

LES ENJEUX DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Résumé du rapport de Mme Geneviève Fioraso, Députée

Fruit de quelque 160 auditions en France et à l'étranger (Suisse, Royaume-Uni, Canada, Etats-Unis, Allemagne et Italie), le rapport (n° 4354) établi par Mme Geneviève Fioraso, Députée, se propose d'analyser les enjeux de la biologie de synthèse (BS) dont les développements sont considérables. La BS est une composante de la bioéconomie, dont le poids représente 12% du PIB des Etats-Unis, taux qui pourrait atteindre 25% en 2030.

C'est pourquoi, le rapport fait le point le plus complet et précis possible sur l'état de l'art des connaissances et de la recherche en BS, et des questions qu'elle suscite en regard de son potentiel technologique parfois présenté comme porteur d'une véritable révolution industrielle.

La BS, un domaine scientifique et technologique émergent

Bien que l'idée de BS ait été formulée en France en 1912 dans l'ouvrage d'un médecin - Stéphane Leduc - le premier congrès mondial de BS, a été organisé en 2004 au Massachusetts Institute of Technology (MIT) à Boston. Par nature interdisciplinaire, ce nouveau domaine doit son émergence aux progrès réalisés au cours des dernières décennies dans différentes disciplines, notamment en biologie moléculaire et en biologie des systèmes.

La BS utilise le séquençage de l'ADN

Le séquençage consiste à définir le nombre, le type et l'ordre des nucléotides, c'est-à-dire des constituants fondamentaux de l'ADN. Définir ces nucléotides permet de connaître les gènes présents, ce qui constitue une condition sine qua non avant la synthèse de l'ADN.

Aujourd'hui, les biologistes de synthèse séquençent en une semaine des génomes entiers, grâce à des technologies à haut débit, alors que, à ses débuts dans les années 70, le séquençage était limité à quelques centaines de nucléotides et nécessitait une année.

La BS repose en grande partie sur la synthèse artificielle de l'ADN

Les informations issues du séquençage, enregistrées dans des bases de données informatisées et accessibles sur internet, permettent aux biologistes de synthèse de fabriquer les unités de base appelées biobriques.

Ainsi, en 2002, des chercheurs de l'Université de New-York ont-ils reconstitué pour la première fois le génome du virus de la polio à partir de séquences numérisées, et non pas en s'inspirant du vivant.

En 2010, le chercheur américain Craig Venter a annoncé avoir synthétisé le génome entier de la bactérie *Mycoplasma mycoides* et l'avoir transplanté chez la bactérie *M.genitalium*. Craig Venter et ses collaborateurs ont ainsi créé une souche bactérienne s'autorépliquant avec un ADN construit en totalité.

La BS est une approche globale du vivant possible grâce à la biologie des systèmes

Le séquençage du génome, le développement des technologies à haut débit et la modélisation mathématique et informatique ont conduit les

biologistes des systèmes à s'intéresser à l'identification et à la modélisation des réseaux, grâce auxquels les gènes et les protéines interagissent pour remplir les fonctions cellulaires. Ainsi, la biologie des systèmes permet-elle à la BS d'utiliser les réseaux intracellulaires ou d'en créer de nouveaux.

Les approches inédites de la BS

La BS vise à fabriquer des systèmes qui peuvent ou non être vivants, selon les méthodes qu'elle utilise et les applications potentielles sur lesquelles elle débouche.

Les méthodes employées

On distingue quatre approches, parmi les plus couramment citées :

- Une première méthode – dite *bottom up* – repose sur l'assemblage, comme dans un jeu de lego, d'une série de pièces dotées de fonctionnalités identifiées et prédictibles pouvant être utilisées dans différentes plateformes. C'est l'enjeu du registre du MIT, qui contient 12000 bio-briques. Celles-ci codent des fonctions biologiques précises et sont aisément combinées et échangées entre les différents laboratoires. La méthode *bottom up* et le registre du MIT ont été mis au point par des ingénieurs de formation. Pour eux, la BS se définit par l'application des règles de l'ingénierie à la biologie, afin de rendre celle-ci plus prédictible.
- Une deuxième méthode – dite *top down* – vise à transformer les organismes vivants, en enlevant, en remplaçant ou en ajoutant des parties spécifiques, par exemple, par transplantation ou suppression de voies métaboliques (ensemble de réactions biochimiques). Parmi les expériences les plus célèbres figure la transplantation de génome par C. Venter citée précédemment.
- Une troisième méthode cherche à construire un environnement cellulaire standard (châssis) avec le cytoplasme qui entoure l'ADN (*proto-cellules*). Cependant, ces travaux en sont encore à leurs débuts et relèvent pour certains scientifiques de la science-fiction.
- Une quatrième méthode vise à *réécrire le code génétique*, c'est-à-dire l'ensemble des règles de correspondance (code) permettant au message génétique d'être traduit en protéines.

