

**ATELIER 2011  
PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE**

**ENJEUX ETHIQUES DE LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE**

La plateforme "Génétique et société" de la génopole Toulouse Midi-Pyrénées organise des ateliers de réflexion éthique destinés à la communauté scientifique, mais ouverts au-delà aux personnes intéressées. Ces ateliers se déroulent en 3 volets, chacun d'une après-midi, autour de quelques intervenants, sur les divers aspects d'un thème choisi.

## PRESENTATION DE L'ATELIER 2011

### Enjeux éthiques de la biologie synthétique

La biologie synthétique fait l'objet de "une" dans des journaux scientifiques<sup>1</sup>! Ceci est repris dans la presse avec des titres accrocheurs sur la création de la vie ; on s'interroge : de quoi s'agit-il ? Est-ce que générer des êtres biologiques qui n'existent pas dans la nature ou caractériser le minimum nécessaire pour que la vie existe est un enjeu important ? Quel rapport entre la chimie de synthèse et la biologie de synthèse ? S'agit-il de science nouvelle, d'ingénierie nouvelle, d'un saut philosophique autant que technologique? S'agit-il d'OGM ou d'autre chose ? Est-ce une vraie révolution ou une nouvelle façon de désigner quelque chose qui existe déjà ? Qui est concerné, qui fait de la biologie synthétique et que peut-on en attendre ou en craindre?

L'atelier 2011 de la Plateforme sociétale de Genotoul propose d'entrer dans les débats sur la biologie synthétique<sup>2</sup> en se penchant dans un premier volet sur les définitions de la biologie synthétique et la caractérisation des enjeux éthiques qui s'y attachent, dans un deuxième volet sur ses enjeux sociaux et économiques et dans un troisième volet sur les enjeux philosophiques et de communication autour de la biologie synthétique.

[1] Le journal *Science* a publié, jeudi 20 mai 2010, un article d'une équipe de recherche, emmenée par Craig Venter, revendiquant la création de la première cellule dotée d'un ADN entièrement réalisé par ordinateur. Pour Venter, cela représente « *une étape importante scientifiquement et philosophiquement* ». [blog.mondediplo.net/2010-05-21-La-boite-de-Pandore-de-la-biologie-synthetique](http://blog.mondediplo.net/2010-05-21-La-boite-de-Pandore-de-la-biologie-synthetique)

[2] En 2009, l'association VivAgora (dissoute en octobre 2013) a initié un premier cycle de débats publics intitulé « **Ingénierie du vivant 2.0 : La biologie synthétique en question** », avec la Cité des sciences et de l'industrie et l'Institut de recherche sur l'innovation (IRI) du Centre Pompidou.

## **Volet 1 : « Définitions et usages de la biologie synthétique : enjeux éthiques »**

### **PRESENTATION**

Bien définir le champ de la biologie synthétique alors même qu'il n'en existe pas une définition unique et faisant l'objet d'un consensus au niveau international est un exercice important pour éclairer les contours de la réflexion de ce premier volet de l'atelier. La complexité d'un champ peut être révélatrice des enjeux. Et que dire des usages multiples, déjà réels ou seulement imaginés, de cette biologie, du contexte de la recherche fondamentale aux enjeux industriels ou à la biologie dite « de garage », chacun pouvant rassembler des informations utiles pour développer individuellement certains aspects de la biologie synthétique. Dessiner ce paysage scientifique et technique aujourd'hui et analyser comment un groupe d'éthique au niveau européen saisi sur ce domaine est important ; la façon dont il a identifié et caractérisé les questions qui lui ont paru d'intérêt majeur permettra de lancer la réflexion et le débat et de positionner le débat public et le rôle des scientifiques parmi toutes les parties prenantes.

