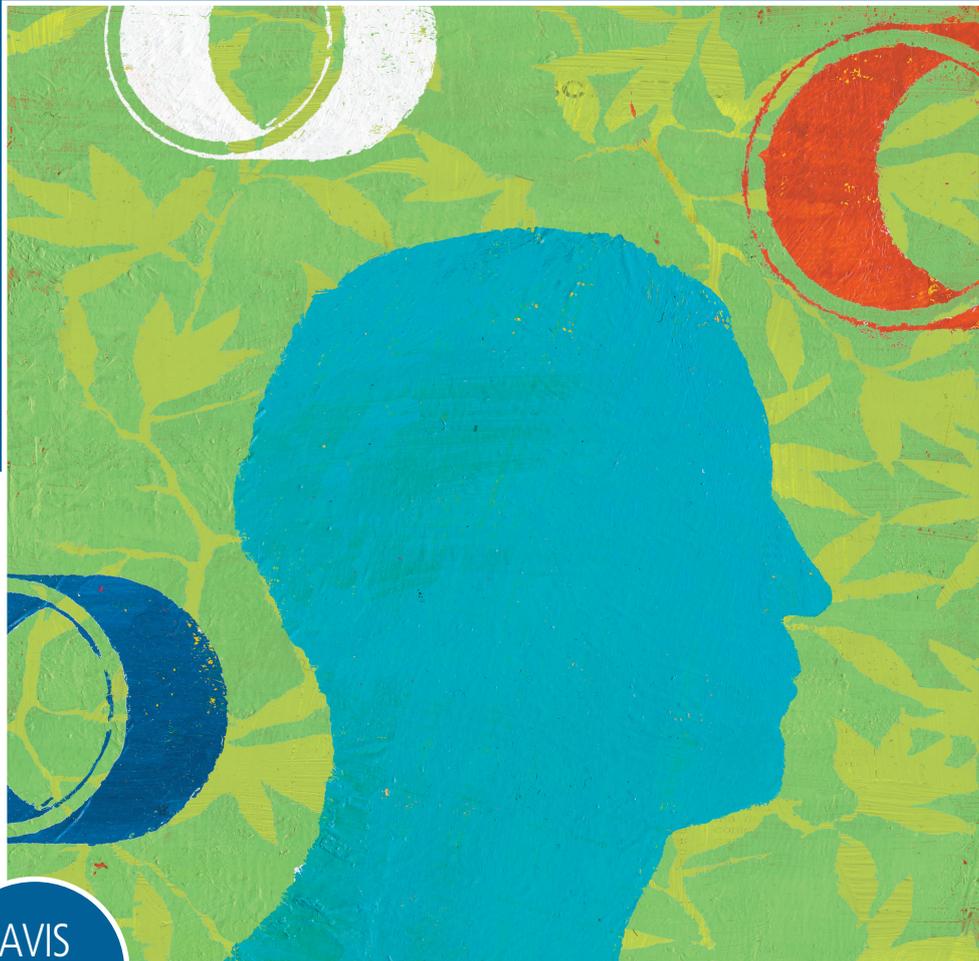


Comité consultatif commun
d'éthique pour la recherche agronomique



AVIS
5

SUR la biologie de synthèse



Sommaire

- 1 INTRODUCTION PAR LE PRÉSIDENT DU COMITÉ
- 3 LE COMITÉ D'ÉTHIQUE: MISSIONS ET COMPOSITION
- 4 LES PRINCIPES ET VALEURS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE POUR LA RECHERCHE AGRONOMIQUE
- 5 AVIS SUR LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE
 - 6 1 ■ INTRODUCTION
 - 6 2 ■ LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE: DÉFINITION ET CHAMP
 - 14 3 ■ RECHERCHES ET PRATIQUES EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE À L'INRA ET AU CIRAD
 - 15 4 ■ QUESTIONS ÉTHIQUES
 - 26 5 ■ RECOMMANDATIONS
- 29 ANNEXE 1 ■ QUESTION POSÉE PAR LES PRÉSIDENTS DE L'INRA ET DU CIRAD
- 31 RÉSUMÉ DE L'AVIS

INTRODUCTION

L'avis du Comité d'éthique Inra-Cirad sur la biologie de synthèse prolonge la réflexion que le Comité avait conduite sur les nanosciences et les nanotechnologies (avis adopté le 16 mars 2012), dans laquelle il avait d'ailleurs identifié des points de convergence entre ces deux domaines de recherche, ces deux technologies qualifiées de "capacitantes", par les nouvelles capacités d'action qu'elles peuvent faire émerger.

Parmi les analogies identifiées, la biologie de synthèse, comme les nanotechnologies, emprunte les démarches "ascendante" (*bottom up*) ou "descendante" (*top down*); elle cherche à assembler, pièce par pièce, un système cellulaire, ou à dépouiller progressivement le génome pour tendre vers un "génome minimal". Cette démarche d'ingénierie du vivant revendique la construction *de novo* d'organismes vivants sous la maîtrise rigoureuse de l'ingénieur. Cette perspective justifie-t-elle d'emblée un questionnement éthique ?

Certes, il s'agira dans un premier temps d'évaluer les risques associés à l'émergence de cette technologie, dans de nombreux champs comme ceux de la sécurité sanitaire et environnementale, ainsi que dans la garantie des libertés individuelles. Mais, le Comité ne s'est pas arrêté à poser ce seul regard, toutefois essentiel et nécessaire, sur la biologie de synthèse. En simplifiant le vivant et en le soumettant au cahier des charges de l'ingénieur, la biologie de synthèse revêt une ambition, celle de produire des objets dont les performances inédites permettront de s'affranchir des processus de l'évolution et de tenter de répondre aux impératifs (économiques) que le promoteur se donne.

La biologie de synthèse peut méconnaître parfois la complexité du vivant, et afficher des promesses irréalisables, sur le court ou le moyen terme, voire irréalistes !

Le Comité d'éthique n'est cependant pas favorable à un monde immobile, et l'a rappelé dans la liste de ses principes et valeurs. Ne rien faire qui soit irréversible à l'égard de la nature nous paraît une conception utopique de la préservation de l'environnement. L'homme, depuis le néolithique, modifie le monde qui l'entoure, tout en maintenant des relations d'interdépendance avec l'ensemble des êtres vivants, animaux et végétaux, qui, eux-mêmes, conservent une vie propre.

En arrachant les êtres vivants à leur propre histoire pour les intégrer dans la seule histoire humaine, la biologie de synthèse ne va-t-elle pas endosser une nouvelle posture, celle d'affirmer que le vivant peut être rendu calculable et prédictible par abstraction du contexte évolutif ?

Cela dit, un organisme de recherche comme l'Inra ou le Cirad, ne peut faire l'impasse sur le sujet du progrès. Aussi, le Comité d'éthique affirme-t-il, à l'occasion de cet avis sur la biologie de synthèse, que le progrès implique une société ouverte aux innovations techniques, en sachant qu'il faut analyser et prévoir l'impact de ces innovations sur les modes de vie, leur

contribution au développement humain, et s'assurer d'un partage équitable des bénéfices qu'elles peuvent apporter. Le progrès apporté par la biologie de synthèse est donc possible, étant entendu qu'il n'est cependant pas garanti... Il n'y a pas de fatalité du progrès, y compris avec la biologie de synthèse !

Pour que le progrès soit réel, qu'il se traduise par une amélioration de la situation des hommes et des femmes du monde, il faut veiller à l'instruire, à le gérer, à le partager. Lorsque la recherche engendre des forces qui entraînent la société dans des directions qu'elle n'a pas anticipées, ni *a fortiori* tracées, lorsque les nouvelles technologies créent de la démesure ou une forme de "fuite en avant technologique", il n'est pas alors surprenant que des réactions de résistance au progrès s'installent, parfois durablement.

Le texte de l'avis mentionne d'ailleurs un article de C. Woese (2004) faisant appel à une métaphore musicale pour mettre en perspective les limites de la biologie moléculaire (on est capable de déchiffrer les notes d'une partition, mais on n'entend pas la musique !) et les possibilités attendues de la biologie de synthèse qui permettra justement de restituer le "sens du tout" engendré par la partition. Encore faudrait-il que l'oreille de la société soit sensible à cette musique, ce qui supposera aussi une certaine initiation entretenue !

Dans ce contexte, s'inscrivent les recommandations du Comité d'éthique, qui en appelle à la responsabilité et à l'exigence éthique des directions des organismes, comme à celles des chercheurs. Le Comité d'éthique n'a pas à dire aux chercheurs ce qu'ils devraient faire, mais à leur suggérer les moyens d'avoir une conscience critique et réflexive sur ce qu'ils ont l'intention de faire, en rendant compte "des conséquences prévisibles de ces actes", comme le rappelle Max Weber. Dans le monde de la technoscience qui transforme instantanément toute connaissance acquise en capacité d'action, le Comité rappelle que la question du rythme et du sens de l'innovation se pose, d'autant plus quand les chemins qui conduisent à l'innovation ne peuvent être appréhendés de façon constructive par la société.

En définitive, en faisant appel à l'esprit de responsabilité du chercheur, le Comité d'éthique attend du scientifique une certaine humilité et une grande transparence pour expliquer la science en train de se faire, les enjeux identifiés, les alliances nouées, les territoires explorés et ceux délibérément ignorés, pour permettre à la société de comprendre la démarche scientifique dans toute sa dynamique.

Louis Schweitzer
Président du Comité d'éthique

LE COMITE D'ÉTHIQUE : MISSIONS ET COMPOSITION

Par décision du 31 octobre 2007, le Cirad et l'Inra ont créé un **Comité consultatif commun d'éthique pour la recherche agronomique**. Ce Comité est placé auprès des Présidents des deux instituts et a une mission de réflexion, de conseil, de sensibilisation et, au besoin, d'alerte.

Il examine les questions éthiques que peuvent soulever l'activité et le processus de recherche, en France et hors de France, dans les domaines de l'agriculture, de l'alimentation, de l'environnement et du développement durable, et notamment celles qui intéressent les relations entre science et société. Le Comité tient compte, en tant que de besoin, des missions et des activités spécifiques des deux instituts, notamment en matière de recherche pour le développement des pays du Sud. Il peut également conseiller les directions générales des deux établissements pour la mise en place de procédures internes nécessaires à l'application de recommandations formulées par d'autres Comités extérieurs institués au plan national, européen ou international, et des réglementations en vigueur relatives à l'exercice de certaines de leurs activités de recherche, en France et hors de France.

Ce Comité commun répond à la logique d'un rapprochement de l'Inra et du Cirad, visant à élaborer une vision partagée des enjeux scientifiques, mondiaux et nationaux, de l'agriculture et de la gestion des ressources vivantes.

Pour l'Inra, ce Comité fait suite au *Comepra* (Comité d'éthique et de précaution pour les applications de la recherche agronomique), commun à l'Inra et à l'Ifremer (1998-2007). Pour le Cirad, ce nouveau Comité d'éthique fait suite à celui qui avait été mis en place en 2001 et qui avait achevé son mandat en 2005.

Le Comité est présidé par Monsieur Louis Schweitzer.

Il est composé* de 12 membres :

- Madame Fifi Benaboud, Centre Nord-Sud du Conseil de l'Europe,
- Madame Soraya Duboc, ingénieur agroalimentaire,
- Madame Françoise Gaill, chargée de mission auprès de la direction générale du CNRS,
- Madame Catherine Larrère, professeur de philosophie à l'Université Paris 1,
- Madame Jeanne-Marie Parly, professeur en sciences économiques,
- Madame Jean-Louis Bresson, médecin nutritionniste et professeur à l'Université Paris 5,
- Monsieur Marcel Bursztyn, professeur au Centre pour le développement durable à l'Université de Brasília,
- Monsieur Claude Chéreau, historien, inspecteur général honoraire de l'agriculture,
- Monsieur Patrick du Jardin, professeur à Gembloux Agro-Bio Tech, Université de Liège,
- Monsieur Lazare Poamé, professeur de philosophie à l'Université de Bouaké et président du Comité consultatif national de Bioéthique (Côte-d'Ivoire),
- Monsieur Gérard Toulouse, directeur de recherche au laboratoire de physique théorique de l'École normale supérieure,
- Monsieur Dominique Vermersch, agronome, professeur d'économie publique et d'éthique, recteur de l'Université catholique de l'Ouest.

* Composition au 15 novembre 2013. Le Conseil d'administration, le 20 juin 2013, a renouvelé pour quatre ans le mandat des membres qui avaient achevé leur premier mandat : Catherine Larrère ; Jeanne-Marie Parly ; Patrick du Jardin ; Lazare Poamé. Il a nommé trois nouveaux membres (en remplacement de Gilles Boeuf, Gérard Pascal et Heinz Wismann) : Françoise Gaill ; Jean-Louis Bresson ; Pierre-Henri Tavoillot. Pierre-Henri Tavoillot a démissionné en septembre 2013 pour raisons personnelles.

LES PRINCIPES ET VALEURS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE POUR LA RECHERCHE AGRONOMIQUE

- 1• Le Comité commun d'éthique considère la reconnaissance de la dignité humaine comme valeur fondamentale. Il s'attachera dans ses recommandations à en donner une application concrète, mettant en œuvre les droits rappelés dans la Déclaration universelle des droits de l'Homme de 1948.
- 2• Plus généralement, le Comité considère que les valeurs du corpus de déclarations et conventions édifié depuis plusieurs décennies par l'Organisation des Nations unies et les organisations spécialisées, notamment l'Unesco, font partie de son cadre de référence, parmi lesquelles la protection et la promotion des expressions culturelles, et la biodiversité. La mise en œuvre de ce corpus passe par des accords internationaux normatifs.
- 3• Il ne faut pas dégrader l'environnement de vie pour les générations futures et ne pas hypothéquer l'avenir de façon irréparable, notamment en épuisant les ressources naturelles ou en mettant en cause les équilibres naturels. Un tel principe de développement durable impose au Comité de travailler sur le long et le très long terme, et pas seulement sur le court terme. En revanche, le principe d'une réversibilité totale paraît utopique et impraticable.
- 4• Le monde constitue un système. Toute action sur l'un de ses éléments a des impacts sur d'autres éléments : l'analyse doit alors explorer les effets seconds et induits d'une action et les dynamiques et stratégies qu'elle peut susciter ou favoriser. Les problèmes doivent donc être traités de façon privilégiée à l'échelle mondiale, tout en assurant néanmoins la compatibilité entre le global et le local et en prenant en compte les réalités de terrain.
- 5• Le Comité considère que la robustesse et l'adaptabilité d'un système sont des éléments positifs. Ainsi, même dans une société ouverte, une certaine autosuffisance dans le domaine alimentaire est souhaitable au niveau national et régional.
- 6• Le progrès implique une société ouverte aux innovations techniques et sociales, en sachant qu'il faut analyser et prévoir l'impact de ces innovations sur les modes de vie, leur contribution au développement humain, et s'assurer d'un partage équitable des bénéfices qu'elles peuvent apporter.

AVIS SUR LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse est une nouvelle façon d'étudier le vivant, à un moment où le réductionnisme de la biologie moléculaire rencontre ses limites pour en appréhender la nature. Elle désigne un champ de recherches en biologie que l'on peut définir comme la conception rationnelle et la construction de nouveaux composants, dispositifs et systèmes biologiques pourvus de fonctionnalités prédictibles et fiables qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie de systèmes biologiques existant naturellement, à des fins de recherche fondamentale et d'applications.

La biologie de synthèse fait ainsi passer la biologie d'une science descriptive à une ingénierie et fait resurgir la question du naturel et de l'artificiel, de leur distinction ou de leur confusion.

Les questions éthiques portent non seulement sur le rapport aux objets naturels et artificiels et sur la validité même de cette distinction, mais aussi sur le projet d'une simplification du vivant et de sa sujétion totale à des finalités pratiques, sur les responsabilités des chercheurs, sur la propriété intellectuelle des innovations, sur les risques et les incertitudes, sur la question du rythme et du sens de l'innovation, lorsque toute connaissance acquise se transforme instantanément en capacité d'action sur le monde.

1 ■ INTRODUCTION, SAISINE DU COMITÉ

Les directions générales de l'Inra et du Cirad ont souhaité prolonger la réflexion sur les nanosciences et les nanotechnologies en s'interrogeant sur ce que pourrait être leur politique scientifique au sujet de la biologie de synthèse. Elles ont sollicité leur Comité consultatif d'éthique pour la recherche agronomique, afin qu'il établisse un avis susceptible d'apporter des éléments de réponse aux questions qu'elles se posent (voir annexe 1). Il s'est agi plus précisément :

- de situer la biologie de synthèse dans le champ des recherches biologiques, en particulier par rapport à la génomique et à la biologie des systèmes, ce qui permet d'appréhender l'apport heuristique, et les limites d'une démarche qui, par certains aspects, relève de l'ingénierie ;
- de brosser à grands traits une vision réaliste des potentialités de ce nouveau champ de recherche, tant en matière scientifique que pour d'éventuelles innovations ;
- de s'interroger sur la responsabilité des scientifiques impliqués, tant en ce qui concerne les risques de diffusion de systèmes biologiques synthétiques, qu'en ce qui concerne les transformations du monde associées à ce nouveau champ de recherche et d'innovations : impacts sociaux et environnementaux ;
- de discuter des questions spécifiques de propriété intellectuelle que pose une telle démarche ;
- de s'interroger sur les enjeux éthiques de cette "création de systèmes artificiels" vivants en discutant du caractère artificiel ou naturel des objets ainsi "synthétisés" ;
- d'aider ainsi la communauté des chercheurs impliqués à adopter une attitude critique à l'égard des projets de recherche, de leurs propres pratiques et de la façon dont ils en parlent, et de prendre en considération pour ce faire la dimension éthique. Il s'agit, notamment, de les inviter à prendre la mesure de leurs responsabilités tant en interne (rapports entre les agents concernés par la recherche scientifique) que vis-à-vis de la société, afin de contribuer aux débats concernant la biologie de synthèse.