Ainsi, un généticien français - Philippe Marlière - et des chercheurs belges et allemands sont-ils parvenus à contraindre une souche bactérienne d'*Escherichia coli*, à se développer en utilisant une autre molécule que la thymine pour synthétiser son propre ADN. La thymine est une des 4 bases azotées présentes dans l'ADN (adénine, guanine, cytosine, thymine). Dans cette expérience, la thymine est remplacée par une molécule synthétique normalement toxique, le 5-chloro-uracile-*E.coli*, dont le génome comporte le 5-chloro-uracile qui n'existe pas dans la nature.

Les applications potentielles considérables de la BS

La BS trouve des applications dans de nombreux domaines aussi différents que la santé, l'énergie, l'environnement, l'agriculture ou les procédés industriels. C'est pourquoi des scientifiques ont pu voir dans la BS la révolution de ce siècle et un moyen d'apporter des solutions aux enjeux majeurs auxquels l'humanité est confrontée : cancer, crise énergétique, changement climatique, etc... - même si d'importants débats ont lieu sur la faisabilité de ces applications.

La fabrication de l'*artémisinine* et de l'*isobutène* sont deux exemples qui permettent d'illustrer les conditions dans lesquelles la BS réutilise le vivant ou peut transformer des systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature.

L'*artémisinine* est une molécule extraite d'une plante herbacée *Artemisia annua* connue et utilisée - principalement en Asie - pour soigner le paludisme. Jay Kesling, professeur à l'Université de Berkeley, a mis au point un procédé de synthèse de l'*artémisinine* issu de la BS. Il a modifié certains gènes de la levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, pour lui faire produire un précurseur chimique du médicament, en transférant les gènes nécessaires à sa fabrication depuis la plante vers la levure. La mise sur le marché de l'*artémisinine* pourrait être autorisée dès 2012 aux Etats-Unis.

Le bioprocédé de l'*isobutène*, qui est un gaz extrait du pétrole, a été mis au point par la société française Global Energies, située à Evry (Essonne). Ce procédé est issu d'une voie métabolique artificielle. Une fois implantée dans les micro-organismes, celle-ci permet la

conversion du sucre en isobutène, qui peut ensuite être utilisé pour fabriquer du carburant (diesel, kérosène), du PET (plastique des bouteilles) ou du caoutchouc butyle (chambre à air).

Les enjeux sociétaux de la BS

Outre l'économie, la BS a de nombreuses répercussions sur la société dans quatre domaines : -l'évaluation et la gestion des risques ; les enjeux de la propriété intellectuelle ; la recherche et la formation ; le dialogue entre science et société.

L'évaluation et la gestion des risques liés à la BS

Du fait de la capacité de la BS à transformer et créer des organismes vivants de toutes pièces, et à proposer des méthodes de fabrication accessibles aux biologistes de garage, c'est-à-dire aux amateurs capables de faire de la BS en dehors des laboratoires publics ou privés, l'ONG canadienne ETC estime que la BS est de nature à renforcer le risque de guerre ou d'attentat bactériologique. Selon ETC, ce risque est accru du fait des incertitudes entourant les techniques utilisées par la BS. Pour toutes ces raisons, ETC plaide, au nom du principe de précaution, en faveur d'un moratoire, jusqu'à ce qu'un large débat sociétal et qu'une forte gouvernance soient mis en place prenant en compte pleinement tous les risques liés à la BS.

A l'inverse, sans nier les risques de dissémination des souches bactériennes transformées ou fabriquées dans l'environnement, la Commission présidentielle américaine de bioéthique préconise la « vigilance prudente ». Celle-ci implique un contrôle continu de l'adéquation des réglementations aux développements de la BS. Le groupe européen d'éthique, tout en se référant au principe de précaution en ce qui concerne les risques de dissémination des micro-organismes dans l'environnement, s'est rapproché de la position de son homologue américaine. S'agissant des biologistes de garage, la Commission présidentielle et le FBI préconisent plutôt qu'une réglementation, la diffusion d'une culture de responsabilité auprès des membres de cette communauté.

