un groupe de travail collaboratif (*Collaborative Working Group* – CWG) en biologie de synthèse a démarré ses travaux en 2009.

En France

La présence française dans les dix-huit projets européens NEST a été significative. TESSY, un des cinq projets de coordination NEST susmentionnés, avait recensé en 2008 trente-huit équipes françaises impliquées (ou susceptibles de l'être) dans la biologie de synthèse. Selon des critères académiques stricts de recon-

ENCADRÉ

DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE – QUELQUES EXEMPLES

1) Procédés innovants en santé et en chimie fine

Un outil de diagnostic basé sur la biologie de synthèse, Versant™, commercialisé par Bayer puis par Siemens, permet depuis plusieurs années le suivi de 400 000 patients atteints du SIDA ou d'hépatite, pour un chiffre d'affaires annuel de 100 millions de dollars.

L'artémisinine est un médicament actif contre les stades avancés de la malaria. Elle est actuellement obtenue par extraction à partir d'un arbre, pour un coût élevé et avec un faible rendement. Sa synthèse chimique n'est pas industrialisable. Un projet de 43 millions de dollars, financé par la Fondation Bill et Melinda Gates, a permis à l'Université de Californie à Berkeley de créer une souche de levure qui produit un précurseur de ce médicament. Son coût de production en a été abaissé de moitié avec, en prime, une qualité et un approvisionnement plus constants. L'artémisinine synthétique est en attente d'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Du Pont et Tate & Lyle produisent, par un procédé de biologie de synthèse, une molécule utilisée communément dans les textiles, à partir de sucre céréalier.

2) Capteurs

Une équipe iGEM de l'université d'Edimbourg a conçu en 2006 des bactéries pouvant détecter des doses sub-toxiques d'arsenic dans l'eau. L'empoisonnement lent et cumulatif par l'arsenic est un problème qui affecte cent millions de personnes dans le monde, souvent dans des pays pauvres. Au seul Bangladesh, il faudrait pouvoir tester 10 millions de puits, ce qui est économiquement inconcevable avec les procédés habituels : le procédé issu de la biologie de synthèse apporte une solution à bas coût.

Une équipe de recherche française a développé des bactéries pouvant détecter des explosifs (RDX et 2,4-DNT), qui pourraient être utilisées pour repérer les mines anti-personnel.

3) Carburants

La possibilité de faire produire des chaînes hydrocarbonées par la biologie de synthèse fait l'objet d'un intérêt considérable, en partie justifié par le volume énorme que représentent les carburants et les produits dérivés (comme les matières plastiques). Diverses pistes ont été empruntées, utilisant l'énergie solaire ou la biomasse végétale, et aboutissant à la production d'alcools, de carburant ordinaire ou d'hydrogène. Les compagnies biotechnologiques impliquées estiment que certains de ces carburants pourraient être livrés sur le marché d'ici à 2013.

4) Bio-remédiation environnementale

La bio-remédiation est l'utilisation de systèmes biologiques pour traiter les contaminants environnementaux. Il s'agit de tirer profit de connaissances acquises sur le métabolisme pour créer des micro-organismes capables d'accumuler ou de dégrader des substances toxiques, tels que les métaux lourds ou les pesticides. Ainsi, une équipe de Berkeley a construit par synthèse une souche bactérienne qui est capable de dégrader un organophosphate entrant fréquemment dans la composition de pesticides.

naissance internationale, ce nombre doit être divisé par dix environ pour évaluer l'existant, qui pour l'instant se concentre au Génomole d'Évry. Enfin, la première équipe française ayant participé à la compétition internationale de biologie de synthèse iGEM avait remporté un Premier prix, en 2007, au MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) [6]. Six compagnies biotechno-

logiques ont un profil de biologie de synthèse, dont quatre à Évry, une à Clermont-Ferrand et une à Romainville. Il existe donc en France un gisement significatif d'expertise et des acquis solides dans le domaine.

En France, il y a non pas des programmes de financement dédiés, mais des appels d'offre compatibles avec le

champ d'application considéré (manifestement, ces financements sont trop dilués pour pouvoir anticiper les enjeux concrets de la biologie de synthèse).

LA GOUVERNANCE

Pour l'avenir de la biologie de synthèse, la question principale est de savoir si la réglementation en vigueur permet ou non un vigoureux développement scientifique et technologique, tout en réduisant suffisamment les risques potentiels. D'autres questions portent sur la propriété intellectuelle. Au niveau national, la question est d'évaluer les capacités de la France dans le domaine de la biologie de synthèse et de décider si celles-ci doivent être développées. Si tel est le cas, le point suivant est naturellement celui de la gouvernance de la R&D. Examinons successivement ces questions.

Sécurité et sûreté

Aux États-Unis, la biosécurité (visant à pallier des utilisations intentionnellement maléfiques de cette technologie) est une préoccupation majeure. En Europe, l'accent est plutôt mis sur la bio-sûreté (incluant une pratique sûre de la recherche et un code de bonne conduite) et sur le dialogue citoyen. Malgré la phase de conception et de simulation préalable à leur construction, les organismes biologiques créés *de novo* ou modifiés pourraient se comporter de manière inattendue s'ils sont relâchés dans l'environnement. Les inquiétudes portent surtout sur :

- les risques inconnus pour l'environnement ou la santé publique ;
- l'adéquation des politiques actuelles de gestion des risques ;
- d'éventuelles fuites accidentelles ou des usages intentionnellement offensifs d'artefacts.

Ces problèmes potentiels sont pris suffisamment au sérieux par la communauté scientifique pour que toute conférence majeure de biologie de synthèse inclue des sessions dédiées à leur étude. Les appels européens à projets en biologie de synthèse prévoient des moyens financiers importants pour des études de sûreté, ainsi que pour l'éthique et l'éducation du public.