À cette fin, le présent avis commence par définir la biologie de synthèse, pour en saisir le champ et l'originalité, qui tient pour l'essentiel à faire de la biologie une bio-ingénierie. Les grands domaines d'application sont ensuite brièvement décrits, afin de comprendre les enjeux sur le plan des connaissances et des applications, notamment dans le domaine agronomique. Les recherches et les pratiques en biologie de synthèse à l'Inra et au Cirad sont résumées et situées dans le contexte d'ensemble de la biologie de synthèse. Ainsi instruites, les questions éthiques sont alors abordées. Elles portent sur le rapport aux objets naturels et artificiels et sur la validité même de cette distinction, sur le projet d'une simplification du vivant et de sa sujétion totale à des finalités pratiques, sur les responsabilités des chercheurs dans le contexte d'une biologie qui crée désormais ses propres objets, parfois en dehors des cadres institutionnels traditionnels de la recherche, sur la propriété intellectuelle des innovations, à la croisée des biotechnologies et de la création logicielle, sur les risques et les incertitudes, sur la question du rythme et du sens de l'innovation, lorsque toute connaissance acquise se transforme instantanément en capacité d'action sur le monde.

Enfin, des recommandations sont formulées. Elles concernent le chercheur, la communauté des chercheurs et/ou l'institution qui organise leurs activités et tisse des liens avec la société.

2 ■ LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ¹ : DÉFINITION ET CHAMP

La biologie de synthèse désigne un nouveau champ de recherches en biologie, à finalités cognitives et d'application, et dont la diversité pose d'emblée une difficulté de définition. Dans son numéro spécial consacré à la biologie de synthèse en décembre 2009, la revue *Nature Biotechnology* le souligne après avoir interrogé quelques acteurs clés du domaine, mettant en évidence la diversité de leurs interprétations. L'éditorial tente une définition unifiée et propose : "La biologie de synthèse est un nouveau domaine de recherche en biologie qui associe la science et l'ingénierie dans le but de concevoir et de construire ("synthétiser") de nouvelles fonctions et de nouveaux systèmes biologiques".

¹ Afin de traduire "Synthetic Biology", le terme "biologie de synthèse" a été choisi par préférence à "biologie synthétique", le premier paraissant plus correct que le second puisque le qualificatif *synthétique* porte sur les objets de cette biologie et non sur la discipline elle-même.

"Biologie de synthèse" est ainsi analogue à "chimie de synthèse", pour laquelle le terme synonyme "chimie synthétique" n'est d'ailleurs pas usité.

Cette définition s'accorde avec celle retenue par le Consortium Européen de Recherche SynBiology²: *"La biologie de synthèse est l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature et la réingénierie d'éléments biologiques existants; elle porte sur la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels"*. On y distingue toutefois deux dimensions de la biologie de synthèse qui n'apparaissent pas explicitement dans la définition précédente: la nouveauté peut porter sur le mode d'assemblage de systèmes existants (de l'ordre de l'ingénierie) et/ou sur le caractère inédit - c'est-à-dire inexistant dans la nature - du composant ou du système fabriqué. La deuxième partie de la définition semble plus ambiguë: les systèmes conçus de façon intentionnelle seraient artificiels dès lors qu'ils auraient été façonnés par un biologiste devenu ingénieur, même dans l'hypothèse (prévue par la définition) où celui-ci aurait reproduit un biosystème existant. Ce serait la démarche d'ingénierie - reste à la définir - qui caractériserait le mieux la biologie de synthèse.

Afin d'éclairer le champ couvert par la biologie de synthèse, poursuivons ce travail de définition en examinant celle présentée à l'ouverture d'un colloque récent consacré à la biologie de synthèse³, sous l'égide du Haut Conseil des Biotechnologies:

La biologie de synthèse est un champ multidisciplinaire en évolution rapide. Elle peut être comprise comme la conception rationnelle (design) et la construction de nouveaux composants, dispositifs et systèmes biologiques pourvus de fonctionnalités prédictibles et fiables qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie (re-design) de systèmes biologiques existant naturellement, à des fins de recherche fondamentale et d'applications.

Outre les éléments des définitions précédentes, on y précise ce que l'on peut entendre par la démarche d'ingénierie, qui serait rationnelle et viserait à obtenir des systèmes aux fonctionnalités (*functional behavior*) prédictibles et fiables. Par ailleurs, une double finalité de recherche et d'application est énoncée.

Le présent avis retiendra les caractéristiques suivantes de la biologie de synthèse, pour tenter d'en saisir l'originalité:

- 1• La biologie de synthèse prétend faire de la biologie une discipline d'ingénierie, dans son langage, ses pratiques et ses visées.
- 2• Cette bio-ingénierie intervient aux stades de la conception, de la fabrication et du pilotage des biosystèmes et de leurs composants.
- 3• Elle se déploie à différents niveaux de l'organisation biologique: composants mono-moléculaires (exemple: "enzymes"), dispositifs (exemples: "pompes", "oscillateurs"), systèmes (exemples: cellules, assemblages de cellules).

2•1 LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE, UNE INGÉNIERIE DU VIVANT

*"What I cannot create I do not understand"*⁴

L'ingénieur conçoit et construit des objets qui ont pour propriété de présenter des comportements prévisibles, fonctions utiles qui lui permettent d'agir sur le monde de façon dirigée, c'est-à-dire en produisant les effets voulus tout en réduisant autant que possible le bruit de fond des effets non recherchés. Ces objets sont des machines: leur propriété est de convertir un signal d'entrée (information, énergie, matière) en signal de sortie selon une relation préétablie et calculable. Une radio convertit des ondes électromagnétiques en ondes sonores, selon une relation univoque qui permet de porter une information avec la précision attendue.

Mais les organismes vivants ne sont pas des machines: si des flux de matière, d'énergie et d'information les parcourent et permettent d'en décrire assez bien le fonctionnement, les relations entre signaux d'entrée et signaux de sortie sont particulièrement complexes, dans le sens où un ensemble de signaux entrants est traité par des réseaux moléculaires connectés produisant un faisceau d'effets, largement hors de portée de nos capacités de prédiction, voire même de description.

La métaphore de la machine est pourtant implicite de la démarche réductionniste de la biologie expérimentale, qui tente de rendre compte du comportement du système en isolant des relations particulières. Selon

² Selon le rapport de l'OPECST (2012) sur les enjeux de la biologie de synthèse (rapporteur: G. Fioraso).

³ *SynBio workshop*, Paris, 12 décembre 2012; lire le compte rendu: Pauwels, K. (2013). Event report: SynBio Workshop (Paris 2012) - Risk assessment challenges of Synthetic Biology. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 8(3) 215-226. doi 10.1007/s00003-013-0829-9.

⁴ Citation de Richard Feynman en 1988 (voir plus loin, en note 8).

cette perspective, le métabolisme sera étudié en caractérisant un à un les catalyseurs enzymatiques des réactions chimiques cellulaires et en étudiant comment la concentration d'une molécule de substrat ou d'effecteur⁵ agit sur la vitesse de travail d'une enzyme. À un signal d'entrée - la concentration d'une molécule qui se lie à l'enzyme - répond un signal de sortie: le taux de production d'une autre molécule. L'enzyme est ici une machine chimique dont la fonction est d'assurer la conversion de molécules-substrats en molécules-produits, selon une relation univoque, quantitative et calculable.

Aussi féconde qu'ait été cette démarche expérimentale en biologie et en médecine, aussi nombreuses que soient les connaissances accumulées sur les composants des organismes vivants et sur leurs actions locales, il reste encore beaucoup à faire aux biologistes pour comprendre leur objet d'étude: la nature du vivant. Carl Woese, biologiste évolutionniste réputé, fait appel à une métaphore musicale pour commenter les limites de la biologie moléculaire⁶: "*Molecular biology could read notes in the score, but it couldn't hear the music*". Sans doute, faut-il chercher ailleurs, ou autrement, sans condamner le travail d'inventaire qui a mobilisé des armées de chercheurs, mais en l'utilisant pour le dépasser. L'invitation de Woese est sans équivoque: cessons de regarder les organismes comme des machines moléculaires, regardons les tels qu'ils sont: structures "résilientes dans un flux d'énergie", "en perpétuelle restauration d'elles-mêmes", par une sorte de "sens du tout" ("*sense of the whole*"), dont la compréhension ne peut qu'échapper au réductionnisme de la biologie moléculaire. L'organisme est le contraire de la machine, qui est "*stable et précise, parce que construite afin de l'être*".

Comprendre le vivant, c'est donc comprendre ses propriétés d'homéostasie et de résilience, comment l'instable produit du stable⁷, comment l'invariant à court terme peut produire de l'évolution à long terme. Le vivant ne peut être compris que dans sa dynamique propre, qui le maintient dans un état métastable, c'est-à-dire écarté de l'équilibre thermodynamique, ce qui lui assure l'énergie nécessaire à son entretien, à sa croissance et à sa reproduction.

⁵ Les effecteurs sont ici compris comme des molécules distinctes des substrats réactionnels, se liant aux enzymes et influençant leurs activités.

⁶ Woese, C. R. (2004). A New Biology for a New Century. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(2), 173-186. doi:10.1128/MMBR.68.2.173.

⁷ Une concentration en apparence stable d'une protéine traduit en fait une fine régulation de son *turnover*, par synthèse et dégradation continues. Il en va de même de la plupart des composants cellulaires et des cellules elles-mêmes, et jusqu'aux individus constituant les populations des espèces biologiques, dont la permanence dans la biosphère n'est que la conséquence du mouvement cyclique de la vie et de la mort.

⁸ Cette phrase figurait à la craie sur le tableau noir de Feynman à Caltech au moment de sa mort en 1988. Lorsque l'un des développeurs de la biologie de synthèse, et le plus médiatique, Craig Venter, produisit le premier génome synthétique (voir plus loin dans le présent avis), il prit soin d'y introduire des "balises" ("*watermarks*"), segments d'ADN étrangers au génome reproduit par synthèse et qui prouvaient qu'il s'agissait bien des versions synthétiques. La citation de Feynman fut précisément choisie comme balise, sous une forme codée utilisant les 4 nucléotides de l'ADN à la place des lettres de l'alphabet. Il admit toutefois une erreur, puisqu'il utilisa le mot *build*, plutôt que *create*...

Certes, mais comment? Une voie est suggérée par la formule du prix Nobel de Physique Richard Feynman: "What I cannot create I do not understand"⁸. Bien que la citation ne s'appliquât pas à la biologie de synthèse, elle peut résumer l'ambition des chercheurs: "si je suis capable d'assembler un système biologique artificiel présentant les propriétés attribuées au vivant, par une approche rationnelle ne confiant rien au hasard, alors j'aurai compris le vivant". Il s'agit de créer des biosystèmes capables d'homéostasie et de résilience, de croissance et de reproduction, de reconnaissance de ses voisins, capables de migration, d'évolution, de survie, afin de comprendre comment de telles propriétés peuvent émerger de réseaux moléculaires et cellulaires. Si le chemin est ainsi tracé, la biologie de synthèse en est aux balbutiements, se contentant de produire des organismes simples dans lesquels les circuits génétiques assemblés reproduisent des schémas comportementaux élémentaires: émettre de la lumière selon des oscillations rythmiques ou lorsque la cellule perçoit la présence d'une voisine de son espèce, poursuivre ou arrêter les divisions cellulaires lorsque la population atteint une certaine densité, etc.

Deux démarches en biologie de synthèse s'attachent à définir les réseaux moléculaires capables de produire les comportements fonctionnels du vivant: une approche dite "ascendante" (*bottom up*) et une approche dite "descendante" (*top down*).

Selon l'approche ascendante, le biologiste assemble un "circuit génétique" dans une cellule de bactérie ou de levure: il y introduit des séquences d'ADN synthétisées chimiquement ou recopiées enzymatiquement sur des modèles existants, codant pour les protéines requises et apportant les régulateurs d'expression génique nécessaires à la réalisation des fonctions souhaitées. Les gènes introduits sont comme les pages de code d'un programme logiciel, la cellule receveuse constituant le *hardware* et apportant le "système d'exploitation" (la machinerie de base assurant l'expression de l'ADN) permettant la lecture du programme. Le biologiste observe si la cellule "programmée" se comporte comme il était attendu: produit-elle de la lumière selon un rythme contrôlé par un oscillateur, par exemple? Nous verrons plus loin que l'approche ascendante

prend d'autres formes, plus radicales dans la conception de biosystèmes *de novo* ("life from scratch"), comme la production de "protocellules" (dont l'enveloppe cellulaire n'est plus celle d'un organisme préexistant, mais artificielle) ou le recours à de nouveaux supports informationnels se substituant à l'ADN (les systèmes vivants "orthogonaux").

Dans l'approche descendante, ou du "génomique minimal", le biologiste retire d'un génome existant des morceaux de son ADN, de façon progressive jusqu'à identifier les fractions du génome essentielles aux fonctions reconnues comme minimales à la "vie". "Vie" est ici assimilée à "survie" dans un milieu de culture défini. Il semble que cette approche renonce d'emblée à mettre à jour la nature du vivant dans ses propriétés évolutives, homéostatiques et résilientes, dont l'étude nécessiterait d'étendre les temporalités et espaces d'observation. Simple en apparence, bien que techniquement complexe, cette approche conduit à mettre à jour des relations nouvelles entre phénomènes du vivant. On réalise par exemple que la taille du génome a une importance en soi dans le contrôle de la croissance, indépendamment du contenu en gènes codants, que la plupart des métabolites ont un rôle signal outre leur rôle de substrats enzymatiques, la suppression de voies métaboliques ayant des conséquences insoupçonnées sur la physiologie cellulaire, etc.

"Calculer la vie?"⁹

La biologie de synthèse est une nouvelle façon d'étudier le vivant, à un moment où le réductionnisme de la biologie moléculaire rencontre ses limites. L'inventaire des génomes et des constituants cellulaires est réalisé au moyen de technologies dites "à haut débit"¹⁰, soutenues par la robotique et par la bioinformatique qui permettent de produire et de traiter de grandes quantités de données. Mais comment donner sens à ces données? En les reliant, ce à quoi s'attache une biologie sœur de la biologie de synthèse, la biologie des systèmes ("Systems Biology"). La question "Qu'est-ce que la vie" est étudiée en considérant l'organisme vivant comme un système d'éléments interconnectés, à de multiples échelles, dont on doit cartographier les liens et étudier la dynamique¹¹. De nouveaux outils - mathématiques, statistiques et algorithmiques - sont mobilisés ou développés dans cette perspective. On assiste à une forme de dématérialisation de la biologie, qui cherche à comprendre le vivant, moins par l'étude de ses supports matériels que par la formulation des lois mathématiques qui en décrivent les réseaux dynamiques. Après un siècle d'exploration du *matériel vivant* - dont le matériel génétique -, la biologie semble se tourner vers l'exploration du *phénomène vivant*, sans nier les acquis de la biologie moléculaire, mais au contraire en confiant à des équipes multidisciplinaires la tâche d'exploiter ses données et de leur donner du sens.

La biologie des systèmes est donc une "approche", qui doit être définie en termes à la fois épistémologiques - précisant la nature et les conditions de la connaissance - et organisationnels, décrivant une nouvelle façon de travailler et d'interagir entre disciplines¹². Il en va de même de la biologie de synthèse. L'ambition affichée par de nombreux biologistes des systèmes est de modéliser le vivant, de le rendre "calculable" et prédictible, grâce à des outils de quantification fournis par les mathématiques et la statistique. Il s'agirait de faire de la biologie une branche de la physique, du moins si on l'entend comme science de la nature dont l'objet est de "*mesurer tout ce qui est mesurable et rendre mesurable ce qui ne l'est pas*", selon une formule attribuée à Max Planck¹³. Ce que confirment Calvert et Fujimura, après enquête auprès de biologistes des systèmes¹⁴: "*Certains biologistes des systèmes aspirent à rendre la biologie plus semblable à la physique et à l'ingénierie en rendant les systèmes vivants calculables, mesurables et au final prédictibles, un programme de recherche qui est poussé à son extrême dans la discipline sœur de la biologie des systèmes: la biologie de synthèse*".

Relier les phénomènes biologiques par des modèles mathématiques rendant compte du comportement dynamique des biosystèmes ouvre à une nouvelle compréhension du vivant. La théorie des réseaux fournit un cadre conceptuel à cette nouvelle biologie. Ses modèles interprètent les configurations des réseaux biologiques découverts par la biologie moléculaire, en termes de robustesse (la résistance aux perturbations extérieures), de capacité d'évolution et de réparation, toutes propriétés dont l'appréhension semble essentielle à notre intelligence du phénomène vivant. En arrière-plan, au-delà des modèles, se pose la question

⁹ Calvert, J., & Fujimura, J. H. (2011). Calculating life? Duelling discourses in interdisciplinary systems biology. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences*, 42(2), 155-63. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.shpsc.2010.11.022. Cet article examine comment les biologistes des systèmes perçoivent leur propre discipline, relativement aux autres courants de la biologie et des sciences en général, selon une double perspective épistémologique et sociologique.

¹⁰ Génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, interactomique, phénoomique, etc.

¹¹ Vidal, M. (2009). A unifying view of 21st century systems biology. *FEBS Letters*, 583(24), 3891-3894.

¹² Cité en note 9.

¹³ "Max Planck, définissant le rôle de la physique, dit que le physicien doit mesurer tout ce qui est mesurable et rendre mesurable ce qui ne l'est pas", in Ernst Cassirer "Essai sur l'Homme". Les Éditions de Minuit, 1975, p. 245.

¹⁴ Voir note 9.

de l'existence de "lois" semblables à celles que l'on trouve en physique et qui permettraient de déduire les propriétés de systèmes vivants.

Dans sa dimension cognitive, la biologie de synthèse apparaît comme étroitement liée à la biologie des systèmes, car elle participe d'un même objectif de connaissance des réseaux biomoléculaires et de leur intégration dans un organisme. La biologie de synthèse serait une "biologie des systèmes inversée" ("*systems biology in reverse*" selon Calvert et Fujimura ¹⁵): la biologie des systèmes part de la description d'un système biomoléculaire existant et tente d'en modéliser le fonctionnement, tandis qu'à l'inverse la biologie de synthèse part d'un modèle et construit un biosystème qui le matérialise dans le but de valider ou d'affiner le modèle par l'observation ¹⁶. Autrement dit, la biologie de synthèse permet l'évaluation expérimentale de la validité des modèles de la biologie des systèmes. Les allers - retours entre modèles et biosystèmes - entre biologie des systèmes et biologie de synthèse - s'inscrivent dans un même projet de connaissance et mobilisent les mêmes chercheurs, au point qu'il règne une certaine confusion dans la distinction entre ces deux disciplines chez les chercheurs eux-mêmes.

"Can a biologist fix a radio?"

En décrivant désormais ses objets d'étude par la mise en équations des propriétés dynamiques des biosystèmes, la biologie acquiert l'une des caractéristiques fondamentales de l'ingénierie, qui est le recours à un langage formel permettant de décrire les formes et les fonctions du système au-delà de l'organisation fine de ses composants.