Comme les Commissions d'éthique, les Etats ne souhaitent instaurer ni réglementation ni moratoire, d'autant qu'ils soulignent la dimension stratégique des applications de la BS.

Les enjeux de la BS en termes de brevets et de propriété intellectuelle

Ces enjeux sont d'autant plus importants que la BS, combinant informatique et biotechnologie, peut, de ce fait, relever de différents régimes de propriété intellectuelle.

Dans ce contexte, se trouve posée la question de l'adéquation du cadre juridique actuel issu des Accords ADPIC de 1994 (Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au Commerce) et des droits américain et européen des brevets. En effet, - en raison notamment des conditions extensives de la brevetabilité qu'ils prévoient - ces dispositifs ont favorisé des dérives, comme les brevets à large spectre déposés par C. Venter, ou encore l'octroi aux Etats-Unis de brevets sur les algorithmes.

C'est pourquoi des professeurs de droit et des ONG ont proposé des alternatives au brevet, comme l'*open access biology* - inspiré de l'*open source* appliqué dans le secteur de l'informatique - dont le registre des bio-briques du MIT est une application. Une autre alternative est le *copyleft*, qui consiste à autoriser toute copie ou modification, pourvu qu'elle n'induisse aucune limitation.

S'il existe des dérives qu'il importe de prévenir, il est toutefois nécessaire de promouvoir un cadre juridique équilibré, qui permette au brevet de protéger les inventions créatrices d'emplois, et qui garantisse l'accès aux données nécessaires à l'avancement de la recherche.

Les exigences de la BS en termes de formation et de recherche

Présentée comme une « technologie de rupture » et une « révolution industrielle », la BS impose aux Etats de mettre en œuvre une stratégie de formation et de recherche décloisonnée qui repose en priorité sur l'interdisciplinarité – comme le confirme le concours iGEM. De tels objectifs supposent des investissements conséquents et de long terme.

On constate sur ces points :

➤ une avance confirmée des Etats-Unis - sauf dans la biologie des systèmes et la biochimie – domaines dans lesquels l'Europe – et singulièrement la France- est en pointe ;

- l'intérêt marqué de la Chine pour la BS, comme le prouvent la participation accrue d'équipes chinoises au concours iGEM (*Internationally Genetically Modified Machines*) et les divers colloques internationaux organisés en Chine au cours de l'année 2011 ;
- une avance de l'Allemagne où les Laender, comme le ministère de la Recherche, financent des programmes conséquents ;
- une démarche similaire en Suisse alémanique à Bâle, Zürich et à l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne ;
- un engagement réel au Royaume-Uni, freiné conjoncturellement par la réduction des dépenses publiques ;
- en ce qui concerne la France, des compétences fortes, mais trop diffuses, avec des disciplines encore trop cloisonnées tant pour la formation que pour la recherche, faute d'une politique suffisamment volontariste. En outre, la valorisation de la recherche et des partenariats industriels sont insuffisants. La France, ainsi que le signale le neurologue Hervé Chneiweiss, pourrait « rater le train de la bioéconomie » ;
- quelques niches de recherche d'excellence en Italie (notamment sur la proto-cellule), sans stratégie globale au niveau national ou régional ;
- la mise en place d'un réseau communautaire – ERA-NET – en biologie systémique avec un volet consacré à la BS. En 2011 un groupe de travail a donné lieu à un ERA-NET dédié à la BS, centré sur des ateliers concernant la normalisation, la propriété intellectuelle, la sûreté et la sécurité, qui n'ont pas encore fait l'objet d'une harmonisation communautaire.

Le besoin d'un dialogue serein entre science et société

Une bonne compréhension de la BS et de ses enjeux par les citoyens est fondamentale, dans un contexte marqué par l'échec du débat public sur les

nanotechnologies, confié à la Commission nationale du débat public, et un climat de défiance vis-à-vis des scientifiques sur les recherches à la frontière entre sciences et technologies. Au-delà, l'instauration d'un dialogue serein est l'application du principe mis en évidence par la Commission présidentielle américaine de bioéthique selon lequel *« la science est une ressource partagée appartenant à tous les citoyens et les concernant tous »*.