Toute inquiétude en la matière doit être tempérée par les considérations ci-après :

- la biologie de synthèse, dans son volet vivant, ne présente, en principe, pas plus de danger que les techniques qu'elle met en œuvre pour construire ses artefacts : chimie de synthèse (de tradition ancienne), fabrication de liposomes (un vieux outil de la pharmacie galénique) et génie génétique. Ce dernier est à la source de toutes les interrogations au sujet de la sûreté et de la sécurité de la biologie de synthèse. Or, il convient d'observer qu'il fit l'objet d'un moratoire, levé depuis 30 ans ;

- l'industrie de synthèse d'ADN a pris les devants, et elle passe sa clientèle et ses commandes au crible ;
- les organismes génétiquement modifiés obtenus jusqu'à présent sont handicapés par leurs modifications et sont moins performants que leurs équivalents naturels. En cas de fuite, ils disparaissent donc rapidement de l'environnement. Cependant, la synthèse d'organismes plus performants n'est théoriquement pas impossible ; en outre, des organismes handicapés pourraient, à travers leur évolution, améliorer leurs performances ou acquérir des propriétés inattendues leur permettant de survivre dans une niche. Aussi des études visent-elles à mettre au point des mécanismes incontournables d'autodestruction, déclenchés par toute fuite dans l'environnement.
- enfin, notons que plus les organismes synthétiques sont délibérément différents des organismes naturels, plus il est aisé de les repérer (et éventuellement de les détruire sélectivement).

La propriété intellectuelle

Le défi que pose un tel domaine émergent est la détermination d'un cadre qui encourage l'investissement sans étouffer la recherche ni en restreindre les bénéfices. En principe, les brevets en biologie de synthèse permettraient de protéger :

- des procédés, des techniques ou technologies ;
- des séquences d'ADN dûment spécifiées.

Des brevets spéculatifs et à spectre large sont envisageables. Ainsi, l'Institut John Craig Venter a souhaité protéger ses droits sur une séquence contenant les informations minimales permettant la vie d'une souche bactérienne synthétique et auto-répliquative. Alors qu'il reste encore à en produire une version fonctionnelle, cet Institut a déposé des brevets larges couvrant la création de tout génome synthétique. Certains scientifiques et des ONG font observer qu'à ce stade précoce de la biologie de synthèse, breveter les fruits de la recherche fondamentale de manière inappropriée pourrait étouffer le progrès si des produits ou techniques propriétaires devenaient difficiles d'accès.

L'alternative à la prise de brevets sur des séquences d'ADN serait l'approche dite *open source*. En biologie de synthèse, l'exemple phare de cette alternative est le répertoire des composants biologiques standards réalisé par le MIT, aux États-Unis. Chercheurs et étudiants peuvent utiliser n'importe quel composant, ainsi que l'information y afférente, mais ils doivent signaler les modifications qu'ils y apportent et déposer tout nouveau composant créé par eux, selon les mêmes conditions. Ce répertoire était initialement lié au concours iGEM (*International Genetically Engineered Machine*), qui l'alimente. En 2007, une séparation de principe a été effectuée, et il relève désormais d'une « Fondation des Bio-briques ». Celle-ci se penche sur des problèmes de propriété intellec-

tuelle qui se sont fait jour, en dépit de ce statut d'*open source*. Ainsi, il est apparu que certains composants standards du répertoire avaient été brevetés. Cela pose la question de l'accès des chercheurs et des étudiants à ces composants, ainsi que celle de la propriété des systèmes incorporant un composant breveté. Nul n'a ouvert (jusqu'ici) cette véritable boîte de Pandore. Il faut néanmoins noter qu'avec la baisse des coûts de la synthèse d'ADN, il sera bientôt plus facile de synthétiser les fragments souhaités que d'accéder à un répertoire de composants ADN.

Certains groupes s'opposent à la brevetabilité des séquences d'ADN et des organismes vivants (de manière générale), car ils y voient comme un premier pas vers la privatisation des formes de vie synthétique [7]. D'autres souhaitent éviter l'interdiction globale des brevets, mais en exigeant que ceux-ci soient accordés strictement au vu du respect des critères usuels de nouveauté, d'intérêt et de non-trivialité.

La gouvernance de la recherche

Plusieurs projets internationaux, dont certains ont été mentionnés plus haut, observent les progrès de la recherche et produisent des modèles pour en surveiller le développement et en caractériser les avantages et les désavantages. Une étude américaine parue en 2007 a proposé plusieurs options de gouvernance pour développer la biologie de synthèse en maximisant les bénéfices et minimisant les risques [8]. Ces options portent sur la sûreté, la sécurité, la protection de l'environnement et celle de la santé humaine. L'étude mentionnée propose les points stratégiques d'intervention suivants :

- les compagnies commercialisant de l'ADN synthétisé ;
- les compagnies commercialisant des synthétiseurs d'ADN ;
- les propriétaires de technologies de synthèse d'ADN ;
- les utilisateurs d'ADN synthétique (individus et institutions).

L'expérience passée, acquise dans d'autres domaines, indique qu'il est important de réfléchir à l'ensemble de la chaîne allant de la R&D au tissu économique, en

passant par le stade industriel, afin de définir les conditions de réussite de l'ensemble.