Dans un article stimulant - intitulé "*Can a biologist fix a radio? - Or, what I learned while studying apoptosis*" ¹⁷, le biologiste Yuri Lazebnik relève la situation paradoxale de la biologie expérimentale actuelle, qui accumule toujours plus de données, mais semble de moins en moins comprendre les processus étudiés. Avec humour, il explique comment s'y prendrait un biologiste pour réparer une radio dont il ignorerait *a priori* le fonctionnement, sachant seulement qu'elle doit pouvoir émettre des sons. Sans doute, se lancerait-il dans une description détaillée de chaque composant, mais aussi des différents types de radio existant autour de lui et dont il créerait des banques en libre accès; il comparerait des radios en état de marche et d'autres défectueuses; il retirerait, permuerait ou remplacerait les composants, etc. Peut-être, avec beaucoup de chance, fera-t-il marcher la radio défectueuse, mais sans jamais comprendre comment fonctionne une radio! Lazebnik pose alors la question: "Comment une démarche incapable de rendre intelligible un objet aussi simple qu'une radio pourrait-elle donner à comprendre un objet aussi compliqué qu'une cellule vivante?" Si un ingénieur ouvrant la radio la comprend "comme un livre ouvert" selon Lazebnik, c'est parce que lui et ses collègues ingénieurs ont adopté un formalisme commun - un langage, des codes graphiques -, qui vise d'abord à rendre compte des fonctions des systèmes décrits ("amplificateur", "antenne", "transformateur", etc.) et dont les éléments sont cartographiés de façon à rendre possible une quantification des processus en cause (résistances, capacitances, etc.). Ces modes de représentation unifient les efforts de générations de physiologistes, lesquels ont étudié l'électromagnétisme et l'acoustique au départ de leurs diverses manifestations naturelles et par des expériences de laboratoire, mais ne sont plus convoqués pour réparer une radio ou faire voler un avion, cédant la place aux ingénieurs. Le formalisme langagier et graphique permet également la modélisation et l'exploitation des capacités de calcul des ordinateurs, ouvrant à une toute autre appréhension des systèmes complexes. Ce que ne dit pas Lazebnik, mais qui peut être ajouté dans la continuité de ce qui a été dit précédemment, c'est que l'ingénieur comprend aussi le système parce qu'il l'a construit, ou des systèmes similaires, en utilisant les mêmes modules fonctionnels, les mêmes schémas architecturaux, les mêmes conventions formelles.

La biologie de synthèse est une ingénierie dans la mesure où elle prend résolument le virage du formalisme qui la caractérise. Elle ne simplifie la représentation du système que pour mieux en saisir la complexité, par définition irréductible aux comportements de ses éléments.

¹⁵ Voir note 9.

¹⁶ Barrett, C. L., Kim, T. Y., Kim, H. U., Palsson, B. Ø., & Lee, S. Y. (2006). Systems biology as a foundation for genome-scale synthetic biology. *Current opinion in biotechnology*, 17(5), 488-92. doi:10.1016/j.copbio.2006.08.001.

¹⁷ Lazebnik, Y. (2002). Can a biologist fix a radio? - Or, what I learned while studying apoptosis. *Cancer Cell*, 2, 179-182.

“Construire une nouvelle biologie”¹⁸

Pour devenir ingénierie, il ne suffit pas à la biologie d’adopter un nouveau langage, il lui faut démontrer sa capacité à fabriquer des systèmes au comportement *défini à l’avance*¹⁹. Le système doit être efficace - il atteint l’objectif fixé - et efficient - il produit l’effet attendu à moindres coûts, c’est-à-dire en réduisant le bruit de fond des effets non voulus et avec une faible consommation de matière et d’énergie.

Dans ce but, l’ingénierie adopte les principes de standardisation et de modularité. La standardisation porte d’abord sur les conventions de langage comme nous l’avons dit, mais aussi sur la nature des pièces “usinées” qui vont être utilisées, dont les propriétés et les fonctions sont parfaitement connues à l’avance. Pour construire un circuit électronique, “on ne ramasse pas des morceaux de métaux dans la campagne, mais on utilise des matériaux aux propriétés standardisées”, écrit Drew Endy, figure de proue de la biologie de synthèse²⁰. Autre exemple, le succès du béton dans l’industrie du bâtiment réside dans la capacité de ce matériau, aux propriétés parfaitement connues et disponible sans limite de quantité, de remplacer les roches naturelles aux propriétés variables selon leur nature et leur origine, et difficilement prévisibles.

Or, rien n’a été développé de semblable dans le domaine de la biologie, ce qui rend la construction de systèmes artificiels beaucoup moins performante. Citant l’un de ses collègues, Drew Endy explique : “L’ingénierie de la biologie reste complexe parce que nous ne l’avons jamais rendue simple”. Le génie génétique, tel que développé dans les laboratoires dès les années 1970, a porté ses efforts sur les *applications* - en raison de perspectives économiques à court terme, surtout dans le domaine pharmaceutique -, beaucoup moins sur les *outils (tools)*. À aucun moment, jusqu’à la biologie de synthèse 30 ans plus tard, il n’y a eu un effort systématique de développer les outils permettant de rendre la production de systèmes vivants artificiels simple et efficace. Inspirés par les électroniciens qui disposent de transistors, de condensateurs, de rhéostats, etc., et de procédures d’assemblage standardisées, la communauté des biologistes de synthèse va s’attacher à créer des répertoires de pièces biologiques, l’initiative la plus connue et médiatisée les nommant biobriques (“*bio-bricks*”). Ces pièces doivent pouvoir être assemblées comme dans un jeu de Lego, l’analogie étant des initiateurs du projet eux-mêmes. Ce répertoire (“*Registry of Standard Biological Parts*”²¹) est alimenté au départ des connaissances de la génomique et de ses banques de données d’ADN, mais une biobrique ne trouve sa place dans le répertoire que si sa fonction est parfaitement connue, indépendante de son contexte (la protéine est “pompe à protons” sans dépendre d’autres protéines par exemple) et si elle a été “usinée” de façon à faciliter sa liaison à d’autres éléments d’ADN, comme les promoteurs transcriptionnels qui sont les interrupteurs amenant le gène en position *on* ou *off* dans le contexte souhaité, eux-aussi disponibles dans le répertoire de biobriques. Une biobrique correspond donc à une séquence d’ADN, à la fonction et aux modalités d’assemblage parfaitement maîtrisées, renseignée dans un répertoire en accès libre sur le web. À la demande d’un biologiste, la molécule d’ADN correspondante peut être synthétisée et lui être envoyée par la poste²².

Ceci nous amène au deuxième principe adopté par l’ingénierie, celui de modularité. Cette notion, dont la compréhension n’est pas stabilisée et dont les interprétations peuvent varier selon les disciplines, se réfère en général à la capacité de décomposer un tout en une somme de modules, “*unités fonctionnelles conservant leurs propriétés intrinsèques indépendamment de ce à quoi on les relie*”²³. La modularité permet de relier des éléments dans une machine dont le fonctionnement produit les résultats attendus, en minimisant les interactions entre composantes du système, et par là les scénarios fonctionnels à considérer. Elle est une condition de la prédictibilité et de la calculabilité du fonctionnement des machines. Tout comme l’ingénieur électronicien évitera les situations où un transistor ne serait plus transistor une fois relié à un autre composant, un biologiste-ingénieur évitera de recourir à une protéine qui garderait son activité dans certains dispositifs, mais la perdrait dans d’autres. Une pompe doit rester pompe, un oscillateur un oscillateur, un pigment un pigment, quelles que soient leurs localisations et leurs connexions à d’autres composants cellulaires !

L’assemblage de modules standardisés, après conception par ordinateur et simulation, produit des réseaux moléculaires artificiels qui prennent le nom de “circuits génétiques” (ou moléculaires). Le glissement observé,

¹⁸ Endy, D. (2011). Building a new biology. *Comptes Rendus Chimie*, 14(4), 424-428.

¹⁹ Le terme anglais *design* qui convient pour décrire cette démarche est parfois traduit en français pas *ingénierie*.

²⁰ Endy, D. (2005). Foundations for engineering biology. *Nature*, 438(7067), 449-453.

²¹ <http://www.partsregistry.org>

²² Nous aborderons, dans le volet éthique, les nouvelles pratiques de recherche en biologie qui découlent de cette organisation, inspirées de l’*OpenSource*.

²³ Sauro, H. M. (2008). Modularity defined. *Molecular systems biology*, 4, 166. doi:10.1038/msb.2008.3.

de l'utilisation du mot réseau (en biologie des systèmes) à celle de circuit (en biologie de synthèse), exprime une transition à deux niveaux. Tout d'abord, la notion de circuit est liée à celle de modularité et son utilisation traduit bien la démarche revendiquée par les chercheurs en biologie de synthèse²⁴. Ensuite, l'emprunt du terme "circuit" à l'ingénierie et à l'électronique rend compte de la volonté de la nouvelle biologie d'asservir les réseaux génétiques artificiels à la réalisation de tâches prédéfinies, à des comportements prévisibles et mesurables.

Reste la discussion sur la nature modulaire ou non des organismes vivants naturels. Elle se pose d'abord en termes techniques : si les systèmes biologiques sont fondamentalement non modulaires, il sera vain de chercher à y "plugger" des modules aux fonctions pré-définies. La connaissance de la totalité de l'objet restera nécessaire à la description des scénarios d'interactions caractérisant le système. Mais la question de la modularité du vivant est aussi pertinente sur le plan de l'éthique. Si des organismes vivants synthétiques ont un caractère modulaire puisque conçus comme tels, se distinguent-ils par là des organismes naturels ou des organismes génétiquement modifiés dont le génome est quasi intégralement celui de l'organisme initial ? A-t-on affaire à une nouvelle catégorie d'objets ? La modularité du vivant, de la cellule en particulier, est une question controversée, débattue dans le cadre des théories de l'évolution. Elle divise ceux qui attribuent au concept une valeur méthodologique - l'idée serait au mieux utile pour analyser les relations entre niveaux hiérarchisés de l'organisation biologique -, ceux qui y reconnaissent une valeur ontologique - la modularité serait inscrite dans la nature-même des êtres vivants et ceux qui rejettent la notion en bloc, au nom du fait qu'elle ne peut que biaiser notre façon d'étudier et de comprendre le vivant²⁵.

²⁴ Sprinzak, D., & Elowitz, M. B. (2005). Reconstruction of genetic circuits. *Nature*, 438(7067), 443-448.

²⁵ Le présent avis ne peut rentrer dans le détail de cette discussion. On lira le commentaire et les références citées de Calvert, J. (2010). Synthetic biology: constructing nature? *Sociological Review*, 58(SUPPL. 1), 95-112. University of Edinburgh, United Kingdom. Voir aussi Morange, M. (2009). A critical perspective on synthetic biology. *Hyle*, 15(1), 21-30. <http://syntheticbiology.org>, site de la *Synthetic Biology community*, initiée au MIT et à Harvard.

²⁶ <http://syntheticbiology.org>, site de la *Synthetic Biology community*, initiée au MIT et à Harvard.

²⁷ Pour la fondation de cette typologie, voir Schmidt, M. et al. (eds.), *Synthetic Biology*, doi 10.1007/978-90-481-2678-1_9, Springer Science+Business Media B.V. 2009. Pour une description technique de ces approches et des références complémentaires, on peut se référer au rapport très complet : Pauwels et al. (2012). *Synthetic Biology - Latest developments, biosafety considerations and regulatory challenges*. Institut scientifique de la Santé publique (ISP / WIV), Bruxelles, disponible à l'adresse http://www.biosafety.be/PDF/120911_Doc_Synbio_SBB_FINAL.pdf. Voir également le rapport du colloque sur la Biologie de synthèse co-organisé à Paris par le Haut Conseil des Biotechnologies, le 12 décembre 2012, dont l'objectif était de baliser l'évaluation des risques posés par les futurs produits de la biologie de synthèse. Lire le compte rendu dans Pauwels, K. (2013), cité en note 3.

²⁸ De plus, le terme "protocellule" a été utilisé pour décrire les premières formes de vie sur la planète, telles que les travaux de chimie "prébiotique" et en particulier les célèbres expériences d'Oparin, Haldane et Miller ont conduit à en proposer l'existence. La qualification de protocellule attribuée aux nanobiosystèmes assemblés par certains chercheurs en biologie de synthèse semble trahir leur ambition de créer de nouvelles formes de vie tout en les inscrivant à l'origine de nouvelles trajectoires évolutives.

2•2 "MAKING LIFE BETTER, ONE PART AT A TIME"²⁶

APPLICATIONS EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Que fait-on au juste en biologie de synthèse et dans quel but ?

Plusieurs approches méthodologiques doivent être distinguées, certaines dans le prolongement direct du génie génétique pratiqué jusqu'alors, d'autres introduisant des ruptures assez radicales. On reconnaît ordinairement²⁷ :

- 1• La fabrication de circuits génétiques basés sur l'ADN, dans un but d'ingénierie métabolique d'organismes existants. Il s'agit de rationaliser et de rendre plus performant le génie génétique développé depuis les années 70. C'est notamment l'approche des biobriques évoquée précédemment.
- 2• Une approche dite *top-down*, visant à produire des génomes minimaux et des organismes simplifiés, auxquels on peut ajouter de nouvelles fonctions en vue de la réalisation de tâches définies. Il s'agit également d'une forme d'ingénierie génétique reposant sur l'ADN et sur des organismes vivants préexistants.
- 3• Des approches dites *bottom-up*, consistant à synthétiser des génomes complets et à les insérer dans des enveloppes cellulaires existantes ou elles-mêmes synthétiques ; on utilise parfois le terme de "protocellules" pour décrire les nanobiosystèmes totalement artificiels, mais cette appellation paraît discutable en raison de leur incapacité actuelle à s'auto-entretenir et à se reproduire, comme le font les cellules vivantes²⁸.
- 4• La construction de systèmes vivants "orthogonaux", encore plus futuristes, qui vise le développement d'une sorte de "vivant parallèle", qui exploiterait d'autres codes génétiques, voire des supports informationnels distincts de l'ADN. On parle de "xénobiologie", terme ambigu car déjà utilisé dans le contexte de théories sur l'origine extra-terrestre de la vie.

Les deux premières approches, les plus suivies, peuvent être comprises comme une extension du génie génétique "classique" (né avec les technologies de l'ADN recombinant dans les années 70), rendu plus performant par l'application des principes d'ingénierie sur lesquels nous nous sommes attardés. Il s'agit en

particulier de faire d'organismes microbiens des usines cellulaires spécialisées dans la production de composés utiles : médicaments, biocarburants, substances alimentaires et non alimentaires. Les exemples médiatisés comprennent la production d'artémisinine, un composé d'origine végétale à action antimalarienne, ou de lycopène, antioxydant naturellement trouvé dans le fruit de tomate. Plutôt que d'améliorer à la marge la productivité des végétaux dont ils sont issus, ou d'utiliser sur un mode empirique la transformation génétique de microorganismes par les gènes végétaux impliqués dans ces biosynthèses, la biologie de synthèse exploite ses capacités de modélisation, de conception rationnelle et de construction standardisée pour produire des bactéries ou des levures optimisées en vue des tâches attendues.

Le microorganisme synthétique ne fait pas que produire des substances nouvelles ou déjà connues, il est aussi utilisé pour traiter de l'information (biosenseur), pour dégrader des substances extérieures (dépollueur), pour exercer toute forme d'action sur son environnement qui puisse s'avérer utile à l'homme.

Potentiellement, ces approches concourent à développer des applications industrielles dans tous les secteurs des biotechnologies, mais on y distingue avec difficulté les réalités des promesses. Les rapports scientifiques présentant les bénéfices attendus évoquent systématiquement les biocarburants et la valorisation de la biomasse (souvent en première position), la biomédecine (nouveaux médicaments et vaccins, nouveaux outils de diagnostic et de médecine prédictive), l'alimentation-santé (vitamines et antioxydants, biosenseurs de contaminants alimentaires), l'agriculture et l'environnement (biopesticides et biofertilisants, outils de diagnostic, bioremédiation des sols)²⁹. De nombreuses substances industrielles produites aujourd'hui par chimie de synthèse pourront sans doute être fabriquées demain par biologie de synthèse, ou par combinaison des deux.

Ces applications relèvent du génie génétique et des nanobiotechnologies. Il n'est pas encore question de produire des formes totalement inédites d'objets artificiels vivants, mais d'exploiter par les outils de l'ingénierie les capacités métaboliques des organismes et l'infinie diversité des formes et des fonctions tirées du jeu combinatoire des protéines et des gènes.

Devant le tableau de ces réalisations et de ces promesses, on peut s'interroger sur la place qu'occupent les pays "du Sud" dans la recherche et l'innovation en biologie de synthèse. Une revue de la littérature scientifique a été réalisée en vue de préparer les discussions sur la biologie de synthèse dans le cadre de la Convention des Nations unies sur la diversité biologique, consistant à cartographier les pays et les acteurs en biologie de synthèse³⁰. Sans surprise, cette étude bibliométrique révèle un fort engagement des pays industrialisés, États-Unis et Europe (Royaume-Uni, Allemagne, France et Suisse en tête), mais aussi la présence des pays émergents, en particulier la Chine, le Brésil et l'Inde, ainsi que l'Argentine, l'Afrique du Sud et Singapour, et une quasi absence des pays dont l'économie est moins développée. Le nombre très restreint d'applications relevant de la biologie de synthèse semble contrarier la volonté de la communauté internationale d'élaborer une stratégie visant la protection de la biodiversité contre les risques éventuels, faute d'une vision claire sur les futurs produits. Ceci alimente les spéculations sur les menaces à l'encontre de la biodiversité et pousse les ONG environnementalistes à reformuler et à étendre les critiques déjà formulées à l'encontre des OGM ou des nanotechnologies. La biologie de synthèse est d'ailleurs qualifiée dans ce cadre "d'ingénierie génétique extrême". Réunies au sein de l'*International Civil Society Working Group on Synthetic Biology*, des ONG comme l'*ETC Group (Action Group on Erosion, Technology and Concentration)* et *Friends of the Earth* développent un argumentaire proche de celui élaboré à propos des nanotechnologies³¹ ou des OGM. Outre une interprétation radicale du principe de précaution menant à une proposition de moratoire, on y lit des arguments de nature socio-économique, tels que d'éventuelles menaces sur les économies locales par la concurrence de produits issus de la biologie de synthèse³². Ayant fait état de risques environnementaux et sanitaires devant des instances internationales (en l'occurrence la Conférence des Parties de la Convention des Nations unies sur la Diversité biologique), ce discours de dénonciation développe des analyses socio-économiques et socio-culturelles, en affirmant les droits des minorités.