Un consensus existe au sein des chercheurs rencontrés par la rapporteure sur la nécessité d'un dialogue en amont, transparent, de façon à éviter des débats de posture et trop binaires.

Quelques divergences apparaissent sur l'agenda d'un tel dialogue, certains craignant d'effrayer l'opinion publique par un débat trop en amont des applications industrielles.

Au vu des pratiques observées en Europe et aux Etats-Unis, la démarche de consultation initiée au Royaume-Uni de 2007 à 2010 est exemplaire. Cette démarche, qui a été le résultat d'une longue réflexion menée par le BBSRC (*Biotechnology and Biological Sciences Research Council*), a permis d'organiser dans les meilleures conditions un dialogue décentralisé auquel ont pris part des citoyens, des chercheurs en sciences dures et en sciences humaines et sociales, des ONG et des organismes de régulation.



Cinq idées-forces sont formulées par le rapport en préambule aux recommandations :

- l'apport de la BS à la recherche fondamentale ;
- le lien constant entre recherche fondamentale et recherche appliquée ;
- l'exigence de l'interdisciplinarité ;
- une ambition nouvelle pour le dialogue science-société ;
- une expertise nationale à développer, sous peine d'être distancé par les autres pays.

Avril 2012

Recommandations

Pour le développement maîtrisé, en toute transparence, de la biologie de synthèse

1. Favoriser un environnement public porteur pour la biologie de synthèse

- **Identifier** les biotechnologies et, singulièrement, la biologie de synthèse, comme stratégiques pour la science - recherche fondamentale comme appliquée - la formation, la technologie, les applications industrielles et de services ;
- **Prévoir** des financements publics pour la formation et la recherche dans le secteur de la biologie de synthèse, en lien avec la biologie systémique, en la désignant expressément dans le programme des Investissements d'avenir comme dans les programmes ANR, des universités et organismes de recherche ;
- **Concentrer** les moyens et organiser des coopérations de recherche en réseau à partir de quelques plates-formes « locomotives » allant de la recherche fondamentale à la recherche appliquée, dans une démarche intégrée : Paris-Ile-de-France (Genopole d'Evry notamment), Toulouse, Bordeaux, Grenoble, Strasbourg ;
- **Décloisonner** les formations initiales nécessaires au développement de la biologie - systémique et de synthèse - et favoriser les formations interdisciplinaires. Connecter ces formations aux plates-formes : biologie, chimie, biochimie, mathématiques, informatique mais aussi sciences humaines et sociales pour les questions liées à la gouvernance, à l'éthique, à la propriété industrielle, au modèle économique, à l'impact sanitaire, environnemental et sociétal ;
- **Favoriser**, dans l'initiative de la Commission européenne « Horizon 2020 », en y intégrant explicitement la biologie de synthèse, la mise en réseau européenne et en développant les programmes Eranet ;
- **Instituer** un congrès annuel de la biologie de synthèse en France, à visée internationale, pour favoriser les échanges et promouvoir les bonnes pratiques, notamment sur les différents plans où se posent des questionnements éthiques.

2. Mettre en place une filière complète et intégrée

- **Accompagner** la mise en place d'une véritable filière, allant de la recherche fondamentale aux applications industrielles, en passant par la formation, la recherche partenariale, la valorisation, les pépinières de *start up*, jusqu'à la production de lignes-pilotes pour l'industrie ;
- **Anticiper et définir** les secteurs d'applications à soutenir en priorité pour la santé, l'environnement, l'énergie, la chimie verte, en fonction de nos expertises spécifiques ;
- **S'assurer** d'un cadre juridique équilibré qui préserve l'accès public aux connaissances portant sur le vivant tout en permettant la brevetabilité des inventions créatrices d'emplois, en veillant à son harmonisation aux niveaux européen et international ; favoriser dans ce cadre les initiatives coopératives des chercheurs et/ou entreprises mettant en commun des données sur le vivant et constituant un répertoire public ouvert à tous ;
- **Réexaminer**, dans cet esprit, les accords ADPIC (Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce), pour réfléchir à la possibilité d'un régime spécifique, adapté aux inventions du secteur des biotechnologies ;
- **Remédier** aux incohérences de la directive 98/44 du 6 juillet 1998 sur le régime juridique des innovations biotechnologiques, pour prévenir les dérives liées à une pratique abusive de la brevetabilité et clarifier le régime de l'*open access biology* adapté de l'*open source* ;
- **Favoriser** la veille européenne et motiver les vocations scientifiques des jeunes, avec un registre européen de briques du vivant et un « iGEM » européen ; lui adjoindre une compétence en biologie systémique afin que la complexité du vivant soit mieux perçue et que les organismes ne soient pas considérés comme un simple jeu de construction.