Éthique et société

Certains groupes soulèvent des objections éthiques à la création de séquences d'ADN non naturelles et aux expériences impliquant des organismes nouveaux ou chimériques – bien entendu, ces activités ne sont pas le seul fait de la biologie de synthèse. D'autres s'inquiètent des questions de propriété et de contrôle de la technologie, ou encore de la sûreté de la recherche. Les ONG s'intéressant à la technologie et à son impact demandent une réglementation assortie de contrôle, un dialogue avec le public et un large débat permettant de susciter une meilleure compréhension de la biologie de synthèse. D'autres encore, enfin, estiment que cette techno-science en est encore à un stade trop précoce et que de telles activités de contrôle pourraient s'avérer contreproductives.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] http://www.luxresearchinc.com/info/smr?bio_smr
- [2] <http://www2.spi.pt/synbiology/documents/news/D11%20-%20Final%20Report.pdf>
- [3] (M.) BUCCI, Berkeley Center for Synthetic Biology. *Nature Chemical Biology* 3:527, 2007.
- [4] <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/5-nest-synthetic-080507.pdf>
- [5] http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe_en.html
- [6] (D.) BIKARD & (F.) KEPES, *Succès de la première équipe française lors de la compétition iGEM de biologie synthétique*. *Médecine / Sciences* 24, 541-544, 2008.
- [7] Extreme genetic engineering – an introduction to synthetic biology. etc Group, 2007, www.etcgroup.org
- [8] Synthetic Genomics – options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies, 2007.

Biologie synthétique : synthèse de toutes les folies !

Nos campagnes > Modes de production et de consommation durables > Nanotechnologies

4 mars 2009,

Par Coordination ATF

Alors qu'un débat public « la biologie synthétique en question » était organisé hier à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris, les Amis de la Terre dénoncent les orientations actuelles de la recherche où les intérêts privés priment sur l'intérêt général et le principe de précaution.

Avec les nanotechnologies qui ont toutes en commun d'intervenir au niveau l'infiniment petit, l'attention s'est surtout portée pour l'instant sur les transformations de la matière inerte (métaux par exemple). Une nouvelle étape arrive avec la transformation de la matière vivante – la biologie synthétique - elle aussi, l'objet d'intenses recherches et d'énormes investissements..

Jusqu'à maintenant, le génie génétique consistait essentiellement à reconnaître les gènes dans un génome, à les séquencer et à procéder à de grossières manipulations en procédant par « coupé-collé ». Aujourd'hui, certains chercheurs sont en train de passer de la lecture du code génétique, aux premiers stades de son écriture. Ils fabriquent de l'ADN, « lettre » par « lettre » et commencent à écrire des phrases, des « lettres » qui n'ont jamais existé dans la nature et à les combiner dans de nouveaux « systèmes génétiques »..

En juin 2006, « The Guardian » annonçait qu'un de ses journalistes avait commandé, auprès d'une compagnie commerciale anglaise un fragment d'ADN synthétique du dangereux virus de la variole et qu'il l'avait reçu directement à son domicile. L'an dernier, Craig Venter brevetait une bactérie avec un matériel génétique minimum, un génome synthétisé – du doux nom de Microplasma Laboratorium – organisme qui doit servir de « chassis » pour recevoir du matériel génétique synthétisé sur mesure, pour accomplir certaines tâches comme la fabrication de médicaments ou de produits chimiques.

Pour Rose Frayssinet de la Commission Nanotechnologies des Amis de la Terre : « *Nous assistons à des alliances sans précédent entre compagnies impliquant des start-ups de la biologie synthétique et les plus puissantes compagnies de la planète comme les géants du pétrole, de la chimie, de l'agrobusiness, des industries pharmaceutique, automobile, forestière et d'autres encore. D'un côté, Archer Daniels Midland, DuPont, BP, Shell, General Motors, etc, de l'autre Iogen, Solazym, Synthic Genomics, Metabolix, Genecor, etc... Et comme pour les OGM, sous couvert de promesses mirobolantes, les intérêts financiers de ces grandes firmes passent avant la protection des ouvriers, des consommateurs et de l'environnement* ».

Dorénavant, le séquençage et le stockage des échantillons biologiques se fait sous forme numérique et avec un simple clic, ces « échantillons » pourront se retrouver instantanément à l'autre bout de la planète et ressusciter dans les laboratoires de grandes firmes qui auront les brevets et pourront ainsi contrôler les espèces, la biodiversité et l'agriculture.

Pour Christian Berdot des Amis de la Terre France : « *Tout cela se passe dans un contexte de laissez faire total, alors que des questions lourdes d'avenir se posent : comment faire pour éviter le bio-terrorisme, l'erreur dans un laboratoire qui relâche dans la nature un organisme synthétique dangereux, le contrôle social des individus ? Comme pour les banques, nos dirigeants brillent par leur totale irresponsabilité face à des mécanismes qu'ils ne comprennent plus. Ils laissent faire... Pour les Amis de la Terre, il est indispensable avant de donner un quelconque feu vert que les*

industriels et nos dirigeants fassent d'abord leurs preuves et commencent par s'attaquer à tous les problèmes sanitaires, sociaux, économiques, éthiques et environnementaux que posent depuis des années les produits chimiques et les OGM. Qu'ils montrent d'abord qu'ils sont capables de mettre des garde-fous. Pour l'instant et dans l'état de manque de contrôle total actuel, un moratoire sur la recherche et la commercialisation des nanotechnologies et de tout système obtenu par biologie synthétique est la seule attitude raisonnable ».

Le cycle de débats en cours, intitulé « Ingénierie du vivant 2.0 : la biologie synthétique en question », organisé par VivAgora depuis mars dernier, met en valeur la diversité des démarches regroupées sous la bannière de la biologie synthétique. Il est utile de tenter une typologie des différentes approches, car elles ont des objectifs et des visions bien différentes.

Nous proposons ici de caractériser trois courants concurrents actuels - largement personnalisés par leurs leaders - qui considèrent l'ingénierie du vivant à divers niveaux : celui de la cellule, celui de l'ADN, et celui du génome entier en évolution. On peut se référer utilement à l'article d'Anna Deplazes qui distingue pour sa part cinq approches (1). Nous nous référons ici plutôt à la classification de Maureen A. O'Malley publiée en 2007 (2). Chacune des catégories met l'accent sur une spécificité du vivant : le compartiment et ses usines (rapport à la matière), l'information portée par les gènes (rapport à l'information), l'évolution de l'hérédité (rapport au temps).