## PROGRAMME

- 13h45 *Accueil des participants et remise des documents*
- 14h00 **Présentation** de l'atelier et du volet 1 par Emmanuelle RIAL-SEBBAG
- 14h10 **Tour de table**
- 14h30 **Intervention de Dorothee BENOIT-BROWAEYS**, journaliste scientifique, spécialiste des enjeux sociaux des développements scientifiques dans le domaine du vivant, déléguée générale de VivAgora, Paris
- Biologie synthétique : diversité des approches et leurs conséquences en matière de rapport au vivant***
- 14h45 Discussion
- 14h55 **Intervention de Anne CAMBON-THOMSEN**, médecin, généticienne, directrice de recherche, INSERM U 1027, membre du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE), responsable de la plateforme « Génétique et Société », Toulouse
- Un avis du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies sur la biologie synthétique : quels enjeux, quels débats et quel impact ?***
- 15h10 Discussion
- 15h20 **Identification des questions à débattre en petits groupes**
- 15h50 *Pause et formation des groupes*
- 16h05 **Ateliers de réflexion en petits groupes**
- 17h05 Synthèse par ateliers
- 17h35 **Synthèse en commun** animée par Emmanuelle RIAL-SEBBAG

## SYNTHESE

Dans une première présentation, Dorothee Benoit Browaeys, s'est essayée à tracer le paysage de la biologie synthétique.

Après avoir proposé quelques éléments de définition et un rapide historique à travers une présentation sommaire des pionniers du domaine, elle s'est attachée à décrire les principales démarches et leur rapport au vivant, ainsi que le changement de culture auquel on assiste. Elle s'est ensuite intéressée aux questions économiques, aux risques sanitaires et environnementaux auxquels nous pourrions être soumis et enfin, aux tensions éthiques générées par cette (r)évolution de la biologie ; un tour plutôt complet de ce sujet assez difficile qu'est la biologie de synthèse.

Ce champ complexe fait partie des technologies convergentes, nano-bio-info-cognosciences, au sens de la fabrique du vivant et de l'utilisation de briques de la matière à l'échelle nanométrique (la molécule d'ADN a un diamètre de 2 nm). Bernadette Bensaude-Vincent, philosophe et historienne de la chimie, y voit des parallèles importants du point de vue historique avec la chimie de synthèse en son temps (focalisation sur la chimie de synthèse au XIX<sup>e</sup> siècle, synergies entre analyse et synthèse, vision de l'émergence de la sérendipité). Dorothee Benoit-Browaeys évoque à ce sujet l'ouvrage qu'elles ont toutes deux coécrit et qui doit paraître dans le courant de l'année « *Fabriquer la vie. Où va la biologie de synthèse?*, Seuil, Science Ouverte, 2011 »).

Mais de quoi est-il précisément question quand on parle de biologie de synthèse ? Et quels en sont les projets, réalités et finalités ?

Dans l'espace public, la biologie de synthèse est vue comme le fait de fabriquer des organismes vivants sur mesure (avec l'idée sous-jacente d'un design des génomes notamment) et/ou de les piloter. On se situe au-delà de la technologie des OGM ; il ne s'agit pas seulement de transférer une information dans un génome mais d'atteindre une quasi-cybernétique, un pilotage des organismes vivants, *via* la prise en main totale du patrimoine héréditaire c'est-à-dire de la dimension programmatique du vivant.

La notion de biologie de synthèse recouvre également la volonté de sortir du bricolage de l'évolution et sur un plan plus fondamental, celle d'essayer de comprendre la vie. On cite souvent à cet égard un aphorisme célèbre de Richard Feynman, considéré comme le mentor des nanotechnologies : « Je ne comprends pas ce que je ne peux pas créer » (« *What I cannot create I do not understand* »).

Mais, selon Dorothee Benoit-Browaeys, on sera davantage dans l'idée de comprendre des artefacts que de la biologie naturelle. L'occasion lui est donnée de faire remarquer que même si le syntagme 'biologie naturelle' paraît étrange, on va

être désormais amené à « rajouter des termes » afin de pouvoir distinguer le projet intentionnel humain et la nature.

La biologie de synthèse est aussi considérée comme un moyen de générer de la diversité (GoD comme *Generator of Diversity*) pour inventer des solutions, en termes de production d'énergie ou de médicaments par exemple.