3. Analyser et maîtriser les risques liés à la biologie de synthèse

- **Introduire**, dans les programmes de recherche appliquée et partenariale de la BS, des actions de recherche et de formation liées à la biotoxicité, à l'écotoxicité, à la biosécurité, à l'impact sociétal en impliquant les SHS ;

- **Veiller** à l'application de la réglementation existante (OGM, nanotechnologies, chimie...) pour la recherche fondamentale et appliquée et contrôler son adéquation aux avancées de la biologie de synthèse.

Dans cet esprit, intégrer les risques naturels dans le champ d'application de l'initiative de la Commission européenne « Horizon 2020 » ;

- **Garantir** la transparence de cette analyse des risques et du résultat des contrôles, en les mettant en ligne, en prévoyant, par exemple, la publication du rapport de la Délégation générale pour l'Armement sur les options en bio-sûreté ;

- **Promouvoir** la création d'un cadre international pour l'évaluation et la régulation des risques identifiés, justifié par le caractère transfrontières de la BS et adapté à sa spécificité : domaine émergent, de rupture et très évolutif ;

- **Œuvrer** pour la mise en place d'une instance permanente au niveau mondial, dans l'esprit du GIEC, pour réfléchir aux questions de normalisation, biosécurité et bio-sûreté, préalablement à toute mise sur le marché de produits issus de la biologie de synthèse ;

- **Procéder**, tous les trois ans, dans le cadre d'une mission d'évaluation de l'OPECST, à l'examen de ces mécanismes d'analyse et de maîtrise des risques, en vue éventuellement de recommander des adaptations de la réglementation. Cette mission d'évaluation récurrente de l'OPECST devrait être inscrite dans la loi pour garantir sa régularité.

4. Favoriser une discussion publique sereine sur les enjeux de la biologie de synthèse

- **Organiser** des débats publics en concertation avec l'ensemble des parties concernées (scientifiques de la BS et des SHS, politiques, instituts de recherche, Europe, ONG, entreprises, syndicats...), ainsi qu'à intervalles réguliers, des conférences des citoyens, pour tenir compte des évolutions de la BS ;

- **Encourager** et développer dès le plus jeune âge l'intérêt pour la science et la technologie, préalable à des échanges sereins sur des sujets aussi complexes que la biologie de synthèse, en mettant en place une pédagogie attractive et en cessant de considérer les sciences uniquement comme un vecteur de sélection ;

- **Raviver** la curiosité et la crédibilité de l'approche scientifique en se fondant sur l'expertise des Centres de culture scientifique, technique et industrielle (CCSTI) et d'Universcience, en généralisant les initiatives comme « La main à la pâte », « Maths à modeler », « Les p'tits débrouillards » ;

- **Assurer** un enseignement scientifique dès le plus jeune âge, en rétablissant les heures d'enseignement en mathématiques et en sciences, réduites dans l'enseignement primaire comme dans les collèges et lycées ;

- **Impliquer** les médias dans cette démarche, en prévoyant, comme le fait la Royal Society au Royaume-Uni, une formation régulière sur l'état de l'art de la recherche et les enjeux posés par le développement de la biologie de synthèse, et le développement d'émissions pluralistes sur les sciences émergentes comme la BS ;

- **Définir**, en tenant compte du résultat de ces consultations et débats, un plan de développement à 5, 10, 15 ans, en toute transparence, en confiant à l'OPECST, dans le cadre de la mission d'évaluation mentionnée précédemment, la charge d'apprécier les conditions de sa mise en œuvre et de recommander éventuellement certaines évolutions ;

- **Généraliser** ce procédé à l'ensemble des disciplines scientifiques et technologiques émergentes, où l'on peut percevoir l'ébauche d'une inquiétude du public, afin que celle-ci soit prise en compte dans la transparence et le respect des citoyens ;

- **Réaliser**, dans le cadre de la mission d'évaluation de l'OPECST précitée, ainsi qu'à l'occasion d'auditions publiques intermédiaires, un suivi des progrès de la sensibilisation du public aux enjeux de la BS.