- ▶ La première approche, celle des Biobricks (briques du vivant) initiée par Drew Endy au Massachusetts Institute of Technology (MIT) consiste à fabriquer des éléments de base, les briques du vivant (protéines, ARN, etc). Elle privilégie le caractère modulaire du vivant et prend racine dans une culture d'ingénieur. Elle se déploie dans la même logique que celle des Engins de création d'Eric Drexler et suscite l'enthousiasme de près d'un millier d'étudiants du monde entier au sein du concours annuel iGEM. Elle mobilise des informaticiens et modélisateurs. Les briques standardisées et stockées sont en accès libre, mais il y a des brevets sur les moyens de les assembler pour faire des circuits. Les chercheurs comme Jack W. Szostak, à la Harvard Medical School, qui tentent de fabriquer des protocellules, c'est-à-dire des espaces clos par une paroi qui se forme par autoassemblage peuvent être associés à ce courant. De même, Georg Church à Harvard vise à créer des vésicules (micelles, châssis...) ou petits systèmes avec métabolismes rudimentaires par approximations, soit en partant du bas (bottom-up) soit en partant d'intermédiaires. Le but est de comprendre l'origine de la vie (cinquante ans après les premières expériences de Stanley L. Miller), ou plus exactement la transition entre non vivant et vivant. L'attention n'est pas exclusivement portée sur l'information génétique mais aussi sur les membranes et le métabolisme.
- ▶ La seconde approche inaugurée par Craig Venter, vise à fabriquer le génome minimal de certains organismes. Elle parie sur la dimension programmatique des « machines vivantes » et s'inspire de la métaphore du programme. L'ambition est de fabriquer un support d'information suffisant pour faire fonctionner une bactérie (ou une cellule) préalablement vidée de son patrimoine héréditaire. Elle prend appui sur les technologies de synthèse d'ADN dont les coûts et les délais de production ont considérablement baissé ces dernières années. Elle a une visée commerciale.
- ▶ Une troisième démarche exploite les dynamiques évolutives et leur potentiel créatif. Ainsi Antoine Danchin (Institut Pasteur) s'intéresse aux modalités de mise en œuvre de la variation et surtout de la conservation des messages génétiques dans le vivant, considéré comme un « piège à gènes ». Regardant la cellule comme un « piège à information » ce dernier cherche à comprendre comment se maintient un message stable dans le changement évolutif. L'ambition est ici purement cognitive. Une autre approche qui « parie » sur la créativité aveugle de l'Evolution est celle de Miroslav Radman (Hôpital Necker). Elle investit le « champ des possibles » en comptant sur la Génération de diversité (GoD) comme source de solutions nouvelles. Elle vise à faire émerger des fonctions inédites non retenues par l'évolution mais susceptibles de résoudre des problèmes qui comptent pour l'industrie d'aujourd'hui, comme la fixation d'azote ou la production d'hydrogène. Philippe Marlière (Pasteur, Isthmus) s'inscrit aussi dans cette logique en promouvant une version radicale vers la création d'organismes vivants originaux, rendus incapables d'échanger de l'information avec le monde biologique actuel. Cela passe par exemple par l'ajout d'une base inédite dans l'ADN.

Discordance de cultures et de représentations

Ce repérage établi, le point-clé est de saisir le défi que pose l'irruption de la démarche d'ingénieur dans le monde vivant et les conflits de représentation qui peuvent en découler. En effet, on constate une discordance entre la culture programmatique d'ingénieur qui prédomine dans la biologie synthétique et celle des biologistes habitués à composer avec l'instabilité, les incertitudes et le temps.

La question qui se pose in fine est celle du respect et de la légitimité de chacune d'entre elles. Dès lors que la biologie synthétique considère les organismes vivants comme des machines, faites de modules et programmées par les génomes, elle est confrontée à au moins quatre dilemmes épistémiques et tensions éthiques que nous exposons ici brièvement :

1) L'ingénierie du vivant suppose de créer des standards, des châssis interchangeable, des modules fonctionnels ou bio-briques. Même si ces modèles se situent à l'échelle moléculaire, peuvent-ils être pertinents face à la diversité d'organisation du vivant ? Cela a-t-il du sens d'imaginer des unités fonctionnelles identiques dans des structures aussi variées qu'une hématite, un neurone ou une bactérie... ? Car il est clair que la logique du "techno-marché" valorise la production de dispositifs fiables, effectifs, prévisibles, bref la démarche d'ingénieur est rentable. Dans cette dynamique, la tendance à vouloir réaliser des outils animés ou des organismes contrôlés prédomine. Le vivant de synthèse s'offre comme une possibilité d'asservir les organismes aux obligations de régularité et de stabilité des machines.

2) Si la modélisation- simulation permet de prévoir des taux de croissance, des flux de matière, des rendements, il est peu probable que l'on puisse aller jusqu'à une anticipation complète des comportements des organismes vivants créés.

Ainsi, la métaphore du programme n'enferme-t-elle pas à nouveau le vivant dans un cadre déterministe largement remis en question par les biologistes ? Comment peut-on, dans ce contexte, donner des garanties de sécurité ?

3) Le projet de créer des machines vivantes (ou usines cellulaires) semble se heurter à l'impossibilité de compter sur la stabilité d'un organisme en remaniement permanent du fait des mutations et du vieillissement. Certes, nous savons "mettre en boîte" les organismes en les confinant dans des milieux fermés (incubateurs) : les bactéries *Escherichia Coli* font de l'insuline depuis quarante ans ainsi stabilisées par un environnement invariant, même si des mutations spontanées surviennent et qu'il faut parfois (voire souvent) remettre les pendules à l'heure.