²⁹ Pauwels *et al.* (2012), cité en note 27.

³⁰ Oldham P., Hall S., Burton G. (2012) Synthetic Biology: Mapping the Scientific Landscape. *PLoS ONE* 7(4): e34368. doi:10.1371/journal.pone.0034368.

³¹ Voir les commentaires de l'avis du présent Comité d'éthique sur les Nanosciences et les Nanotechnologies, à propos des pays du Sud et de la position des ONG. (Comité consultatif commun d'éthique pour la recherche agronomique de l'Inra/Cirad, 2013 : <http://institut.inra.fr/Missions/Promouvoir-ethique-et-deontologie/Avis-du-comite-d-ethique/Avis-sur-les-nanosciences-et-les-nanotechnologies>).

³² The International Civil Society Working Group on Synthetic Biology (2011) A Submission to the Convention on Biological Diversity's Subsidiary Body on Scientific, Technical and Technological Advice (SBSTTA) on the Potential Impacts of Synthetic Biology on the Conservation and Sustainable Use of Biodiversity. Montreal: The International Civil Society Working Group on Synthetic Biology. (disponible à l'adresse : <http://www.cbd.int/doc/emerging-issues/Int-Civil-Soc-WG-Synthetic-Biology-2011-013-en.pdf>)

3 ■ RECHERCHES ET PRATIQUES EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE À L'INRA ET AU CIRAD

Trois entités de recherche à l'Inra se présentant comme actives dans le champ de la biologie de synthèse ont été entendues par les rapporteurs ou par l'ensemble des membres du Comité³³. Les activités des trois équipes citées sont :

- **L'équipe "Mollicutes"** au sein de l'UMR 1332 "Biologie du Fruit et Pathologie" de l'Inra - Villenave-d'Ornon, rencontrée lors de l'élaboration de l'avis du même Comité d'éthique sur les nanotechnologies³⁴. Les recherches portent sur la compréhension des génomes de "Mollicutes", mycoplasmes et phytoplasmes, qui sont des formes rudimentaires de bactéries parasitant des cellules animales ou végétales et responsables de pathologies diverses. L'approche consiste à identifier les déterminants génétiques de la pathogenèse en synthétisant des variants de génomes et en transplantant ceux-ci dans les cytoplasmes d'espèces et souches apparentées. Par ailleurs, au sein du groupe taxonomique étudié figurent des espèces dites "cultivables" et "non cultivables". La synthèse de génomes entiers et leur transplantation dans différents cytoplasmes receveurs devraient permettre d'identifier les bases génétiques et moléculaires du caractère cultivable / non cultivable. La conversion de formes non cultivables en formes cultivables ouvrirait également la voie à une étude plus approfondie de la physiologie de ces microorganismes.

Les objectifs sont donc fondamentaux et appliqués. Fondamentaux, car producteurs de connaissances relatives à la pathogénicité et au caractère cultivable de ces microorganismes, mais aussi aux mécanismes contrôlant les échanges d'ADN entre cellules et limitant la transplantation de génomes. Appliqués, car les maladies provoquées par ces agents sont problématiques et les connaissances acquises devraient contribuer à la conception de vaccins et autres moyens de lutte.

- **L'équipe de l'axe "Biocatalyse"** au sein de l'UMR Inra 792 "Ingénierie des Systèmes biologiques et des Procédés" (au sein de *Toulouse White Biotechnology*, Centre d'excellence en biotechnologies industrielles financé par l'ANR). Les recherches portent sur les biotechnologies industrielles, dites "blanches", ayant pour objet la fabrication de produits chimiques et de bioénergie à l'échelle industrielle par l'utilisation de la biomasse comme matière première renouvelable. Ces biotechnologies reposent sur la biocatalyse, la biologie de synthèse développant de nouvelles approches d'ingénierie enzymatique. Une première voie est celle de "l'évolution dirigée", une ingénierie combinatoire suivie de criblage à haut débit d'enzymes optimisées. La biologie de synthèse développe également des approches de conception par ordinateur (*computational design*) d'enzymes totalement inédites. L'objectif est dans ce cas de réussir la catalyse enzymatique de réactions qui ne sont pas connues pour être catalysées enzymatiquement dans la nature.

- **L'équipe "Biologie des Systèmes et de Synthèse"** de l'Institut Micalis de l'Inra et l'équipe BioSys de l'unité "Mathématique, Informatique et Génomes" (MIG), à Jouy-en-Josas. Les recherches portent sur la bactérie *Bacillus subtilis*, modèle de biologie fondamentale et bioproduit de substances industrielles, alimentaires et médicamenteuses. Les équipes de l'Inra ont assuré et assurent la coordination de deux projets européens, "BaSysBio" relevant de la biologie systémique et "Basyntec", relevant davantage de la biologie de synthèse. L'objectif est de modéliser la physiologie de la bactérie par l'exploitation d'outils mathématiques et bioinformatiques, ainsi que des données accumulées sur le fonctionnement du système grâce aux technologies dites "à haut débit" (réalisant l'inventaire des produits d'expression du génome, des interactions entre protéines, etc.). Il s'agit de rendre compte, par des outils mathématiques, du fonctionnement du système dans une optique de pilotage du métabolisme vers la production de substances intéressantes pour l'homme. La modélisation ne vise pas à expliquer de façon exhaustive les propriétés du système, mais d'en décrire la dynamique en identifiant les principales contraintes qui s'exercent sur le système (comme se reproduire, survivre à la compétition d'autres bactéries, y compris de la même espèce)³⁵. Une approche dite de "génomique minimal", par enlèvement progressif de portions du génome, est également menée afin d'identifier les régions critiques aux fonctions de base de réplication et de survie, préparant la voie à de nouvelles interventions sur le génome et sur le métabolisme de la bactérie.

³³ Aucune équipe au Cirad ne se revendique comme impliquée dans la biologie de synthèse.

³⁴ Voir la note 31.

³⁵ Selon l'un des chercheurs rencontrés (MIG, de Jouy-en-Josas), on ne sait pas prouver mathématiquement qu'un avion vole, - pourtant on sait qu'il vole - mais on peut rendre compte de certaines de ses propriétés par des outils mathématiques, lesquels permettent le développement d'une ingénierie visant l'optimisation de ses performances. Les outils mathématiques nous en disent suffisamment sur le "comment" mais ne nous livrent pas nécessairement le "pourquoi".

Quels points communs entre ces recherches ?

- 1• La biologie de synthèse est vécue comme un lieu de rencontres interdisciplinaires, où les mathématiques, la statistique et l'algorithmique s'unissent à la biologie, à la physique, à la chimie et aux sciences de l'ingénieur pour fonder un nouveau champ de recherche et d'intervention sur le vivant.
- 2• La biologie de synthèse se déploie à plusieurs niveaux de l'organisation des systèmes vivants : de la protéine au génome et à l'organisme entier (et même plus récemment jusqu'aux associations d'organismes). Elle concerne tant l'ingénierie des composants des systèmes vivants que celle des organismes eux-mêmes.
- 3• Si la définition proposée par le Consortium européen de recherche *SynBiology*³⁶ peut s'appliquer aux travaux menés à l'Inra, les échanges avec les chercheurs appellent toutefois deux remarques. La première est que la biologie de synthèse semble caractérisée davantage par le procédé que par la nouveauté de ses objets. La seconde porte sur l'usage, omniprésent, du terme *engineering* pour qualifier la biologie de synthèse. Si ce terme désigne une action par ses finalités et par les modes de rationalité mobilisés pour y parvenir³⁷, il faut reconnaître que les recherches en biologie de synthèse poursuivent encore, dans les cas rencontrés des objectifs de connaissance clairement formulés.
- 4• La biologie de synthèse crée des opportunités dans des champs de recherche traditionnels - pathologie, génie enzymatique et microbien - mais introduit des ruptures technologiques qui suscitent l'enthousiasme des chercheurs. Réaliser la transplantation de génomes microbiens entiers dans des cellules receveuses, rendre un phytoplasme cultivable alors que leur caractère non cultivable est inscrit au cœur de leur définition taxonomique, construire des formes radicalement nouvelles d'enzymes, créer des souches de bacille mutées simultanément dans des centaines de gènes et identifier les réseaux moléculaires et leur modulation par les contraintes premières des systèmes vivants (division, compétition) : autant de projets de biologie de synthèse qui mènent les chercheurs sur de nouveaux terrains.
- 5• La biologie de synthèse propose une méthodologie qui prolonge et complète celles de la génomique fonctionnelle et de la biologie des systèmes. Au-delà des modèles mathématiques construits par la biologie des systèmes en exploitant les connaissances et les données accumulées par la génomique (grâce aux technologies "omiques"), la biologie de synthèse permet l'évaluation expérimentale de ces modèles³⁸. Elle réhabilite la démarche expérimentale ("*hypothesis-driven research*") dans le champ de la biologie moléculaire, après plusieurs décennies consacrées à l'inventaire des constituants biologiques ("*data-driven research*").
- 6• Les chercheurs rencontrés expriment dans l'ensemble une grande modestie, réaffirmant la complexité du vivant, fût-il artificiel, et exprimant leur scepticisme quant à la possibilité de son contrôle total. Au mieux, la démarche rationnelle de l'ingénieur devrait permettre d'améliorer le pilotage de systèmes complexes et d'enrichir le répertoire des organismes vivants et constituants biologiques mobilisés par l'homme dans ses projets.
- 7• L'image d'une biologie expérimentale devenue simple, comme peuvent la véhiculer les mouvements de biologistes amateurs et les compétitions internationales de type iGEM³⁹, est critiquée par les chercheurs, dans la mesure où elle ne rend pas compte de la difficulté persistante à comprendre et à piloter les systèmes vivants.

4 ■ QUESTIONS ÉTHIQUES

4•1 LE NATUREL ET L'ARTIFICIEL

- LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE BROUILLE-T-ELLE LES DISTINCTIONS TRADITIONNELLES ?

La biologie de synthèse affirme le projet technicien d'une science jusque-là essentiellement descriptive. D'abord science de la nature, la biologie devient ingénierie et fait resurgir la question du naturel et de l'artificiel, de leur distinction, ou de leur confusion. Le vivant artificiel est-il encore du vivant ? Ne risquons-nous pas d'être envahis par des êtres artificiels qui se font passer pour du vivant, mais n'en sont pas ?

³⁶ "La biologie de synthèse est l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature et la réingénierie d'éléments biologiques existants; elle porte sur la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels".

³⁷ Engineering as "the practice of organizing the design and construction of any artifact which transforms the physical world around us to meet some recognized needs" (Vicenti 1990, cité par Calvert, J. (2012). "Systems Biology, Synthetic Biology and data-driven research": a commentary on Krohs, Callebaut, and O'Malley and Soyer. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences*. 43(1), 81-84.).

³⁸ Voir la section précédente "Calculer la vie".

³⁹ Voir plus loin, la section 4.4 "Nouvelles pratiques des chercheurs, nouvelles responsabilités".

Aristote, tout en reconnaissant que la technique imite la nature et, parfois, peut même la compléter ou la parfaire, avait posé une claire différence entre les êtres naturels et les objets artificiels : les premiers ont en eux-mêmes le principe qui les fait exister et changer, ce qui n'est pas le cas des objets artificiels, leur principe d'existence leur est extérieur, ils ne peuvent ni subsister par eux-mêmes, ni se réparer, ni se reproduire. Cela introduisait, entre les êtres de nature et les objets artificiels, une différence que l'on pouvait juger ontologique. C'est ce que Descartes remet en cause en déclarant "que toutes les choses qui sont artificielles sont avec cela naturelles" ⁴⁰. L'affirmation peut être entendue comme une simple remarque de bon sens. Qu'ils soient le résultat de l'intervention humaine ne fait pas participer les objets artificiels d'une autre réalité, ils obéissent aux lois de la nature : "toutes les règles des mécaniques appartiennent à la physique", affirmait Descartes dans le même passage. Mais, ce faisant, il allait plus loin, et posait que tout est mécanique, que l'on peut penser les organismes comme des machines, qu'ils sont privés de tout principe propre, de toute finalité.

Dans cette perspective, la seule différence entre l'artificiel et le naturel se trouve dans la finalité, ou dans l'intention qui est à l'origine des artefacts. C'est dans cet esprit que Paul Valéry retenait de l'artificiel sa propriété de tendre vers un but défini par une intention. Ce qui est artificiel, ou humain ou anthropomorphe, se distingue de ce qui est seulement vivant ou vital. Tout ce qui parvient à apparaître sous forme d'un but net et fini devient artificiel ⁴¹.

Les organismes vivants synthétiques appartiennent donc à la même catégorie d'êtres que les produits de l'évolution biologique : nous ne produisons pas une nouvelle nature. Mais la différence entre nos machines artificielles et les organismes tient à ce que les organismes n'ont pas de finalité évidente à nos yeux, ils ne produisent pas une série de tâches conformes à un but pratique. C'est cette finalité extrinsèque qui est la marque de l'artificiel.

Les organismes vivants ne sont pas pour autant complètement dénués de finalité. Comme l'a montré Georges Canguilhem, l'organisme n'a pu être assimilé à une machine que parce que celle-ci avait été préalablement conçue sur le modèle de l'organisme, en étant présentée comme un automate, qui a en lui-même son principe de mouvement. Aussi, se fait-on illusion "en pensant expulser la finalité de l'organisme par l'assimilation de ce dernier à une composition d'automatismes aussi complexes qu'on voudra" ⁴². Si aucune intention ne peut être attribuée aux êtres vivants par une conception matérialiste de la nature, un principe de *téléonomie* a été développé par les biologistes, notamment par Jacques Monod ⁴³, afin de rendre compte de la propriété des êtres vivants de matérialiser leurs fins propres (croître, s'adapter, se reproduire, etc.). Cette téléonomie reformule l'idée de finalité en biologie, tout en l'affranchissant de toute prétention à une raison créatrice. Elle est un principe d'organisation interne à l'objet, une finalité intrinsèque.

Cette téléonomie constitue un point de départ d'une reconnaissance éthique du vivant non humain : dépositaires d'intérêts propres, liés à la réalisation de leurs projets, les êtres vivants non humains acquièrent par là un statut moral et une dignité propres ⁴⁴.

Qu'il soit fait référence au dessein (*design*) ou à l'intention ("*la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels*"), la biologie de synthèse dit bien sa volonté d'artificialiser le vivant. Mais la finalité extrinsèque qu'elle s'attribue ainsi consiste à produire des êtres vivants privés de toute finalité intrinsèque, de toute spontanéité, entièrement contrôlés par la volonté humaine qui réoriente les êtres ainsi créés vers ses propres finalités pratiques. En arrachant de la sorte des êtres vivants à leur histoire propre, pour les incorporer dans la seule histoire humaine, la biologie de synthèse ne va-t-elle pas au-delà d'un processus d'appropriation du vivant dont on peut dire qu'il a commencé dès le néolithique avec la domestication des animaux et la mise en culture des plantes ? Ces êtres vivants avaient, avec les êtres humains, des relations d'interdépendance et conservaient une vie propre, les animaux pouvaient redevenir sauvages, les plantes se répandre dans le voisinage. La biologie de synthèse a le projet de mettre les vivants artificialisés dans l'entière dépendance des humains, comme si ce n'était que des objets fabriqués. Mais une telle ambition est-elle crédible ? Est-elle souhaitable ?

⁴⁰ Descartes, *Les Principes de la philosophie*, IV^e partie, § 203 (A et T, t. IX, p. 321).

⁴¹ Paul Valéry, Cahier B. 1910. Cité par Bernard Edelman, in *L'homme, la nature et le droit*, Bernard Edelman et Marie-Angèle Hermitte (éd.), Paris, Christian Bourgois, 1988, p. 37.

⁴² Canguilhem G., *Machine et organisme*, in *La Connaissance de la Vie*, Paris, 2^{ème} édition, Vrin, 1969, p. 120.

⁴³ Monod J. (1970). *Le Hasard et la nécessité*. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne, Le Seuil éd., 224 p.

⁴⁴ Taylor, P.W. (1986). *Respect for nature. A Theory of Environmental Ethics*, Princeton university press, Princeton. Cet ouvrage développe l'idée d'organisme vivant en tant que "centre de vie téléologique", ("*teleological center of life*").

4•2 SIMPLIFIER LE VIVANT ?

AMBITION ET HUMILITÉ À L'AUBE D'UNE NOUVELLE BIOLOGIE

La biologie de synthèse crée des objets vivants dont le fonctionnement matérialise des intentions, dans des buts de recherche ou d'application industrielle. Elle fixe les conditions de genèse et les trajectoires de vie de ses objets. Ceux-ci justifient leur appellation de "vivants" par leurs propriétés d'auto-organisation et d'auto-réplication identiques ou analogues à celles des êtres vivants naturels ⁴⁵.

La biologie de synthèse simplifie l'objet vivant par la réduction de ses fonctions à celles immédiatement requises par la réalisation d'un but. Cette simplification répond à trois préoccupations essentielles, développées dans la première partie de cet avis : facilité d'assemblage du biosystème, prédictibilité de son fonctionnement, efficacité du bio-processus. Deux approches sont empruntées en vue de cette simplification. L'approche ascendante (*bottom-up*) assemble des modules standardisés ("biobriques") en circuits génétiques préalablement modélisés par ordinateur, puis les insère dans des "organismes châssis" capables de les faire fonctionner. L'approche descendante (*top-down*) enlève de génomes existants les portions d'ADN inutiles à la réalisation des tâches souhaitées.

D'une façon ou l'autre, le biosystème artificiel est appelé à se comporter comme l'ingénieur l'a prévu et calculé : aux signaux d'entrée choisis doivent correspondre les signaux de sortie prédits ⁴⁶. C'est à cette condition que le vivant synthétique sera supérieur aux systèmes actuels pour la production de médicaments, de biocarburants, d'agents dépolluants, etc. À première vue, la prédictibilité du biosystème n'a que faire des propriétés qui distinguent les organismes vivants complexes des machines de l'ingénieur : régulations métaboliques conférant homéostasie, duplications génétiques conférant capacité d'évolution à long terme, redondances métaboliques conférant flexibilité et tolérance aux stress, plasticité développementale assurant succès reproducteur dans une large gamme d'environnements, etc. Non seulement ces propriétés ne sont pas recherchées par l'ingénieur, mais elles semblent même indésirables, car déviant de l'énergie, de la matière et de l'information de la réalisation des tâches fixées. Bien sûr, les ingénieurs ne s'opposeraient pas nécessairement à des objets techniques qui "se répareraient eux-mêmes", ou seraient dotés d'une robustesse au service des finalités pré-définies, mais ils n'ont pas les moyens de le faire.