Dorothee Benoit-Browaeyns a poursuivi en indiquant que nous nous situons dans un moment historique parce qu'il était désormais possible de faire converger les champs de l'informatique et de la biologie, qui avaient tous deux atteint une certaine maturité. On peut en effet, avec des moyens rapides et peu onéreux, fabriquer des gènes et des éléments électroniques, et mettre ces supports codés de l'ADN et de l'informatique en correspondance.

La conférencière a alors procédé à un petit saut en arrière pour évoquer les pionniers de cette discipline 'à la frontière entre biologie moléculaire et informatique'.

Oncite régulièrement les expériences assez fascinantes de Stéphane Leduc, qui en 1912, pensait être parvenu à imiter la vie, par des processus physico-chimiques ayant engendré des formes complexes, évoquant celles trouvées dans le monde vivant.

A l'aube des années 80, Wacław Szybalski a clairement anticipé l'émergence de la biologie de synthèse, considérant que l'accès aux éléments de contrôle des gènes permettra de construire de nouvelles configurations génétiques, à la manière des constructions Lego®, et que ce sera un champ d'expansion illimité pour fabriquer des circuits mieux contrôlés. Le terme de « circuit » revêt ici une certaine importance car c'est également à cette époque que l'on parle de circuits dans l'électronique, note Dorothee Benoit-Browaeyns.

Les premiers travaux montrant la possibilité de fabriquer et de piloter des morceaux de génome datent de 2000 et l'on s'accorde pour dire que c'est à ce moment-là que s'est opérée la véritable naissance de la biologie de synthèse. Cela a ouvert la voie à la fabrication des premiers génomes des virus de la poliomyélite (2002) et de la grippe espagnole (2005). A la fin de la décennie, Craig Venter, bien connu dans le domaine du séquençage humain, a l'idée du génome minimal (2008), puis revendique la fabrication de la première bactérie au génome 100% synthétique (2010).

S'appuyant sur un article de Maureen O'Malley, qui a explicité et classifié les diverses démarches regroupées sous la bannière de la biologie synthétique (2007), Dorothee Benoit-Browaeyns a ensuite présenté les trois principales. Elles se basent chacune sur une spécificité du vivant : la dimension de compartiment et d'organisation du vivant (rapport à la matière), la dimension d'information portée par l'ADN (rapport à l'information) et la dimension d'un génome soumis à l'évolution, donc en interaction (rapport au temps). De ce fait, elles sont assez différentes.

- La première consiste à initier la fabrication d'un compartiment ou container auto-organisé. Par exemple, Jack W. Szostak cherche à mettre en évidence la

possibilité d'auto-organisation des molécules capables de former des compartiments qui se referment sur eux-mêmes.

- Dans la seconde approche, dite des briques du vivant ou biobriques/biobricks, il s'agit d'assembler des modules métaboliques (les briques) auxquels on ajoute des fonctions pour produire biocarburants, hydrogène et médicaments ou détruire des hydrocarbures... Un exemple fréquemment cité est le travail de Jay Keasling qui fait produire de l'artémisinine, un anti-paludéen issu de l'armoïse, à la levure.

- La dernière démarche « génome et programmation » cherche à synthétiser des virus (comme ceux de la poliomyélite et de la grippe espagnole), à trouver le génome minimal (Craig Venter), synthétiser des génomes qui, soumis à l'évolution, généreront de la diversité (GoD) dans le but de faire émerger des fonctions nouvelles (Miroslav Radman) ou encore inventer de nouveaux codes pour faire diverger l'évolution. Des chercheurs considèrent en effet que l'on peut fabriquer des acides nucléiques avec de nouveaux éléments et donc avoir un support d'information totalement différent de celui des organismes existants, avec davantage de sécurité puisque le croisement ne sera pas possible.

Dorothee Benoit-Browaëys poursuit son exposé par une description de la culture entourant la biologie de synthèse.

L'état d'esprit dans lequel elle se développe est plutôt ludique et léger. Le grand concours international de biologie de synthèse, iGEM (*international Genetically Engineered Machine*), organisé par le prestigieux MIT de Boston chaque année, en est une illustration. Cette manifestation très festive réunit environ 2000 étudiants venus de toute la planète (une soixantaine de pays y sont représentés) pour faire de la cuisine moléculaire, chacun y présentant sa recette ; des constructions génétiques sont mises en commun avec la fondation des biobricks ; les compétiteurs portent des T-shirts aux couleurs de leur équipe, à la manière des sportifs...