Certains experts considèrent que l'on peut imaginer une réglementation européenne visant à certifier l'utilisation d'un OGS (organisme génétiquement synthétisé) basée sur sa séquence génétique, sa fonction et son environnement de croissance. Lorsque celui-ci est utilisé - tous les ans par exemple - on peut demander le séquençage de la souche du réacteur/fermenteur biologique. Si la souche a trop dérivé (% de mutations), alors on demande soit la destruction et la synthèse de novo d'une nouvelle souche conforme à ce qui a été demandé, soit une autorisation pour une nouvelle souche (qui est peut être plus efficace maintenant). De plus, l'ingénieur doit mettre en place une pression sélective pour s'assurer de la non divergence de l'OGS.

4) L'esprit dans lequel se développe la biologie synthétique est plutôt ludique et léger à l'inverse des débats d'Asilomar (1975). Il faut se demander quelle perception des responsabilités est vécue ? Quelle est la fascination qui opère ? Pourquoi le concours iGEM séduit-il tant ?

Face aux projets d'ingénierie du vivant, se posent les questions éthiques suivantes :

- ▶ que devient le rapport au vivant quand il est artefact, formaté par les besoins humains ?
- ▶ quels sont les ressorts de pouvoir qui donnent la primauté à l'information dans les représentation du vivant ? Peut-on corréliser cela à la vision dualiste qui donne de la valeur à l'esprit sur la matière, au masculin sur le féminin (préformationnisme), à l'information sur la structure ?
- ▶ est-on en mesure de maîtriser la propagation des "outils animés" que l'on construit ?
- ▶ quels risques et quels bénéfices ? Pour qui ?
- ▶ qui est responsable des produits capables de se reproduire et d'évoluer ? Quels contrôles a-t-on sur les séquences génétiques qui confèrent des virulences redoutables à certains virus (variole, charbon, grippe espagnole, poliomyélite...) ?

(1) *Piecing together a puzzle pp.428- 432, EMBO reports, vol 10, N°5 2009*

(2) *Knowledge-making distinctions in synthetic biology , Maureen O'Malley, Alexander Powell, Jonathan F. Davies, Jane Calvert, in Bioessays 30.57-65 2007 Wiley Periodicals Inc*



FICHE REPERE 3 - Les enjeux sociétaux, culturels et géopolitiques de la biologie synthétique - 4 juin 2009

Cycle LE VIVANT 2.0 : LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE EN QUESTION

Introduction

La biologie de synthèse regroupe une diversité d'interventions techniques (1). Une gradation peut être établie depuis:

- la synthèse et l'ingénierie de briques élémentaires (standardisées, abstraites et modulaires) permettant de réaliser des fonctions minimales,
- des insertions de plusieurs gènes existants (de type transgénèse) aboutissant à des OGM "extrêmes", voire à des Organismes Génétiquement Fabriqués dans le cas d'introduction de gènes inédits (synthétiques),
- le remplacement du génome d'une bactérie hôte par un génome entier de synthèse, copie d'un organisme existant ou au contraire « inventé » comportant des éléments non naturels,
- la fabrication de modules fonctionnels du vivant (systèmes d'assemblage de type ribosomes, systèmes respiratoires de type mitochondries...) pour les insérer au sein d'une cellule ou construire progressivement une protocellule, voire concevoir une nouvelle vie basée sur un code génétique différent, sur une molécule support de l'information différent de l'ADN.

Ces différentes démarches impliquent des inconnues, des risques, et des enjeux éthiques différents (2).

1 - La synthèse d'éléments génétiques à grande échelle (volume important et prix bas) pose des problèmes de type biosécurité.

La synthèse des génomes du virus de la poliomyélite (par Eckard Wimmer en 2002) puis du virus de la grippe espagnole (par Jeffrey Taubenberger en 2005) conduit à de profondes inquiétudes. Un journaliste a signalé en 2006 avoir pu commander, à une firme privée, un morceau d'ADN du virus de la variole (3). Et il existe des producteurs de nucléotides, dans des pays pas forcément vigilants sur ces risques – en Chine ou en Iran. Roger Brent, le directeur du *Molecular Science Institute* de Berkeley, estime par exemple à 100 000 le nombre de personnes capables aujourd'hui de créer de l'anthrax.

Un groupe de travail dédié à la génomique synthétique a été mis en place en novembre 2005 au sein du Bureau américain sur la biosécurité (NSABB), pour une surveillance des ressources génétiques liés à des agents pathogènes. Celui-ci exerce un suivi au-delà des quatre-vingts « agents et toxines sélectionnés » comme menaçants.

Dans un rapport publié en 2007 par Michèle Garfinkel, de l'institut J. Craig Venter (4), sont présentées des règles de bonnes pratiques, procédures d'urgence, élargissement des comités de biosécurité, basées sur l'extension des cadres de biosécurité développés pour l'ADN recombinant. On y trouve la demande de Raymond A. Zilinskas et Jonathan B. Tucker, spécialistes du bioterrorisme (5), pour la mise en œuvre du principe de précaution. « Il pourrait être nécessaire de bannir tout usage de micro-organismes artificiels jusqu'à l'évaluation solide des risques », estiment ces deux auteurs dans leur article « *The Promise and Perils of Synthetic Biology* » (6). Ces derniers suggèrent aussi que le Congrès américain fasse passer une loi obligeant tous les fabricants de génomes synthétiques à vérifier l'absence de séquences pathogènes dans les ADN commandés. « Une telle régulation devra être posée au plan international, si on veut qu'elle soit efficace », soulignent-ils. De son côté, l'association des industriels de la biologie synthétique (IASB) a présenté ses efforts d'autorégulation dans un éditorial de *Nature* du 25 septembre dernier (7). Ainsi et de manière volontariste, la Gene Foundries américaine Blue Heron Biotechnology n'honore pas les commandes dangereuses, lorsque le logiciel de *screening* détecte les séquences d'agents classifiés « bioterrorisme ». À peine un tiers des entreprises pratique cette vigilance aujourd'hui.