Un symposium organisé en 2009 par l'OCDE et par la Royal Society a permis aux concepteurs de la biologie de synthèse de l'exprimer sans nuance. Ainsi, Drew Endy explique : "*Engineers hate complexity. I hate emergent properties. I like simplicity. I don't want the plane I take tomorrow to have some emergent properties while it is flying*" ⁴⁷.

Le même compte rendu de symposium situe l'originalité prometteuse de la biologie de synthèse dans des termes éloquentes : "*Synthetic biology can help address key challenges facing the planet and its population, such as food security, sustainable energy and health. This potential raises questions such as how we should (and how we will) change ourselves and our environments. Synthetic biology may be especially powerful in this respect because it frees the design of biological systems from the process of natural evolution*" ⁴⁸.

La simplification du vivant par la biologie de synthèse est donc plus qu'une affaire d'ingénieurs aux prises avec un problème technique : elle est l'ambition d'une biotechnologie de libérer des organismes vivants des forces de l'évolution. Nous l'avons dit autrement dans la section précédente : la technique se saisit du vivant pour nier sa téléonomie, son histoire évolutive, et imposer la seule histoire des hommes à celle d'objets vivants qu'il utilise. En cela, la biologie de synthèse se distingue de la domestication et de l'amélioration génétique des êtres vivants, qui introduit dans les sociétés humaines des organismes porteurs de leur histoire propre.

Mais l'ambition formulée se traduit-elle en succès pratiques ? Très modestement. Un article récent ⁴⁹, rédigé par des chercheurs en biologie de synthèse dans une revue de biotechnologie faisant autorité, analyse le succès plus que mitigé de la discipline et sa difficulté à plier le fonctionnement des organismes synthétiques

⁴⁵ Mis à part certains courants radicaux et plutôt marginaux de la biologie de synthèse (xénobiologie, protocellules, voir ci-dessus), les supports matériels et informationnels du vivant synthétique sont ceux partagés par tous les organismes vivants (codage de l'information par des acides nucléiques, catalyse par des protéines enzymatiques, cloisonnement des fonctions cellulaires par des membranes lipidiques, etc.).

⁴⁶ Voir notamment : Leonard, E., Nielsen, D., Solomon, K. & Prather, K. J. (2008). Engineering microbes with synthetic biology frameworks. *Trends in Biotechnology*, 26(12), 674-681.

⁴⁷ OECD & The Royal Society. (2010). Symposium on Opportunities and Challenges in the Emerging Field of Synthetic Biology - SYNTHESIS REPORT. OECD, Royal Society.

⁴⁸ Page 8 du rapport cité en note 47. Le soulignement est des auteurs de cet avis.

⁴⁹ Cardinale, S. & Arkin, A. P. (2012). Contextualizing context for synthetic biology - identifying causes of failure of synthetic biological systems. *Biotechnology Journal*, 7(7), 856-66. doi:10.1002/biot.201200085.

à des règles préétablies : *"Despite the efforts that bioengineers have exerted in designing and constructing biological processes that function according to a predetermined set of rules, their operation remains fundamentally circumstantial. The contextual situation in which molecules and single-celled or multicellular organisms find themselves shapes the way they interact, respond to the environment and process external information. Since the birth of the field, synthetic biologists have had to grapple with contextual issues, particularly when the molecular and genetic devices inexplicably fail to function as designed when tested in vivo. In this review, we set out to identify and classify the sources of the unexpected divergences between design and actual function of synthetic systems (...)"*.

En bref, on n'y arrive pas ! Mise au travail, la cellule synthétique interagit avec son environnement et tisse de nouveaux réseaux d'interactions dont les propriétés fonctionnelles n'étaient pas prévues. La biologie de synthèse s'avère aujourd'hui incapable de cartographier avec une précision suffisante les liens qui s'établissent entre les composants du circuit génétique implanté dans un organisme receveur, les composants de ce dernier (même simplifié en organisme "châssis") et les constituants de l'environnement (ressources, autres organismes, etc.). Comme le concluent les auteurs cités, *"les dispositifs synthétiques sont des corps étrangers implantés dans un système cellulaire qui a utilisé des millions d'années d'ajustement évolutif pour atteindre un équilibre"*. La solution préconisée consiste à revisiter le concept de modularité pour admettre que les fonctions précises des biobriques peuvent dépendre de leurs contextes. Si ces variations fonctionnelles sont finies, il doit être possible de les caractériser et de les intégrer dans les modèles mathématiques de l'ingénieur. Certes, le "mode d'emploi" des biobriques se complique, les applications industrielles s'éloignent, mais l'ambition d'une ingénierie appliquée au vivant est confirmée.

Il semble raisonnable, et c'est là une recommandation aux chercheurs, de renoncer à tout triomphalisme affirmant que le vivant peut être rendu calculable et prédictible par abstraction du contexte évolutif qui lui a donné naissance. Cette abstraction n'est techniquement pas à notre portée. On ne gomme pas l'histoire de millions d'années d'évolution biologique en faisant tourner quelques programmes d'ordinateurs.

Outre cette impuissance technique, on peut interroger la pertinence même de la démarche. Les biotechnologues utilisant des microorganismes pour la production de substances industrielles savent combien chaque saut d'échelle dans le processus de production remet en question le protocole opératoire utilisé jusqu'alors. C'est le problème du *scale-up* : ce qui marche en petit ne marche pas nécessairement en grand. Les variations d'environnement accompagnant le changement d'échelle peuvent modifier profondément la physiologie des microorganismes cultivés et le profil des substances élaborées. La robustesse du processus de production repose sur les propriétés d'homéostasie des microorganismes et on peut douter de la capacité de cellules vivantes "simplifiées" et placées sous le contrôle d'un génome synthétique à réaliser ces sauts d'échelle sans difficultés insurmontables par l'ingénieur de développement.

⁵⁰ *"While this could be considered "dumb luck" to those more accustomed to rigorous design, evolution is a powerful tool that should be harnessed rather than combated. By combining this natural source of genetic variation with rational design and construction, there are endless possibilities for the creation of novel biological factories"*. Ferry, M. S., Hasty, J. & Cookson, N. A. (2012). Synthetic biology approaches to biofuel production. *Biofuels*, 3(1), 9-12. BioCircuits Institute, University of California, San Diego, CA, United States.

⁵¹ Voir l'exemple récent : Lajoie, M. J., Rovner, A. J., Goodman, D. B., Aerni, H.-R., Haimovich, A. D., Kuznetsov, G., Mercer, J. A., et al. (2013). Genomically recoded organisms expand biological functions. *Science*, 342(6156), 357-60. doi:10.1126/science.1241459

Cette idée est d'ailleurs approfondie dans le contexte particulier de l'utilisation de la biologie de synthèse pour la production de biocarburants par Ferry et al. (2012). Si l'objectif est de produire rationnellement des microorganismes producteurs de biocarburants avec une haute performance énergétique dans des environnements peu coûteux (donc variables), l'option devrait être non pas d'éliminer la sélection naturelle (darwinienne) pour la remplacer par le design rationnel, mais de combiner les deux approches, soit soumettre des organismes porteurs de génomes synthétiques à la sélection par le milieu ⁵⁰. Comme le disent Ferry et al. (2012), *"en combinant la source naturelle de variation génétique avec la conception et la construction rationnelles, on crée des possibilités infinies de nouvelles usines biologiques"*.

Certaines équipes en biologie de synthèse sont d'ores et déjà engagées dans le développement d'outils - de type "haut débit" - combinant avec une grande efficacité mutations et sélections, amplifiant et accélérant la production d'organismes porteurs de génomes synthétiques hautement adaptés à des milieux choisis ⁵¹.

4•3 DE LA LECTURE DE L'ADN À SON ÉCRITURE, UNE TRANSITION SANS PRÉMÉDITATION

La biologie moléculaire est née, au milieu du vingtième siècle, de la compréhension du rôle de l'ADN dans le codage de l'information génétique. Cette découverte a lancé la communauté scientifique dans le séquençage des gènes puis des génomes, nouveaux continents dont on dressait les cartes (au sens propre) pour en réaliser l'exploration méthodique. La convergence de la biologie avec l'informatique et la robotique, et le soutien d'investisseurs privés et publics convaincus de l'importance des enjeux ont provoqué une accélération spectaculaire du séquençage des génomes. La génomique descriptive est devenue "fonctionnelle" puis "des systèmes", lorsqu'après lecture de l'ADN les scientifiques ont voulu interpréter leurs données. Comme nous l'avons dit (voir le point 2.1), la biologie de synthèse intervient à un moment où la génomique cherche de nouvelles approches, saisissant l'opportunité créée par une capacité à synthétiser des ADN de plus en plus longs à des coûts de plus en plus bas. Si la synthèse d'ADN était pratiquée dans les laboratoires de biologie moléculaire dès les années 1980, son utilisation était réservée à des fins d'analyse et de manipulation d'ADN recombinants, exceptionnellement de production de gènes synthétiques, mais impossible alors de produire des génomes entiers. La technique a ensuite progressé de façon spectaculaire au cours des deux dernières décennies⁵², ouvrant la voie à la production de systèmes vivants artificiels contenant un génome totalement synthétique.

Lorsque des chercheurs publient la synthèse de génomes entiers fonctionnels en utilisant comme modèles un virus (le virus de la grippe espagnole de 1918, en 2005⁵³), puis une bactérie (en 2009⁵⁴), le citoyen ordinaire n'est pas seul à être alarmé par les médias, mais la communauté scientifique elle-même doit avouer sa surprise. Voilà que les données déposées dans les banques publiques, les séquences d'ADN de centaines d'organismes, deviennent source d'inspiration pour une biologie devenant de synthèse, produisant des génomes librement inspirés de ceux existant dans la nature, et demain peut-être "from scratch", sans équivalent naturel⁵⁵.

Désormais, la biologie ne se limite plus à l'étude d'un donné, mais elle produit ses propres objets. La biotechnologie et le génie génétique ne se contentent plus de modifier à la marge des organismes existants, pour augmenter leurs capacités de transformation et de production, mais ils partent d'une feuille blanche et dessinent des circuits génétiques comme l'ingénieur des circuits électroniques.

Cette transition a été relativement rapide et *non préméditée*. Une vingtaine d'années ont suffi pour que la biologie moléculaire, arrivée à maturité, se mette en condition de réaliser cette transition. Rétrospectivement, cette évolution semble logique, mais elle ne correspond pas à un projet consciemment formulé par la communauté scientifique, à une "feuille de route" connue de tous. Dans les années 80 et 90, aucun biologiste qui déposait dans une banque de données publique la séquence d'un gène qu'il venait de caractériser ne soupçonnait que cette information allait permettre un jour de reproduire le gène en question par synthèse.

Ceci pose plusieurs questions d'ordre éthique, qui portent sur la gouvernance de la recherche. Elles interrogent la société sur la notion de "fuite en avant technologique", sur l'attitude qu'il convient de développer lorsque la recherche engendre des forces qui entraînent la société dans des directions qu'elle n'a pas anticipées, ni *a fortiori* tracées.

Trois aspects du problème sont discutés dans ce qui suit, à la lumière de la biologie de synthèse : (i) la gouvernance de la recherche et la responsabilité des chercheurs, (ii) la propriété intellectuelle et l'accès à l'innovation, (iii) les risques liés à l'usage attendu ou malveillant de la technologie de synthèse d'ADN. Nous verrons que la biologie de synthèse crée des situations inédites, posant des défis institutionnels et éthiques.

⁵² L'augmentation de la productivité du séquençage et de la synthèse d'ADN (en nombre de bases d'ADN par personne et par jour) suit une "loi" analogue à la loi de Moore décrivant la croissance exponentielle de la densité des transistors sur les puces électroniques. On parle par analogie de "loi de Carlson". Voir http://www.economist.com/business/displaystory.cfm?story_id=7854314 pour les courbes graphiques, ainsi que la référence Carlson, R. (2009). The changing economics of DNA synthesis. *Nature*, 27(12), 1091-1094.

⁵³ Tumpey T. M., Basler C. F., Aguilar P. V., Zeng H., Solórzano A., Swayne D. E., Cox N. J., et al. (2005). Characterization of the reconstructed 1918 spanish influenza pandemic virus. *Science*, 310 (5745), 77-80. doi:10.1126/science.1119392; voir aussi le commentaire Sharp, P. A. (2005). 1918 Flu and Responsible Science. *Science*, 310 (5745), 17. doi:10.1126/science.310.5745.17

⁵⁴ Lartigue C., Vashee S., Algire M. A., Chuang R.-Y., Benders G. A., Ma L., Noskov V. N., et al. (2009). Creating bacterial strains from genomes that have been cloned and engineered in yeast. *Science*, 325(5948), 1693-6. doi:10.1126/science.1173759.

⁵⁵ Ball, P. (2004). Synthetic biology: Starting from scratch. *Nature*, 431(7009), 624-626.

4•4 NOUVELLES PRATIQUES DES CHERCHEURS, NOUVELLES RESPONSABILITÉS

La biologie de synthèse naît de la rencontre entre biologie moléculaire, informatique et sciences de l'ingénieur. Ni les ingénieurs qui ont tardé à s'intéresser de près à l'ADN, ni les biologistes qui ont négligé les outils d'ingénierie pour se concentrer sur l'accumulation de connaissances n'ont pleinement réalisé la rupture technologique que leur rencontre allait provoquer. Rencontre qui ne doit rien au hasard : les pays industrialisés investissent dans l'économie de la connaissance et espèrent soutenir leur compétitivité par des investissements dans des technologies clés (informatique, biotechnologie, chimie, etc.) et par leur mise en interaction dans des programmes multidisciplinaires. Torgersen (2009) décrit cette "convergence technologique" dans un article consacré à la biologie de synthèse ⁵⁶, parlant des nouvelles technologies : *"Rather than replacing each other, they are said to converge and give rise to unforeseen novel technologies ⁵⁷ that may enable developments on various fields and deeply influence the way we live (...). Synthetic biology has been considered to be such a 'converging' technology (...). It is part of modern biology, but other disciplines such as chemistry, computer science and engineering have added to its genesis and development. Apart from interdisciplinary research the term convergence emphasises unprecedented progress in creating the next wave of key technologies. It is often associated with the idea of a race for competitive advantages involving several technologies at the same time"*.

La convergence technologique participerait donc d'une volonté des pays les plus avancés de garder leur *leadership* technologique et industriel. Il s'agirait de créer les conditions d'émergence de nouvelles technologies, suffisamment originales et englobantes à la fois pour ouvrir des chantiers d'innovation dans les secteurs les plus larges. Comme les nanotechnologies ⁵⁸, la biologie de synthèse créerait de l'innovation aux finalités imprécises et dont les potentialités seraient exploitées après coup. On innove, puis on se pose la question du progrès. Bien sûr, les agendas de la bioéconomie - une économie appelée à succéder à l'ère du pétrole et visant une utilisation rationnelle des ressources naturelles -, et les défis posés à la médecine ont vite fait de donner forme aux programmes de biologie de synthèse, orientant l'innovation vers la production de bioénergie, de matériaux renouvelables, de nouveaux médicaments, etc.

Anticipant les réticences de la société face à une innovation floue, les programmes de recherche "embarquent" les sciences humaines et sociales dans des programmes ELSI ou ELSA ⁵⁹, afin de mettre à jour les implications sociétales et d'organiser des rencontres avec la société civile. La question des risques est abordée également, parallèlement aux programmes de recherche et avec des sensibilités diverses où l'on retrouve un certain clivage entre l'Europe et les États-Unis (Torgersen 2009 ⁶⁰). En Europe, les programmes de biologie de synthèse lancés par le 6^{ème} programme-cadre de recherche (NEST, *New and Emerging Science and Technology* ⁶¹), illustrent bien cette dynamique, notamment avec le programme SYNBIOSAFE ⁶².

⁵⁶ Torgersen H., (2009). Synthetic biology in society: Learning from past experience? *Systems and Synthetic Biology* 3 (1): 9-17.

⁵⁷ Le soulignement est des auteurs du présent avis.

⁵⁸ Lire l'avis du présent comité sur les nanosciences et les nanotechnologies (Comité consultatif commun d'éthique pour la recherche agronomique de l'Inra/Cirad, 2013 : <http://institut.inra.fr/Missions/Promouvoir-ethique-et-deontologie/Avis-du-comite-d-ethique/Avis-sur-les-nanosciences-et-les-nanotechnologies>).

⁵⁹ ELSI: *Ethical, legal and societal implications*; ELSA: *Ethical, legal and societal aspects*.

⁶⁰ Cité en note 56.

⁶¹ European Commission (2005). 6th Framework Programme, NEST (New and Emerging Science and Technology) - Reference document on Synthetic Biology, pp. 1-9. (ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/refdoc_synbio_oct2005.pdf)

⁶² www.synbiosafe.eu

Quelles exigences éthiques à l'égard du chercheur dans un tel contexte ?

La première est sans doute celle d'une grande transparence, dévoilant la démarche de recherche et pas seulement ses résultats scientifiques. Outre publier les connaissances nouvelles, le chercheur doit expliquer la science en train de se faire, les enjeux identifiés, les alliances nouées, les territoires explorés et ceux délibérément ignorés. La société doit être capable de comprendre la recherche dans sa dynamique. Il faut aussi attendre des médias davantage que des coups de projecteurs sur quelques faits spectaculaires ou sur des dangers parfois imaginaires mais qui captent l'attention. La démarche scientifique n'est pas mise en place pour nourrir une vitrine de promesses et entretenir un imaginaire collectif, mais pour contribuer, avec humilité, à la production de connaissances nouvelles et d'innovations dont l'utilité devrait être partagée avec la société.