Questions : comment éviter que des virus dangereux soient construits, sans être maîtrisés ? Les scientifiques prennent-ils toutes les précautions pour éviter l'échappement de souches dangereuses ? Comment éviter que les séquences génétiques qui confèrent une forte virulence soient accessibles à tous sur internet ? Que peut la Convention internationale sur les armes biologiques qui a été signée par 140 États en 1997 ?

2 – Les risques bioerreurs, biohackers, bioterreurs

L'échappement d'organismes pathogènes peut être non intentionnel ou l'on peut assister à des effets néfastes d'organismes non prévus. De plus, une organisation terroriste, un état voyou ou des individus peuvent développer des agents pathogènes via la biologie synthétique

Un sujet de préoccupation majeur est le manque de réalisme des scientifiques, vis-à-vis des usages militaires, selon une enquête menée par Alexander Kelle, chercheur au Centre de recherche sur le désarmement de Bradford, dans le cadre du projet Synbiosafe (8). Depuis 2002, des étudiants de l'université du Maryland, pilotés par John Stenbruner, développent un système de surveillance contre les agents biologiques dangereux. Une monographie sur le sujet a été publiée au printemps 2007 (9).

Si ces efforts sont utiles, il faut toutefois considérer la divulgation sous tous azimuts des informations par le canal d'internet où l'on trouve le « manuel du parfait *biohacker* », intitulé « Initiation à la biologie synthétique (10) ». Mais il faut nuancer ce que l'on entend par biohacker : si l'on examine les motivations des individus ou organisations qui s'affichent comme *biohackers* ou *biopunks* (11), on découvre davantage une envie de provoquer, ou de répondre à des problèmes qu'une volonté de nuire. Ces groupes, nourris des courants de *fiction biotech* (on pense notamment à Paul Di Filippo), ne s'opposent pas à cette nouvelle ère biotechnologique. Bien au contraire, ils luttent contre une potentielle dérive libérale. Pour se faire, les biohackers divulguent leurs connaissances de l'ADN sur la Toile et au grand public, afin que ce savoir ne fasse plus l'objet d'un monopole des grandes entreprises pharmaceutiques. Ils vont jusqu'à expliquer comment réaliser à bas prix l'extraction d'ADN à base d'eau, d'alcool, de savon et de jus d'ananas... Ainsi, les biopunks se posent en « Robin des Bois scientifique », aux côtés de grands noms de la recherche (Georges Church) et participent au projet du MIT OpenWetWare (12) (connecté au concours international de biologie synthétique iGEM).

Questions : Que faut-il penser du mouvement « Open source » pour l'accès libre à toutes les séquences et briques du vivant ? Un débat a lieu le 17 juin 2009 au Centre Woodrow Wilson de Washington à ce sujet....

3 – Faire des organismes artificiels totalement différents de ceux existants

Nous mesurons déjà bien avec les OGM comme il est difficile de confiner des organismes voués, par nature, à la propagation. Même si il n'a pas été à ce jour notifié de pollution de l'environnement par un OGM, il est envisageable de penser qu'un OGF pourrait se développer de manière non contrôlé. Certains scientifiques proposent donc de modifier radicalement les organismes pour qu'ils soient incapables de survivre en milieu sauvage et de se croiser avec des espèces sauvages. (s'ils sont rendus dépendants d'un aliment par exemple, ou si ils utilisent un code génétique différent, voir si ils utilisent un support de l'information génétique différent) Pour Drew Endy qui a proposé le recours à un mécanisme d'échappement au milieu (ou *fail-fast*), moins nos réalisations seront naturelles, moins elles seront risquées.

Questions : *Quelles solutions techniques sont développées dans ce sens ?*

4 - Le risque d'un « clash de culture »

L'irruption de la démarche d'ingénieur dans le monde vivant induit des conflits de représentation. Il existe en effet une discordance entre la culture programmatique d'ingénieur (qui s'appuie sur des standards, des invariants, un prévisionnel de comportement stable) et celle des biologistes habitués à composer avec l'instabilité, les incertitudes et le temps. Il est clair que la logique du "techno-marché" valorise la démarche d'ingénieur avec sa production de dispositifs fiables, effectifs, prévisibles. Dans cette dynamique, la tendance à vouloir réaliser des outils animés ou des organismes contrôlés prédomine. Le vivant de synthèse s'offre comme une possibilité d'asservir les organismes aux obligations de régularité et de stabilité des machines.

Questions : *Que devient le rapport au vivant quand il est artefact, formaté par les besoins humains ? Quels risques et quels bénéfices ? Pour qui ? Qui est responsable des produits capables de se reproduire et d'évoluer ? L'esprit dans lequel se développe la biologie synthétique est plutôt ludique et léger à l'inverse des débats d'Asilomar de 1975. Pourquoi ? Pourquoi le concours iGEM séduit-il tant ?*

Références

- (1) Petite typologie de la biologie synthétique en enjeux éthiques, <http://www.vivagora.org>
- (2) Piecing together a puzzle, An exposition of synthetic biology, Anna Deplazes, EMBO reports, Vol 10, n°5, 2009
- (3) James Randerson, « Lax, laws, virus DNA and potential for terror », The Guardian, 14 juin 2006.
- (5) Raymond A. Ziilinskas dirige le programme de non-prolifération des armes chimiques et biologiques (CBWNP).
- (7) <http://www.nature.com/nature/journal/v455/n7212/full/455432a.html>
- (4) Michele Garfinkel, Drew Endy et al., « Synthetic Genomics : Options for Governance », 2007. <http://www.jcvi.org>
- (6) Publié dans The New Atlantis, a journal of technology and society, été 2006, consultable sur le site <http://www.thenewatlantis.com/publications/the-promise-and-perils-of-synthetic-biology>.
- (8) Alexander Kelle, « Synthetic Biology and Biosecurity Awareness in Europe », Synbiosafe/Bradford Science and Technology, Report n°9. <http://www.brad.ac.uk>
- (9) Disponible sur le site http://www.cissm.umd.edu/papers/files/pathogens_projet_monograph.pdf
- (10) Scott C. Mohr, « Primer for Synthetic Biology », 2007. <http://openwetware.org>
- (11) <http://en.wikipedia.org/wiki/Biopunk>
- (12) http://openwetware.org/wiki/Main_Page



FICHE REPERE 4

LES ENJEUX INDUSTRIELS, ECONOMIQUES ET SANITAIRES

Séance du 1er octobre 2009

Cycle LE VIVANT 2.0 : LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE EN QUESTION

1 - ETAT DES LIEUX

La possibilité d'élaborer des organismes vivants selon des besoins industriels s'est ouverte avec le génie génétique dès les années 1970. Elle a conduit à la concentration des industries chimiques, agronomiques et pharmaceutiques : Novartis, Monsanto, BASF... ont massivement racheté les compagnies détentrices de variétés végétales.

On estime que les bioprocédés représenteront un marché de 70 milliards soit 10% de l'industrie chimique en 2010.

Ils concernent **quatre secteurs d'applications** :

- l'énergie avec la production de biocarburants (hydrogène, éthanol...) pour diminuer la dépendance au pétrole et réduire l'empreinte carbone
- la pharmacie avec des organismes transformés en usines à médicament (ex levures pour faire de l'artémisinine)
- La chimie en général, avec la synthèse de molécules complexes ou de nouveaux matériaux (*tissue engineering*)
- La détection de substances (organismes sentinelles), la décontamination ou l'ingénierie climatique

En Europe, la biologie synthétique a été soutenue au sein du programme NEST, consacré aux sciences et technologies émergentes, à partir de 2005. Dix-huit projets ont été financés au sein du 6ème programme-cadre pour un montant de 25 millions d'euros. On trouve tous les poids lourds de l'innovation dans ces projets, notamment l'Institut Max Planck ou l'Institut d'ingénierie des procédés de Zurich.

L'énergie, objectif prioritaire

Aux Etats-Unis les départements de la Défense et de l'Energie (DoD et DoE) sont impliqués dans le financement des projets, aux côtés de la National Science Foundation (NSF). Si la NSF a donné 16 millions à l'Université de Californie pour un Centre de recherche en biologie synthétique, l'Institut américain sur la Bioénergie qui regroupe des laboratoires nationaux compte sur 125 millions de dollars du DoE.

Les pétroliers s'impliquent fortement pour la fabrication de biocarburants. BP a investi 500 millions de dollars dans un projet de dix ans, alliant l'Université de Californie, l'Université de l'Illinois et le Laboratoire National Lawrence Berkeley.

Il s'agit de construire des microorganismes qui convertissent plus efficacement les sucres ou la cellulose en carburants compatibles avec le gasoil ou le kérosène. L'intérêt est de diminuer les

FICHE REPERE 4 Les enjeux industriels, économiques et sanitaires de la biologie synthétique

coûts de production (moins d'énergie consommée, moins de déchets) et de proposer des produits biodégradables et des alternatives au pétrole...

Des projets dans les domaines pharmaceutique et textile

BASF fabrique de la vitamine B12 (en diminuant de 40% d'impact en CO₂) et 40% moins chère. DSM fait de la Cephalexin en réduisant ses coûts de moitié (-65% en matières premières et énergie). En Grande Bretagne Glycoform se centre sur la production d'une glycoprotéine pour traiter l'anémie. Cargill Dupont s'emploie à obtenir un Biopolymer en réduisant de -45% ses matières premières pétrochimiques. DuPont et Tate&Lyle soutiennent une recherche pour faire produire à du maïs une nouvelle fibre textile la Sorona, susceptible de remplacer le nylon.

2 - LES ACTEURS

En plus des firmes pétrolières et des groupes d'industries chimiques et alimentaires déjà mentionnés de nombreuses start-up ont été créées par des chercheurs.

Ainsi, la firme LS9 (au sud de San Francisco) fondée par George Church a réalisé un pilote pour produire des hydrocarbures. Genencor a fabriqué des souches de Levures StarGen™ qui font de l'éthanol sans exiger le passage par une étape coûteuse en énergie. Amyris Biotechnology a rendu des levures capables de transformer des sucres en gasoil : un contrat signé avec Crystalsev, principal distributeur d'éthanol du Brésil, prévoit de faire du diesel d'ici deux ans. OPX Biotechnologies (Colorado) scanne les génomes pour identifier les séquences d'intérêt. Solazyme (Sud de San Francisco) travaille à obtenir du « Soladiesel » à partir d'algues génétiquement modifiées ou obtenues par évolution dirigée. Gevo (Denver) recourt aux gènes de la cellulase pour faire transformer par des bactéries du sucre en butanol et isobutanol. Synthetic Genomics fondée par Craig Venter travaille en partenariat avec BP pour faire de la conversion biologique. Craig Venter a aussi reçu trois millions de dollars du DoE pour soutenir les projets de son *Institut pour des alternatives énergétiques biologiques* (IBEA), situé à Rockville (Maryland). Agrivida fait de la conception d'organismes fournisseurs de biocarburants.