Une deuxième exigence est celle de réflexivité. Le chercheur est invité à analyser *ex ante* les retombées de ses recherches, espérées et redoutées. Il doit sans doute le faire dans un contexte multidisciplinaire. Les bailleurs de fond le pressent de décrire les applications industrielles potentielles des projets qu'il soumet pour financement, mais le chercheur n'est que rarement interrogé sur les nouveaux risques sanitaires et environnementaux qu'il anticipe, ou sur les conséquences éthiques qu'il entrevoit. Il est par ailleurs délicat de le contraindre

à cet exercice, car la compétition pour des financements limités est de nature à biaiser la présentation des retombées de sa recherche, donnant plus de poids aux aspects positifs et minimisant les risques. Il convient donc de réfléchir aux mécanismes assurant la réflexivité de l'activité de recherche sans en imposer l'entière responsabilité aux chercheurs individuels.

La biologie de synthèse introduit un autre problème de gouvernance, celui d'une recherche qui s'émancipe des cadres institutionnels qui lui ont donné naissance. La biologie de synthèse met en effet en scène une communauté de biologistes amateurs, la *Do-it-yourself biology*, qui, sur un mode ludique et libertaire, se lance dans la réalisation de circuits génétiques et d'organismes vivants synthétiques en tirant parti du libre accès aux ADN des biobriques, aux services de synthèse d'ADN et aux logiciels de conception des circuits génétiques. Par analogie avec le domaine informatique, on voit une jeune génération de biohackers partager leurs idées et leurs outils, et développer des applications sur le modèle collaboratif de l'Open Source dans le domaine du logiciel. Ce mouvement n'est pas sans lien avec la compétition internationale iGEM (*International Genetically Engineered Machine* ⁶³), qui mobilise chaque année des centaines d'étudiants dans une course au projet de biologie de synthèse le plus original. Après des épreuves éliminatoires, chaque équipe sélectionnée reçoit un kit de biobriques et doit réaliser une machine biologique originale au cours d'un *Jamboree* aux États-Unis qui prend l'allure d'une grande fête célébrant la biologie de synthèse.

Si les réalisations des biologistes amateurs, dans le contexte de la compétition iGEM ou "dans leurs garages ou leurs cuisines" ⁶⁴ sont évidemment modestes en comparaison des projets institutionnels et relèvent souvent du gadget, ils attirent notre attention sur deux choses. Premièrement, toute activité en biologie de synthèse n'est donc pas soumise à la surveillance qui s'exerce dans les laboratoires publics ou privés. Il s'avère possible d'accéder aux ressources permettant de concevoir et fabriquer des circuits génétiques originaux sans l'aval d'autorités de contrôle des risques et d'évaluation éthique. Ceci amène à s'interroger sur la régulation et la surveillance à mettre en place en amont, au niveau de la distribution des ADN de banques publiques, de l'accès aux services de synthèse d'ADN et aux logiciels de conception des circuits génétiques, afin de prévenir les usages malveillants, voire bio-terroristes, de ces techniques ⁶⁵. L'imposition de règles de bonne conduite, telles qu'accompagnant l'attribution des financements du NIH, est une option discutée par la commission présidentielle de bioéthique des États-Unis et celle-ci s'est accordée sur la nécessité de "garder un œil sur les quelque 2000 biologistes de synthèse amateurs, connus en tant que *Do-it-Yourselfers (DIYers)*" ⁶⁶. De façon générale, une régulation efficace devrait être envisagée à trois niveaux : définition de règles, enregistrement des activités et surveillance des individus. Ce qui est vrai pour les armes à feu l'est aussi pour les armes biologiques, y compris celles que la biologie de synthèse pourrait un jour fabriquer.

En second lieu, on peut relever la valeur pédagogique de tels projets mobilisateurs d'étudiants, qui pourraient inspirer les programmes d'enseignement de master et doctorat d'écoles d'ingénieurs et d'universités. Le travail en équipe, l'apprentissage par projet, la dimension multidisciplinaire requise par l'exercice imposé rencontrent à l'évidence les attentes des étudiants autant que les compétences à développer chez les futurs biologistes de synthèse. Les laboratoires de recherche en biologie de synthèse devraient donc, outre "embarquer les sciences humaines et sociales" comme cela se pratique déjà, participer à des programmes d'enseignement en leur sein qui pourraient s'inspirer de la compétition iGEM. On en trouvera un exemple chez Dymond *et al.* (2009) ⁶⁷.

4•5 PARTAGE OU APPROPRIATION DE L'INNOVATION : QUEL RÉGIME DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ?

Les objets de la biologie de synthèse sont autant les morceaux d'ADN utilisés comme biobriques que les cartes des circuits génétiques assemblés et les logiciels modélisant leur fonctionnement. L'ingénierie de la biologie pose dès lors des questions originales en matière de propriété intellectuelle, aujourd'hui largement basée sur le brevet dans le domaine de l'innovation biotechnologique. Passant de la lecture de l'ADN à son "écriture" assistée par informatique, la biologie de synthèse fait converger deux modes de protection intellectuelle mutuellement exclusifs dans le droit actuel : le brevet (tel qu'applicable au gène sous certaines conditions) et le droit d'auteur (tel que protégeant notamment le logiciel).

⁶³ www.igem.org.

⁶⁴ On parle en effet également de "*Garage biology*" et de "*Kitchen biology*" pour désigner ce mouvement amateur. Pour une analyse du langage métaphorique se construisant autour de la biologie de synthèse, lire Hellsten I., & Nerlich B. (2011). Synthetic biology: Building the language for a new science brick by metaphorical brick. *New Genetics and Society*, 30(4), 375-397. On trouvera une analyse du mouvement des biohackers, et bien davantage sur les risques et aspects éthiques de la biologie de synthèse, dans Bensaude-Vincent B. et Benoit-Browaey D., "Fabriquer la vie - Où va la biologie de synthèse", Seuil, 2011.

⁶⁵ Cho M. K., & Relman D. A. (2010). Synthetic "Life", Ethics, National Security, and Public Discourse. *Science*, 329, 38-39.

⁶⁶ Voir le commentaire dans Kaiser J. (2010). Oversight But No Strict Rules for Synthetic Biology. *Science*, 330, 1166: "The commission agreed that the government should keep an eye on an estimated 2000 amateur synthetic biologists, known as Do-It-Yourselfers (DIYers). Federal officials might eventually want to require that everyone comply with rules such as the National Institutes of Health's guidelines for studying recombinant DNA even if they don't receive NIH funding. But the panel decided against any immediate mandates that could drive the hobbyists underground".

⁶⁷ Dymond J. S., Scheifele L. Z., Richardson S., Lee P., Chandrasegaran S., Bader J. S., & Boeke J. D. (2009). Teaching synthetic biology, bioinformatics and engineering to undergraduates: The interdisciplinary build-a-genome course. *Genetics*, 181(1), 13-21.

La biologie de synthèse met également en tension deux intérêts opposés : d'une part le partage des connaissances et des outils favorable à une adhésion de chercheurs d'horizons les plus divers et à la croissance de la nouvelle biologie, d'autre part la privatisation de l'innovation par les entreprises recherchant rentabilité et compétitivité et promettant à leur façon un avenir au nouveau secteur. C'est l'opposition classique entre biens publics et biens privés, entre partage et appropriation, dont les biotechnologies ont déjà fourni de nombreuses illustrations et à laquelle la biologie de synthèse donne des formes nouvelles.

Encore ne faut-il pas caricaturer cette opposition : une façon d'assurer un large partage de l'innovation est d'en organiser l'accès par l'octroi de licences gratuites sur des composantes clés de l'innovation, elles-mêmes protégées par des droits d'auteur dans le cas de logiciels ou par des brevets dans le cas d'inventions biotechnologiques, détenus par des acteurs sans but lucratif.

Les logiciels libres offrent ainsi un accès conditionnel aux codes-sources des logiciels à tout preneur de licence (gratuite), tout en créant dans son chef une obligation de libre accès à toute amélioration ou application dérivée qu'il développerait. L'*Open Source* permet ainsi une amélioration continue des logiciels et une diversification des applications dérivées sur une base collaborative très ouverte. Par rapport au dépôt dans le domaine public, le partage par octroi de licences gratuites impose des obligations aux utilisateurs des biens en libre accès et limite la privatisation d'applications dérivées.

Dans le domaine des inventions biotechnologiques, le projet BiOS (*Biological Open Source*) s'est inspiré de ce système. Développé par le consortium sans but lucratif Cambia⁶⁸, le projet consiste à favoriser l'innovation en distinguant les outils et les produits. Les outils sont protégés par des brevets déposés par le consortium, qui octroie des licences gratuites aux utilisateurs à la condition qu'ils lui cèdent toute amélioration ou nouvelle technique dérivée. En revanche, un produit, comme un organisme transgénique, obtenu par l'application de techniques sous licence, peut faire l'objet d'une appropriation par brevet ou autre mécanisme exclusif.

Où en est-on en biologie de synthèse ?

La nouvelle vague de la biologie de synthèse semble avoir pris de court le droit de la propriété intellectuelle. La communauté des biologistes de synthèse et les entreprises intéressées doivent "faire avec" les régimes existants. Rai et Boyle (2007), comparant l'applicabilité du droit des brevets, des droits d'auteurs et d'autres modes de protection intellectuelle à la biologie de synthèse, concluent qu'aucun régime ne semble parfaitement adapté aux nouveaux enjeux et aux nouveaux acteurs⁶⁹. Cette incertitude juridique favorise une certaine polarisation des acteurs de la biologie de synthèse, entre une communauté développant des outils partagés et ceux recherchant la privatisation de l'innovation. Situation analogue à celle du logiciel, où deux communautés coexistent et souvent s'ignorent, celle du logiciel libre et celle liée (on est tenté de dire "inféodée") aux grands systèmes d'exploitation Windows ou Mac OS.

Les acteurs institutionnels et privés de la biotechnologie ont recours au brevet pour protéger la propriété intellectuelle de leurs inventions et ils continueront sans doute de le faire avec la biologie de synthèse. Comme nous l'avons expliqué, brevet et bien public ne sont pas incompatibles, mais ils ne peuvent coexister que par une volonté commune d'acteurs se mobilisant autour de la production, de la conservation et de la distribution de biens en libre accès, et disposant par ailleurs de ressources propres (il faut par exemple pouvoir financer le dépôt de brevets sur des technologies génériques).

Dans une optique de libre accès, la Biobricks Foundation et le Registry of Standard Biological Parts du MIT ont pris l'option de verser les biobriques dans le domaine public, souhaitant couper court à toute prise de brevet sur les composants élémentaires de l'invention (les biobriques et les techniques d'assemblage). Le recours à un système de licence, après brevetage par la Fondation elle-même, se heurte au coût prohibitif de l'opération qui devrait porter sur un ensemble de plus de 1500 biobriques présentes dans la collection⁷⁰. La Fondation a opté pour une protection de biens publics par le biais d'une marque. La marque *Biobrick*TM porte sur les biobriques et les normes d'utilisation. Elle en garantit la liberté d'accès et d'usage, tout en permettant l'appropriation d'innovations qui les utiliseraient.

⁶⁸ Voir www.cambia.org. et www.bios.net.
Lire aussi la description d'Aigrain P. (2009).
Innovation partagée et biens communs en biologie.
In: La Bioéquité - Batailles autour du partage
du vivant. Bellivier F. et Noiville C. (eds).
Éditions Autrement, Paris, pp. 55-68.

⁶⁹ Rai A. & Boyle J. (2007). Synthetic biology:
Caught between property rights, the public domain,
and the commons. *PLoS Biology*, 5(3), 389-393.

⁷⁰ Voir note 18: Endy D. (2011). Building a new
biology. *Comptes Rendus Chimie*, 14(4), 424-428.

Face à ces tensions et incertitudes en matière de protection de la propriété intellectuelle en biologie de synthèse, il paraît important que les acteurs institutionnels clarifient leurs objectifs en la matière et identifient les dispositifs d'accès et d'usage de l'innovation qui puissent contribuer à l'intérêt général, conformément à leur mission. Le danger est réel de voir des acteurs privés s'approprier des technologies clés, créant des situations de monopole et orientant l'innovation à leur seul profit. Le brevetage par des acteurs privés des génomes minimaux et des organismes "châssis" nécessaires à l'implantation de circuits génétiques est controversé, car il créerait une dépendance économique pour toute application qui les utiliserait ⁷¹. Il y a analogie entre informatique et biologie de synthèse : de la même façon qu'une application informatique nécessite un système d'exploitation pour la faire "tourner", un circuit génétique requiert un organisme châssis pour l'exprimer. Aura-t-on des soutiens financiers de la biologie de synthèse, à l'instar de ceux mis en place par Bill Gates ou Steve Jobs dans d'autres domaines ? On peut en tout cas observer que des acteurs économiques majeurs de l'informatique et d'internet (Microsoft, IBM, SAP, Google, etc.) s'intéressent de près au domaine émergent de la biologie de synthèse ⁷². "L'écriture de l'ADN" voit la rencontre de deux cultures et de deux sphères économiques : celle de la biotechnologie et celle de la création logicielle.

4•6 "DO I UNDERSTAND WHAT I CAN CREATE?" INCERTITUDES SUR LES RISQUES

L'ingénierie des biosystèmes par la biologie de synthèse répond à une volonté de maîtrise du vivant par réduction de sa complexité. Toutefois, comme le souligne Schmidt (2009 ⁷³), le slogan "*What I cannot create I do not understand*" emprunté au physicien Feynman pour exprimer cette ambition ⁷⁴ ne signifie pas pour autant que l'intelligibilité des systèmes vivants artificiels soit *a priori* parfaite, ni même qu'elle puisse l'être.

En matière d'analyse des risques ⁷⁵, deux problèmes se posent avec la biologie de synthèse : d'une part le caractère inédit de certains de ses produits et donc des dangers qui leur seraient associés, d'autre part la validité des approches actuelles de l'évaluation des risques biotechnologiques pour analyser les conséquences dommageables potentielles des produits de synthèse.

L'évaluation de la sûreté des produits issus des biotechnologies repose sur des normes internationales, en particulier sur les lignes directrices de l'OCDE et de la Commission du Codex Alimentarius (FAO/OMS) pour ce qui est des risques sanitaires (OCDE 1993, FAO/WHO 2004 ⁷⁶). Elles affirment le principe d'une analyse comparée des nouveaux produits avec leurs équivalents conventionnels, précisent les concepts de familiarité et "d'équivalence en substance" permettant de focaliser l'analyse des risques sur les caractéristiques nouvelles des produits issus des biotechnologies. Malgré les intenses discussions autour de ces concepts, le corpus réglementaire élaboré par le droit en Europe et ailleurs a largement conforté l'approche dite comparative de l'analyse des risques. C'est le cas notamment pour les organismes génétiquement modifiés, dont les normes européennes imposent une comparaison rigoureuse des produits issus de ces organismes avec leurs équivalents conventionnels. D'abord appliquée aux risques sanitaires, l'analyse comparative des risques a été étendue aux risques environnementaux.

La biologie de synthèse introduit une difficulté à ce niveau, puisqu'il ne s'agit plus de modifier des organismes vivants ou leurs constituants à la marge, mais parfois de les concevoir *ex nihilo*, les privant du même coup des éléments de comparaison demandés par l'analyse habituelle des risques. Confrontées au développement rapide de la biologie de synthèse et à la diversité de ses pratiques, les autorités européennes ont engagé une réflexion visant la mise en place d'un cadre de régulation adapté, complétant les normes existantes lorsque nécessaire. La Commission européenne a organisé un colloque sur la question en 2010 ⁷⁷ et ses comités scientifiques compétents ⁷⁸ ont récemment lancé un appel à experts en vue de fixer un cadre de référence pour l'évaluation des risques avant mise sur le marché ⁷⁹. D'autres autorités d'expertise des risques sanitaires, comme l'Autorité européenne de Sécurité sanitaire des Aliments (EFSA), devraient y contribuer. Les comités consultatifs de biosécurité nationaux, réunis au sein du consortium MEACB (*Meeting of the European Advisory Committees for Biosafety*), se sont également saisis de la question à l'occasion d'un colloque

⁷¹ Voir Tait J. (2009). Governing synthetic Biology: Outcomes and Processes. In: Schmidt et al. (eds). *Synthetic biology*. Springer Netherlands, pp. 141-154, doi: 10.1007/978-90-481-2678-1_9.

⁷² Voir les notes de veille 136 et 137 du Centre d'Analyse stratégique du Commissariat général à la Stratégie et à la Prospective, sur "La biologie synthétique : de la bioingénierie à la bioéthique". <http://www.strategie.gouv.fr/content/note-de-veille-n%C2%B0136137-juin-2009-analyse-la-biologie-synthetique-de-la-bioingenierie-la-bio>

⁷³ Schmidt M. (2009). Do I understand what I can create? Biosafety issues in synthetic biology. In: Schmidt et al. (eds). *Synthetic Biology*. Springer Netherlands, pp. 141-154, doi: 10.1007/978-90-481-2678-1_9.

⁷⁴ Voir la note 8.

⁷⁵ Par risques, nous entendons les risques pour la santé et l'environnement, sans y inclure les risques économiques et socio-économiques. L'avis du présent Comité d'éthique sur les nanotechnologies a présenté quelques principes généraux de l'analyse des risques, auxquels on pourra se référer (Comité consultatif commun d'éthique pour la recherche agronomique de l'Inra-Cirad, 2013 : <http://institut.inra.fr/Missions/Promouvoir-ethique-et-deontologie/Avis-du-comite-d-ethique/Avis-sur-les-nanosciences-et-les-nanotechnologies>).

⁷⁶ OECD (1993). *Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development; FAO/WHO (2004). *Foods derived from Biotechnology*. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission, Rome.

⁷⁷ Commission européenne, DG SANCO (2010) *Synthetic Biology, From Science to Governance*. A workshop organised by the European Commission's Directorate-General for Health & Consumers, 18-19 March 2010, Brussels (compte rendu à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/dialogue_collaboration/docs/synbio_workshop_report_en.pdf); voir aussi l'intervention de J. Bridges du SCENIHR balisant la réflexion : http://ec.europa.eu/health/dialogue_collaboration/docs/ev_20100318_co14.pdf

⁷⁸ *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)*, *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)*, *Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER)*.

⁷⁹ Lire les attendus et les termes de référence à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/docs/synthetic_biology_mandate_en.pdf

tenu à Paris en octobre 2012 sous l'égide du Haut Conseil des Biotechnologies⁸⁰. Le dialogue entre pays européens et autorités européennes devrait se poursuivre.

Il est important que les chercheurs actifs en biologie de synthèse s'impliquent dans ces démarches, tant dans l'élaboration des normes que dans leur mise en application au sein des comités d'experts et dans les laboratoires. Au minimum, ils doivent tenir à disposition des instances de régulation les informations permettant la conception d'un cadre normatif efficace. Le risque est réel de voir le régulateur dépassé par la complexité d'un champ en évolution rapide et rien ne pourra se faire sans l'implication continue des chercheurs eux-mêmes.

Deux remarques encore sur la sécurité des innovations de la biologie de synthèse

La première concerne les chercheurs et les invite à exploiter le potentiel de la biologie de synthèse pour développer une "ingénierie de la sécurité sanitaire et environnementale". En effet, les mêmes outils qui permettent de conférer aux biosystèmes artificiels des propriétés intéressantes d'un point de vue industriel leur permettent de sécuriser ces innovations, par exemple en programmant une incapacité de survie dans le milieu naturel. Le recours à des acides nucléiques utilisant un code génétique différent du code universel de l'ADN ou recourant à des bases azotées non naturelles permet en effet d'empêcher toute survie d'un organisme synthétique en dehors des conditions artificielles du laboratoire. Pour des organismes qui seraient volontairement libérés dans l'environnement, l'implantation de biomarqueurs permettant le suivi de leurs populations devrait également être envisagée au moment de leur conception, etc. Bien que la "xénobiologie" et la conception de systèmes vivants "orthogonaux" soient des branches de la biologie de synthèse encore marginales et aux applications lointaines, il convient de s'en inspirer pour que la sécurité des biosystèmes artificiels soit intégrée dès leur conception⁸¹.

La deuxième remarque interpelle les acteurs institutionnels et les décideurs et porte sur le problème posé par le libre accès aux banques d'ADN, aux services commerciaux de synthèse d'ADN et d'autres techniques de l'ADN recombinant. L'apparition d'une communauté de biologistes amateurs en constitue la manifestation la plus évidente, mais rien n'interdit de penser qu'elle puisse cacher des pratiques malveillantes, voire terroristes, à l'avenir. Les autorités publiques devraient coordonner leurs actions à ce niveau et les organismes publics de recherche collaborer à la définition de mesures efficaces, tout en respectant la vie privée. Il faut aussi souligner que les compagnies qui produisent des séquences d'acides nucléiques se sont elles-mêmes organisées pour partager des procédures visant à exclure des séquences qui pourraient à l'évidence conduire à la production d'agents présentant des applications en bioterrorisme⁸².

4•7 "GO, NO-GO, SLOW-GO", LA QUESTION DU RYTHME ET DU SENS DE L'INNOVATION

La biologie de synthèse peut être située dans la continuité des développements de la biologie - le présent avis s'y est largement consacré - et être comprise comme une nouvelle étape dans la progression des connaissances sur le vivant. Elle apparaît aussi comme la résultante de forces à l'œuvre dans les sphères de la science et de l'ingénierie, de l'information et de la communication, de l'économie, et dont l'effet est d'augmenter notre puissance technique. Nos capacités nouvelles à transformer le monde, voire à créer des mondes parallèles, posent la question des finalités de l'action et celle de notre propre aptitude à orienter l'innovation. Devant la pluralité des mondes possibles, la responsabilité des scientifiques et ingénieurs se trouve engagée par cette éthique de responsabilité définie par Max Weber et qui nous oblige à rendre compte des conséquences prévisibles de nos actes, au-delà de la qualité de nos intentions morales⁸³. Accepter de subordonner les choix d'action aux responsabilités assumées, et pas à la seule fidélité à des convictions, semble *a priori* approprié au contexte de technologies dont la portée dépasse les intentions premières de leurs développeurs. En revanche, les retombées des technologies sortent d'autant plus du champ de vision de leurs concepteurs qu'elles sont innovantes, *a fortiori* révolutionnaires, et créent de ce fait une situation paradoxale : "plus j'innove, plus je dois me sentir responsable des conséquences de ce que je fais, mais plus j'innove, moins je peux prévoir les conséquences de ce que je fais". Comment résoudre ce paradoxe ?

⁸⁰ Voir la note 3.

⁸¹ On peut faire l'analogie avec le secteur de la construction automobile, où la sécurité du véhicule est prise en compte dès le stade de sa conception; le projet technique intègre de façon simultanée les caractéristiques de performance et de sécurité.

⁸² Voir : <http://www.genesynthesisconsortium.org/>

⁸³ "Nous devons répondre des conséquences prévisibles de nos actes". In: Weber M., (1919). Le Savant et le Politique, trad. J. Freund revue par E. Fleischmann et É. de Dampierre, Plan 1959, 10/18, colt. "Bibliothèques", 1963. Encore faut-il souligner que cette injonction de responsabilité est adressée par Weber au politique, et non au savant, dans les deux conférences publiées sous ce titre unique.

Aux premières heures du génie génétique, en 1975 à Asilomar en Californie, un moratoire a été décidé par les scientifiques conscients des enjeux liés à cette nouvelle technologie, le temps d'évaluer les risques et d'encadrer les pratiques de laboratoire. La question est aujourd'hui posée de l'opportunité d'une telle initiative en biologie de synthèse ⁸⁴, mais la situation est très différente : l'appellation "biologie de synthèse" cache une diversité de pratiques et d'acteurs qu'il semble illusoire d'arrêter par la décision de quelques-uns, et la biologie de synthèse paraît si proche de la mutagenèse dirigée, de l'ingénierie métabolique, ou de la "biologie des systèmes", que de nombreux laboratoires à travers le monde pratiquent déjà. Comment arrêter des biologistes de synthèse qui le seraient sans le savoir ?

Dans le monde de la technoscience qui transforme instantanément toute connaissance acquise en capacité d'action, la question de la neutralité de la science paraît obsolète et cède à la question du rythme et du sens de l'innovation. Réfléchissant à l'opportunité d'empêcher ou de freiner certaines recherches fondamentales, McLaren (1999) identifie des domaines de recherche qu'elle qualifie de "Slow-go areas", où il s'avère que les connaissances et aptitudes engendrées par la recherche ne peuvent être appréhendées de façon constructive par la société ⁸⁵. Ce pourrait être le cas avec certains développements de la biologie de synthèse, comme l'ingénierie de génomes synthétiques.

Le présent avis a identifié plusieurs lignes d'action pour un développement éthique de la biologie de synthèse : explicitation des ruptures et des enjeux, développement de pratiques réflexives dans les organismes de recherche, mise en place raisonnée d'un régime de propriété intellectuelle, évaluation des risques et adaptation de ses dispositifs, etc. L'innovation responsable, au sens weberien du terme, nécessite que son rythme soit adapté à la prise en compte de chacun de ces aspects, pour s'opposer à une fuite en avant où les techniques "envahissent tout l'horizon des fins en se donnant à elles-mêmes leurs propres lois" (Latour, 2000) ⁸⁶.

⁸⁴ Voir les références en notes 52 et 70.

⁸⁵ "Slow-go areas include attempts to acquire knowledge which our society is not yet capable of handling constructively". McLaren A. (1999). The Ethical Dilemma: The Living World. In: European Science and Scientists between Freedom and Responsibility. Drendt P. et al. (eds.). European Commission, pp. 101-107.

⁸⁶ "(...) certaines techniques finissent par envahir tout l'horizon des fins en se donnant à elles-mêmes leurs propres lois, en devenant "auto-nomes" et non plus seulement automatiques". In: Latour B. (2000). La fin des moyens. *Réseaux*, 18(100), 39-58. doi:10.3406/reso.2000.2211.

5 ■ RECOMMANDATIONS

1 • Garder une attitude humble face à la complexité du vivant

La biologie de synthèse est présentée par certains chercheurs comme une démarche consacrant la domination de l'homme sur le vivant. Le temps serait venu non plus de domestiquer des êtres vivants dont on modifie les propriétés à la marge et dont la complexité continue d'imposer de l'imprévisibilité, mais de fabriquer du vivant artificiel conçu précisément pour être simple et prévisible, pour remplacer le vivant complexe et mieux servir aux fins de l'économie. Certains chercheurs prétendent ainsi "libérer les systèmes vivants artificiels des forces de l'évolution". Les chercheurs rencontrés à l'Inra ne partagent pas ce point de vue et il faut les encourager à contrebalancer ce discours qui n'est pas sans une arrogance contraire à la réalité de la recherche comme à l'humilité attendue du scientifique.

La biologie de synthèse met en scène une communauté d'un tout autre ordre, biologistes amateurs bénéficiant du libre accès à des données, matériels et services dans le domaine des technologies de l'ADN, ainsi qu'une compétition internationale de biologie de synthèse (iGEM) organisée à l'intention de jeunes étudiants. Cette situation accrédite l'idée d'une biologie devenue simple, ce qui est contraire à la réalité et ne devrait pas conduire à minimiser les défis scientifiques et techniques actuels. Il convient donc de donner à de telles initiatives leur juste place, sans cependant négliger la valeur qu'elles peuvent avoir sur le plan de la pédagogie et de l'intérêt du public pour la biologie de synthèse et pour la science en général. Bien que la question ne se pose guère en France aujourd'hui, les chercheurs et les organismes pourraient utilement s'intéresser à de tels mouvements, pour en retirer les bénéfices potentiels et contribuer à leur bonne compréhension.

Tout artificiels qu'ils soient, les organismes issus de la biologie de synthèse sont des organismes vivants, à l'égard desquels les chercheurs n'ont pas moins, mais plus de devoirs qu'ils n'en ont à l'égard du reste du vivant. Car, au soin et à l'attention qui sont dus au vivant en général, s'ajoute, envers les objets artificiels, une responsabilité supplémentaire, qui porte sur les conséquences de l'introduction de nouveaux êtres dans la communauté des vivants : ces responsabilités incombent à ceux qui les ont amenés à l'existence ou qui en ont la charge.

2 • Éclairer le champ et les ambitions de la biologie de synthèse

La biologie de synthèse est difficile à appréhender par les non spécialistes, dans ses pratiques comme dans ses visées. Technologie convergente, elle franchit les frontières habituelles des disciplines, introduit une diversité d'acteurs et de projets, à la croisée des sciences, de l'ingénierie et de l'économie.

Le chercheur doit donc veiller à expliquer ce qu'il fait, pourquoi et comment. Publier les résultats de ses recherches dans des revues scientifiques ne suffit pas, non seulement parce que seuls ses pairs sont à même d'utiliser ces informations, mais aussi parce que la présentation des résultats ne traite pas des retombées des recherches en termes socio-économiques, ni des avancées ou de nouvelles questions éthiques.

Cette responsabilité n'incombe pas qu'au chercheur individuel. Celui-ci participe d'une communauté de recherche, dont la vie elle-même s'inscrit dans le cadre formel d'une institution. La mise en perspective socio-économique et éthique d'une recherche nécessite dès lors un triple engagement : du chercheur dans la conscience de la portée socio-économique de son activité, de la communauté dans le décloisonnement volontaire des disciplines, de l'institution dans le partage formel des responsabilités et dans les liens qu'elle tisse avec le monde extérieur.

La biologie de synthèse se présente comme une ingénierie du vivant, visant la production de composants et systèmes biologiques dotés de fonctionnalités spécifiques. Les recherches menées à l'Inra l'illustrent bien, portant tantôt sur la production d'enzymes inédites, tantôt sur celle de génomes bactériens entiers. La biologie de synthèse est très médiatisée à travers son ambition de produire des cellules vivantes pilotées par des génomes synthétiques, mais il est important d'expliquer qu'elle couvre également des réalisations à un tout autre niveau de l'organisation biologique, celui de ses constituants moléculaires comme les enzymes. L'ingénierie des génomes n'est donc qu'un aspect de la nouvelle discipline, qui devrait être saisie dans sa diversité.

La biologie de synthèse est ambivalente, ce qui n'est pas un problème éthique en soi, mais nuit à sa compréhension. D'un côté, elle poursuit un objectif de connaissance des systèmes vivants en apportant à la biologie dite "des systèmes" des techniques de modélisation et de fabrication de réseaux génétiques. De l'autre, elle se met délibérément à distance des biosystèmes existant dans la nature pour concevoir *de novo* des machines moléculaires qui puissent échapper à la complexité des systèmes vivants naturels et à leur imprédictibilité. Visée de connaissance dans le premier cas, visée d'ingénierie dans le deuxième. Reconnaissance de la complexité du vivant et sa minimisation dans le même temps. Cette ambivalence complique la compréhension des motivations des recherches par des observateurs extérieurs. Les chercheurs doivent donc mieux expliquer ce qu'ils font.

3• Organiser les conditions d'une plus grande réflexivité

La biologie de synthèse résulte d'une convergence de technologies. Phénomène émergent, elle fait de la biologie une ingénierie qui nous dote de capacités nouvelles dans la conduite du monde vivant et jusqu'à l'invention de systèmes vivants artificiels. Cette montée en puissance technologique est le fondement d'une responsabilité nouvelle à l'égard de nous-mêmes, comme de notre environnement, lequel comprend désormais ces objets que nous "mettons au monde". Dans ce contexte, la recherche doit développer une réflexivité qui lui permette d'explorer *ex ante* les retombées de ses activités. Celles-ci ne concernent pas que la représentation du monde par la science, mais portent sur les liens que nous établissons avec lui, c'est-à-dire avec la nature, avec les sociétés humaines et avec les objets artificiels dont nous peuplons le monde. Ces retombées comprennent les risques, c'est-à-dire les conséquences néfastes prévisibles, mais ne se réduisent pas à ceux-ci.

Cette réflexivité n'est pas favorisée par le fonctionnement actuel de la recherche. Elle requiert une approche pluridisciplinaire élargie et surtout du temps, que la pression à la productivité scientifique ne laisse pas au chercheur. La pression exercée sur les chercheurs pour qu'ils publient leurs travaux rapidement dans les meilleures revues de leurs domaines, leur évaluation au moyen d'indicateurs bibliométriques conditionnant les ressources allouées et leur évolution de carrière, la gestion de la recherche par la rotation rapide des équipes et des projets, créent une accélération qui contrarie les capacités réflexives des chercheurs. À l'extrême, cette accélération semble désigner cette réflexivité comme contraire à la performance du chercheur. Le défi posé aux institutions de recherche est donc d'inventer une temporalité et se donner des moments qui puissent concilier excellence scientifique et conscience réflexive. L'une privée de l'autre, et c'est la recherche publique qui se trouve contrariée dans son projet d'intérêt général.

Outre cette nouvelle temporalité, l'engagement des organismes de recherche devrait permettre d'harmoniser les trois ressorts de la réflexivité que sont l'individu, la communauté et l'institution, par la reconnaissance des responsabilités à chaque niveau.

4• Évaluer et réduire les risques

Les chercheurs et leurs institutions doivent s'emparer de la question des risques, le plus tôt possible dans la conduite de leurs travaux, pas seulement pour sécuriser leurs protocoles de laboratoire et se protéger eux-mêmes, mais parce que la production de systèmes vivants synthétiques devrait intégrer la sécurité pour l'homme et l'environnement dans leur conception même. À la démarche "je fabrique, puis j'évalue l'innocuité", il faut préférer "je conçois un système sûr, puis je le fabrique". Les organismes vivants synthétiques permettent d'aller plus loin que les actuels organismes génétiquement modifiés à ce niveau, et c'est donc une opportunité à saisir du point de vue de la gestion du risque.

L'évaluation du risque pose des problèmes spécifiques, dans la mesure où la biologie de synthèse contrarie l'approche classique dite "comparative". Celle-ci analyse la sécurité de l'innovation apportée à la marge d'un système existant, en comparant le nouveau avec l'ancien auquel on reconnaît une sécurité d'usage (on sait comment l'utiliser à moindre risque, les risques étant jugés acceptables). Plus l'innovation s'écarte d'objets connus du point de vue des risques, plus la démarche comparative se complique pour, au final, perdre toute pertinence. La biologie de synthèse nécessite donc de reconsidérer les dispositifs d'évaluation des risques biotechnologiques. Les chercheurs du domaine doivent s'y impliquer, en particulier au niveau

européen et international où les normes seront élaborées. Toutefois, il n'est pas réaliste de croire que tous les risques puissent être identifiés et maîtrisés à la source, c'est-à-dire dès le processus de recherche. Dans le cas de la recherche finalisée, une attention particulière doit être prêtée à l'aval de la recherche, le chercheur ne pouvant pas se déresponsabiliser une fois l'innovation confiée à d'autres opérateurs de la chaîne. C'est aussi une responsabilité institutionnelle que d'organiser la gestion des risques de l'amont à l'aval, à travers toute la filière d'innovation et de valorisation.

L'institution doit donc veiller à ce que les chercheurs participent activement à la construction de cadres normatifs pour assurer à ces derniers un caractère opérationnel et surtout efficace en termes de protection de la santé humaine et de l'environnement.

Outre ce mandat au sein d'instances officielles, on reconnaît parfois au chercheur un rôle de "lanceur d'alerte" lorsque, sur son front de science, il en vient à prendre connaissance de risques ou de problèmes éthiques qui échappent autrement à la vigilance des institutions ou de la société. Si, comme l'a formulé le physicien et prix Nobel Joseph Rotblat, "lancer l'alerte devrait faire partie de l'ethos scientifique", il reste à en préciser les termes et les conditions. Est-on dans le droit ou dans le devoir ? Pour le chercheur, il s'agirait surtout d'être en mesure de lancer l'alerte, tout en bénéficiant d'une protection suffisante. Les droits du lanceur d'alerte identifient symétriquement des devoirs, qui sont la garantie de ces droits et s'imposent aux institutions et à la société dans son ensemble. En France, une loi récente (loi du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte) vise cette garantie, mais un organisme public de recherche devrait conforter cet ethos dans la vie de sa communauté d'acteurs, le traduire dans ses règles institutionnelles et dans les principes de son dialogue avec la société, en s'inspirant des meilleures pratiques européennes.

La biologie de synthèse met au jour des pratiques de fabrication de génomes et d'organismes synthétiques par des biologistes amateurs, en dehors de cadres institutionnels et d'entreprises. Ces pratiques posent la question des dispositifs de régulation et de surveillance qu'il convient de mettre en place en vue de prévenir d'éventuelles actions malveillantes. Les outils et constituants biologiques en libre accès pourraient par exemple être utilisés à des fins de bioterrorisme. Devant la complexité du domaine, les acteurs de la recherche publique ont un devoir d'alerte auprès des autorités. Une politique de gestion préventive de ces risques nécessite d'agir à trois niveaux : édicton de règles, enregistrement des activités, surveillance des individus et des opérateurs économiques. De délicats équilibres devront être trouvés entre respect de la vie privée et protection du citoyen. Si le problème est marginal au niveau international, et sans doute inexistant en France, il semble d'autant plus indiqué de réfléchir sans tarder aux politiques préventives adaptées.