3 - LES DIFFICULTES A PREVOIR

1 – Le drainage des ressources alimentaires vers l'énergie

Le développement de solutions biologiques pour obtenir de l'énergie avec les matières premières agricoles peut conduire à affecter, de plus en plus, les produits agricoles à des débouchés énergétiques ou chimiques au préjudice de l'alimentation. À l'occasion du Congrès mondial Synbio 4.0, qui s'est déroulé à Hong Kong en octobre 2008, le groupe ETC, chargé d'une session sur les « impacts sociaux de la biologie synthétique » a publié un dossier inquiétant sur les risques de main-basse sur les ressources alimentaires¹ montrant comment les industries du sucre, du pétrole et de la chimie se coordonnent pour utiliser les matières premières agricoles à des fins énergétiques.

2 – Les brevets sur le vivant

La crainte de voir Craig Venter devenir le « Bill Gates de la vie artificielle » s'est accrue avec le dépôt par sa société Synthetic Genomics d'un brevet au plan international², sur le génome minimal de la bactérie *Mycoplasma laboratorium* qu'ETC a surnommé *Synthia*. Venter a aussi mis dans son giron les méthodes d'obtention des génomes synthétiques et d'inclusion dans les cellules. La biologie de synthèse est en fait soutenue par Microsoft qui a déjà investi 570 000 dollars. Venter s'appuie sur Vinod Khosla, cofondateur de Sun Microsystems et investisseur de la Silicon Valley. Son objectif est clair: « Si nous réalisons un organisme qui produit de

¹ Document de 12 pages intitulé *Commodifying Nature's Last Straw? Extreme Genetic Engineering and the Post-Petroleum Sugar Economy*, <http://etcblog.org>

² numéro WO2007047148

FICHE REPERE 4 Les enjeux industriels, économiques et sanitaires de la biologie synthétique

l'essence, il pourrait être le premier organisme à un ou mille milliards de dollars. Nous allons véritablement protéger tout son procédé de fabrication ».

Cette attitude n'est pas partagée par tous les biologistes de synthèse. L'expert en intelligence artificielle du MIT, Tom Knight estime les revendications de la demande de brevet « absurdes et ridiculement larges manifestant une absence de respect des antériorités ». Il faut dire qu'il est plutôt dans une logique d'*open source* avec sa *Fondation Biobriks* (couplée au concours iGEM). Ce réseau propose un modèle de type *Linux* pour la biologie synthétique avec une licence publique partagée par un consortium d'universités. « Il y a deux manières de gérer les technologies dangereuses estime Knight. L'une est de les maintenir secrètes, l'autre est de les parfaire mieux et plus vite que tous les autres ».

Pour certains analystes, la conjonction entre les problèmes irrésolus des propriétés sur le vivant et ceux des copyrights liés à l'informatique est explosive et produira un « orage parfait »³. Dans un rapport intitulé *Quel business modèle pour la biologie synthétique*⁴, François Le Fèvre (Genoscope, CEA) expose les solutions alternatives au brevet : copyleft, législation *sui generis*, ou brevet « open source »

3 – Bioerreurs, bioterreurs, biohackers

Des inquiétudes portent aussi sur un possible bioterrorisme ! Alors que les génomes de virus dangereux comme ceux de la poliomyélite ou de la grippe espagnole ont été recréés, on constate que peu de mesures sont mises en place pour éviter la circulation de séquences connues pour conférer une virulence. Un journaliste rapporte qu'il a pu commander, à une firme privée, un morceau d'ADN du virus de la variole en 2006⁵.

De manière volontariste, la firme américaine Blue Heron Biotechnology n'honore pas les commandes dangereuses. Elle utilise un logiciel de criblage qui détecte les séquences d'agents classifiés « bioterrorisme » et rejette alors la demande. À peine un tiers des entreprises pratique cette vigilance aujourd'hui. Un groupe de travail dédié à la génomique synthétique a été mis en place en novembre 2005 au sein du Bureau américain sur la biosécurité (NSABB) pour une surveillance des génomes. Celui-ci exerce un suivi au-delà des quatre-vingts « agents et toxines sélectionnés » comme menaçants.

Plus sympathique, la communauté des bio-hackers *Do-it-yourself Biology* (www.diybio.org) qui font de la biologie de garage en achetant les séquences d'ADN sur internet ne se soucie guère des risques possibles engendrés par ce bricolage du vivant.

On peut s'inquiéter surtout du manque de réalisme des scientifiques, vis-à-vis des usages militaires, selon une enquête menée par Alexander Kelle, chercheur au Centre de recherche sur le désarmement de Bradford, dans le cadre du projet SynBioSafe⁶. Depuis 2002, des étudiants de l'Université du Maryland, pilotés par John Stenbruner, développent un Système de surveillance contre les agents biologiques dangereux. Une monographie sur le sujet a été publiée au printemps 2007⁷ prônant la publication de toutes les informations.

³ Rai, A. et Boyle, J. Synthetic Biology : Caught between Property Rights, the Public Domain and the Commons, *PloS Biology* 5(3) :e58, 2007

⁴ Mémoire de fin d'études, promotion 2006-2008, Institut d'administration des entreprises de Paris, Université Paris 1 Panthéon Sorbonne, Master d'administration des entreprises, <http://biocamp.blogspot.com/2008/10/quel-business-model-pour-la-biologie.html>

⁵ James Randerson, *Lax, laws, virus DNA and potential for terror*, The Gardian, 14 juin 2006

⁶ Kelle, A. Synthetic Biology and Biosecurity awareness in Europe. Synbiosafe/ Bradford Science and Technology Report n°9. <http://www.brad.ac.uk>

⁷ disponible sur le site http://www.cissm.umd.edu/papers/files/pathogens_projet_monograph.pdf