5 • Définir un régime de propriété intellectuelle adapté

Le régime de propriété intellectuelle doit être adapté aux spécificités des innovations à protéger et aux objectifs stratégiques de la protection.

Pour ce qui est de la nature des innovations, la biologie de synthèse se situe à la croisée des biotechnologies et de la création de logiciels informatiques, qui font appel à des outils juridiques distincts, principalement le brevet et le droit d'auteur. Une attitude proactive des acteurs institutionnels est à encourager, afin d'identifier les modes de protection intellectuelle adaptés, existants ou à développer.

Pour ce qui est des objectifs stratégiques de la protection, la biologie de synthèse réactive le débat entre partage et appropriation du vivant, tout en formulant des questions originales relatives au statut juridique du vivant artificiel. Le présent avis a contribué à en préciser les termes. Il paraît important que les institutions définissent leurs objectifs stratégiques en matière de protection des technologies génériques et des applications dérivées en biologie de synthèse. Les freins à l'innovation qui résulteraient du brevetage de composants de base des inventions par des intérêts privés exclusifs devraient être évités. Une gestion proactive de cette question est recommandée et des mécanismes de création de biens publics existent dans le domaine de la biotechnologie, comme du logiciel, dont on pourrait s'inspirer.

QUESTION POSÉE PAR LES PRÉSIDENTS DE L'INRA ET DU CIRAD, LORS DE LA SÉANCE DU 16 MARS 2012

QUESTIONS ÉTHIQUES SOULEVÉES PAR L'ESSOR ET L'ÉVOLUTION DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE

Contexte général de la biologie de synthèse

Le Comité consultatif commun d'éthique achève sa réflexion sur les nanosciences et les nanotechnologies, pointant que les nanotechnologies annoncent l'avènement de "nano-systèmes complexes manufacturés", qui participent aux ambitions de la biologie de synthèse (BS).

La BS connaît un développement rapide en ce début de 21^e siècle. Sa définition la plus consensuelle ¹ est donnée par le Consortium Européen de Recherche SynBiology : "La BS est l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature et la réingénierie d'éléments biologiques existants; elle porte sur la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels". La BS met en œuvre des technologies variées qui comprennent la modélisation informatique, le séquençage d'ADN, la synthèse chimique ou biologique d'ADN et la microfluidique. Les quatre pistes principales identifiées en BS incluent la reproduction de la biologie naturelle par assemblage de molécules non naturelles, l'ingénierie cellulaire à l'échelle du génome (concept de génome minimal), la reconstitution de cellules vivantes à partir de composants de base (proto-cellules) et l'assemblage de briques réutilisables d'origine naturelle (biobriques). La BS est ainsi une "biologie d'interface" ² qui s'appuie sur une logique d'ingénierie et de rétro-ingénierie. Elle vise l'amélioration des connaissances et le développement de bioprocédés originaux adaptés aux besoins industriels, sa capacité d'innovation s'enrichissant des avancées dans l'étude des comportements dynamiques et spatiaux de réseaux d'interaction entre biomolécules et l'étude des enzymes jusqu'aux néo-enzymes.

La stratégie nationale de recherche et d'innovation a identifié la BS comme une priorité, en raison de son fort potentiel économique dans les domaines de la santé, de l'environnement, de l'énergie, de la chimie ou des matériaux, comme l'ont souligné plusieurs études pour le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Joly *et al.*, 2011 ; SNRI, 2011) ³.

Recherche agronomique et biologie de synthèse

Les domaines de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement sont concernés par le développement de la BS. Dans le cadre d'une étude prospective dont l'objectif était d'identifier et d'analyser les technologies émergentes pertinentes pour la recherche agronomique, Michel Caboche et Catherine Golstein ont estimé que la BS est l'une des 10 technologies du futur ⁴. L'Inra coordonne deux projets européens qui relèvent de la BS: BaSysBio (2006-2010) et BaSynthec (2010-2013) ⁵. Le démonstrateur pré-industriel Toulouse White Biotechnologies, l'Institut Carnot 3BCar, les projets Biotechnologies & Bioressources comportent également des travaux en BS. Actuellement, le Cirad n'a pas encore démarré de projets avec des approches de BS.

Le potentiel de recherche et d'innovation porté par la BS conduit de nombreuses instances à élaborer des études pour évaluer ses impacts et ses éventuels risques, afin de créer des conditions favorables à son optimisation, selon des modalités raisonnées de régulation, d'encadrement et de dialogue avec les porteurs d'enjeux et la société. Parmi les rapports publiés en 2012, nous citerons celui de l'OPECST ⁶ sur "Les enjeux de la biologie de synthèse" (2012), ainsi que celui réalisé par des groupes de la société civile ⁷, parmi lesquels le groupe ETC sur "Les principes à appliquer pour la surveillance de la biologie de synthèse". Le rapport de l'OPECST analyse également les rapprochements et divergences entre la Commission présidentielle américaine de bioéthique et le Groupe européen d'éthique, qui évoquent, respectivement, un principe de vigilance prudente ou de précaution.

¹ Selon le rapport de l'OPECST (2012) sur les enjeux de la biologie de synthèse (rapporteur : G. Fioraso).

² À l'interface des biosciences et du génie biologique.

³ P-B Joly, B. Laurent, C. Marris, D. Robinson (2011) Biologie de synthèse : condition d'un dialogue avec la société. Étude pour le MESR, 41 p. SNRI (2011), rapport du groupe de travail "biologie de synthèse" animé par F. Képès; Biologie de synthèse : développements, potentialités et défis, 23 p.

⁴ Caboche M., Golstein C. (2009). Les technologies du futur. Inra.

⁵ L'objectif majeur du projet BaSysBio est de comprendre et modéliser la régulation globale de la transcription des gènes chez les bactéries avec un champ d'application dans le domaine de l'infectiologie et de la santé. Par une approche de BS décrivant la régulation globale de la transcription chez les bactéries, BaSysBio a permis l'utilisation par la BS des caractéristiques fonctionnelles de ces microorganismes, actuellement mise en œuvre dans le projet BaSynthec. Celui-ci développe ainsi des modèles synthétiques pour la production de métabolites et de protéines d'intérêt par la bactérie *Bacillus subtilis*.

⁶ Voir référence 1.

⁷ http://www.vivagora.fr/images/stories/dwl/pdf/Principes_Biologie_synthese_DEF.pdf

QUESTIONS POSÉES AU COMITÉ D'ÉTHIQUE

La BS définit un champ en pleine émergence pour la recherche et l'ingénierie biologique. Il est essentiel d'évaluer son potentiel et son impact sur les recherches menées par l'Inra et le Cirad, afin d'identifier les enjeux et cibles scientifiques des deux instituts qui doivent s'appuyer sur de la BS. À ce titre, quels critères se donner et quels processus suivre pour choisir les domaines de recherche et d'applications en BS dans nos secteurs d'activités à l'Inra et au Cirad ?

La BS permet le développement de nouveaux outils et technologies. Parmi les pistes de recherche existantes, quelle réflexion éthique l'Inra et le Cirad pourront-ils mener pour choisir au mieux celles qui seront à privilégier ou non ? Dans ce contexte, la question du positionnement des deux instituts dans la création de systèmes artificiels auto-réplicatifs ou non se pose.

La BS ouvre des perspectives majeures en termes d'innovations. Quels critères appliquer pour choisir les innovations à développer dans les champs de l'Inra et du Cirad ? Quels partenariats et accords de collaboration avec les pays du Sud et les BRICS qui investiront dans ce domaine ? Sur quels critères fonder ces collaborations ? Il est également important de réfléchir aux relations avec le monde industriel. Faudrait-il privilégier les partenaires publics, y compris dans des opérations de regroupement d'équipes de recherche, et susciter des financements de l'État pour assurer la mise en place des connaissances fondamentales et, le cas échéant, la brevetabilité des inventions, ou développer d'emblée des partenariats avec les entreprises du secteur concurrentiel ?

Les risques potentiels de la BS, avérés ou non, sont au cœur des discussions. Le débat éthique doit donc porter aussi sur les modalités de régulation et d'encadrement des travaux en BS. À ce titre, quel traitement des questions de propriété intellectuelle, de justice et de partage ? Quels critères pour le passage d'un milieu confiné et d'une production à petite échelle dans le laboratoire à une échelle plus importante ? Comment garantir la sécurité environnementale ? Pour compléter, le comité est également questionné sur les modalités à mettre en place pour organiser un processus d'information, d'explication et de dialogue constructif destiné à une appropriation et une responsabilisation de tous (chercheurs, industriels, politiques, média, citoyens).

Pour finir, la BS permet la création de systèmes synthétiques, ce qui pose la question de la sacralité de la nature et par extension du vivant. La BS pourrait-elle transformer notre rapport à la nature ? Cette démarche de création de systèmes artificiels modifie-t-elle l'éthos de la recherche agronomique qui se fonde sur l'usage de ressources naturelles ?

CALENDRIER

L'Europe est en fort décalage par rapport aux USA quant aux investissements en recherche et innovation dans le domaine de la BS. Le rattrapage de ce retard est identifié comme une priorité.

Bien que les instituts déploient des forces en quantité encore limitée par rapport au potentiel de la BS, des projets de grande envergure se mettent en place, notamment à l'Inra. Il est essentiel que les chercheurs bénéficient d'un avis éthique sur leurs recherches, les innovations, les collaborations, ainsi que sur les dialogues à mener avec les partenaires privés et publics, ainsi que la société.

Il est souhaité que le Comité d'éthique apporte des éléments de réponse aux questions posées par l'Inra et le Cirad sur la BS courant 2013.

RÉSUMÉ DE L'AVIS SUR LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse désigne un nouveau champ de recherches en biologie que l'on peut définir comme "la conception rationnelle (*design*) et la construction de nouveaux composants, dispositifs et systèmes biologiques pourvus de fonctionnalités prédictibles et fiables qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie (*re-design*) de systèmes biologiques existant naturellement, à des fins de recherche fondamentale et d'applications", comme l'a rappelé un colloque (*Synbio workshop*; Paris, 2012) organisé sous l'égide du Haut Conseil des Biotechnologies.

La biologie de synthèse est une nouvelle façon d'étudier le vivant, à un moment où le réductionnisme de la biologie moléculaire rencontre ses limites pour en appréhender la nature. Comprendre le vivant, c'est comprendre ses propriétés d'homéostasie et de résilience, comment l'instable produit du stable, comment l'invariant à court terme peut produire de l'évolution à long terme. On peut résumer ainsi l'ambition de certains chercheurs: "si je suis capable, par une approche rationnelle ne confiant rien au hasard, d'assembler un système biologique artificiel présentant les propriétés attribuées au vivant, alors j'aurai compris le vivant". Deux démarches s'attachent à définir les réseaux moléculaires capables de produire les comportements fonctionnels du vivant: une approche dite "ascendante" (*bottom up*) de construction de systèmes vivants d'après des modèles algorithmiques et mathématiques, et une approche dite "descendante" (*top down*) de simplification progressive de systèmes cellulaires existants en vue de réduire leur complexité et d'y ajouter ensuite de nouvelles fonctionnalités. Selon la biologie des systèmes, discipline sœur de la biologie de synthèse, la question "qu'est-ce que le vivant?" est étudiée en considérant l'organisme vivant comme un système d'éléments interconnectés, à de multiples échelles, dont on doit cartographier les liens et étudier la dynamique. On assiste à une forme de dématérialisation de la biologie qui cherche à comprendre le phénomène vivant, en confiant à des équipes multidisciplinaires la tâche d'explorer les données acquises et de leur donner du sens, à travers un va-et-vient entre biologie de synthèse (qui construit des biosystèmes d'après des modèles mathématiques) et biologie des systèmes (qui étudie les propriétés des réseaux génétiques assemblés dans les biosystèmes synthétiques). En décrivant ses objets d'étude par la mise en équation de propriétés dynamiques des biosystèmes, par sa prétention à les modéliser et les prédire, la biologie acquiert les caractéristiques de l'ingénierie, mais devra aussi démontrer sa capacité à fabriquer des systèmes au comportement défini à l'avance.

La biologie de synthèse fait ainsi passer la biologie d'une science descriptive à une ingénierie et fait resurgir la question du naturel et de l'artificiel, de leur distinction ou de leur confusion. Dans le prolongement de la pensée cartésienne, les êtres artificiels sont naturels, et le vivant synthétique est vivant au même titre que les produits de l'évolution biologique, mais la différence réside dans l'intention qui est à l'origine de l'être artificiel et lui fixe ses fins. L'ambition de la biologie de synthèse, qui est de mettre les vivants artificialisés dans l'entière dépendance des humains, est-elle crédible et souhaitable? La biologie de synthèse simplifie l'objet vivant par la réduction de ses fonctions à celles immédiatement requises pour la réalisation d'un but, jusqu'à nier son histoire évolutive. Mais, on n'y arrive pas encore! On ne remplace pas l'histoire de millions d'années d'évolution en faisant tourner quelques programmes d'ordinateurs! L'idée serait alors de combiner l'approche darwinienne et celle de l'ingénieur, accélérant, par exemple, la production d'organismes porteurs de génomes synthétiques hautement adaptés à des milieux choisis.

La convergence de technologies clés (biologie, informatique, chimie...) a créé les conditions de l'émergence de technologies de rupture conduisant à de l'innovation aux finalités encore imprécises. Un tel contexte exige de la part du chercheur une grande transparence et une réflexivité critique afin d'expliquer la science qu'il est en train de faire: contribuer, avec humilité, à la production de connaissances nouvelles et d'innovations dont l'utilité devra être questionnée et partagée avec la société, plutôt que nourrir une vitrine de promesses et entretenir un imaginaire collectif.

Parce que les objets de la biologie de synthèse sont autant les morceaux d'ADN utilisés comme "biobriques" que les cartes des circuits génétiques assemblés et les logiciels modélisant leur fonctionnement, les questions en matière de propriété intellectuelle sont nouvelles, d'une part, en faisant appel à des modes de protection (le brevet et le droit d'auteur) qui s'excluent, créant une incertitude juridique nouvelle et, d'autre part, en mettant

en tension le partage des connaissances et des outils, plébiscité par le monde de la recherche, et la privatisation de l'innovation par les entreprises.

L'incertitude prévaut aussi en matière d'analyse des risques, du fait du caractère inédit de certains produits de la biologie de synthèse, et donc des dangers qui leur seraient associés, mais aussi de la validité des approches actuelles pour en évaluer les risques. Exploiter le potentiel de la biologie de synthèse pour développer une "ingénierie de la sécurité sanitaire et environnementale" contribuera ainsi à l'émergence d'une innovation responsable dont le rythme de production soit adapté à la prise en compte de chacun des aspects évoqués précédemment.

RECOMMANDATIONS (AUX CHERCHEURS ET AUX DIRECTIONS DES ÉTABLISSEMENTS)

1• Garder une attitude humble face à la complexité du vivant

La vision de la biologie de synthèse, présentée comme une démarche pour fabriquer du vivant artificiel, simple et prévisible, devant mieux servir aux fins de l'économie, est à l'opposé de celle qui devrait être aujourd'hui encouragée, notamment parce que le vivant est complexe et qu'une attitude humble est requise à son égard. Les organismes artificiels, et néanmoins vivants, issus de la biologie de synthèse appellent une responsabilité supplémentaire des chercheurs qui prennent en charge les conséquences de l'introduction de nouveaux êtres dans la communauté des vivants.

2• Éclairer le champ et les ambitions de la biologie de synthèse

La biologie de synthèse est ambivalente. Elle poursuit d'une part, un objectif de connaissance des systèmes vivants et, d'autre part, dans une démarche d'ingénierie, elle conçoit de novo des machines moléculaires qui puissent échapper à la complexité du vivant. Cette dualité complique la compréhension des motivations des recherches et le chercheur veillera à expliquer ce qu'il fait, pourquoi et comment.

3• Organiser les conditions d'une plus grande réflexivité

La biologie de synthèse nous dote de capacités nouvelles dans la conduite du monde vivant et jusqu'à l'invention de systèmes vivants artificiels. Cette montée en puissance technologique est le fondement d'une responsabilité nouvelle à l'égard de nous-mêmes, comme de notre environnement. Dans ce contexte, doit se développer une réflexivité à l'échelle individuelle, de l'équipe de recherche et de l'institution, afin d'explorer *ex ante* les conséquences de l'action, ce qui constitue aussi un défi : inventer une temporalité et se donner des moments pour concilier excellence scientifique et conscience réflexive face aux pressions croissantes qui s'exercent sur la recherche.

4• Évaluer et réduire les risques

L'évaluation des risques doit être envisagée, par les chercheurs et leur institution, le plus tôt possible dans la conduite des travaux. Cependant, cela pose des problèmes spécifiques et oblige à reconsidérer les dispositifs actuels d'évaluation des risques biotechnologiques. Il n'est pas réaliste de croire que tous les risques puissent être identifiés et maîtrisés à la source. Une attention particulière doit être prêtée à l'aval de la recherche, dans le cas de la recherche finalisée. Une implication des chercheurs dans les instances européennes ou internationales où les normes sont élaborées est encouragée, tout autant que la reconnaissance d'un "statut" de lanceur d'alerte auprès des autorités. La politique de gestion préventive des risques liés à l'utilisation malveillante, voire bioterroriste, de la biologie de synthèse nécessite d'agir à trois niveaux : édicton de règles, enregistrement des activités, surveillance des opérateurs, dans le respect des libertés.

5• Définir un régime de propriété intellectuelle adapté

Il paraît important que les établissements définissent leurs objectifs stratégiques en matière de protection des technologies génériques et des applications dérivées, car la biologie de synthèse réactive le débat entre partage et appropriation du vivant, tout en formulant des questions originales relatives au statut juridique du vivant artificiel. La biologie de synthèse se situe à la croisée des biotechnologies et de la création de logiciels informatiques qui font appel à des outils juridiques de protection distincts, dont on pourrait s'inspirer. En revanche, les freins à l'innovation qui résulteraient du brevetage de composants de base des inventions par des intérêts privés devraient être évités.



Institut National de la Recherche Agronomique (Inra)
147, rue de l'Université 75338 Paris Cedex 07

http://www.inra.fr/l_institut/organisation/l_ethique



Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (Cirad)
42, rue Scheffer 75116 Paris

<http://www.cirad.fr/qui-sommes-nous/le-cirad-en-bref/notre-organisation/comite-consultatif-commun-d-ethique>