La biologie de synthèse se caractérise aussi par une grande interdisciplinarité ; elle est pratiquée par des équipes formées de personnes venant de l'informatique, de la physique, de la biologie bien sûr, de la chimie, des sciences de l'ingénieur, des mathématiques et des sciences humaines et sociales (SHS), qu'on appelle d'ailleurs « *SHS embedded* » (SHS intégrées). Et l'irruption de la démarche d'ingénieur dans le monde vivant modifie la façon de faire de la biologie et imprime par là même, un changement de culture assez radical, à l'origine de conflits de représentation.

Concernant l'économie de la biologie de synthèse, Dorothee Benoit-Browaëys a montré que les acteurs étaient plutôt situés dans l'hémisphère nord. S'agissant du secteur privé, deux types d'entreprises coexistent : les *Gene Foundries*, qui produisent des séquences stratégiques et les *BioSynTechs*, qui fabriquent des organismes qui produiront des molécules, médicaments ou carburants. On assiste à une redistribution des cartes entre les secteurs des biotechnologies, de l'énergie et de la pétrochimie qui investissent dans ce nouveau domaine. Le monde de l'informatique, qui est derrière ce mouvement, y investit également. Le secteur

public n'est pas en reste ; aux Etats-Unis, le département à l'énergie ou à la défense ont déjà énormément investi dans la biologie de synthèse ainsi que le NIH ; en Europe, le projet du 6<sup>e</sup> PCRD a signifié un intérêt pour le domaine (avec 25 millions d'euros d'investissements).

Globalement, 85% du financement de la biologie de synthèse est d'origine américaine et 70% des publications, qui sont le signe des investissements des pouvoirs publics au moins, sont dues à des équipes américaines. L'Europe apporte quant à elle 25 % du financement puis suivent Israël (3%), le Japon (3%), la Chine (2%), le Canada (2%) et l'Australie (2%).

Les intérêts des industriels se portent principalement sur la production de carburants, d'hydrogène, d'éthanol, d'artémisinine et de fibres de type nylon qui concentrent la majeure partie des investissements de grandes firmes.

Dans la suite de son exposé Dorothee Benoit-Browaeyls a évoqué la problématique de la sécurité. Dès lors que l'on a affaire à ce type de projets, consistant à assembler des séquences d'ADN, copier des éléments existants ou inventer des constructions à partir du vivant, cette question des risques se pose en effet. Et elle est d'autant plus épineuse qu'il n'est pas évident de prédire les comportements des organismes construits. Il a d'ailleurs été anticipé lors d'une étude préliminaire, que les difficultés pour décrire les possibilités de croisement, d'amplification et de diffusion de gènes allaient être bien plus importantes que celles rencontrées concernant les OGM.

Le groupe ETC, bien connu pour ses actions contre les OGM, a lancé une pétition qui a été signée par 38 autres associations pour dire qu'il apparaissait inacceptable que de tels projets soient régulés par les scientifiques eux-mêmes. Il est important que la société puisse avoir voix au chapitre ; il faut donc que les projets soient portés à la connaissance des citoyens pour qu'ils puissent se positionner, donner leur avis sur ce qui est acceptable et ce qui ne l'est pas. Ceci parce qu'il y a des enjeux de sécurité sanitaire et environnementale. Quelle est la possibilité d'échappement dans l'environnement de micro-organismes construits dans les laboratoires ? Et celle de bioerreurs ou de bioterreurs ? Existe-t-il des possibilités pertinentes et efficaces de confinement chimique ou alimentaire comme certains l'ont dit ? Quels sont les moyens de limiter la commercialisation de séquences particulièrement virulentes ? Quelle est la surveillance au niveau international pour éviter les attaques larvées ? On est bien embarrassé pour maîtriser ce type de situation parce que d'un point de vue fondamental, on ne sait pas quantifier le degré de virulence, qui n'est pas quelque chose de génétiquement déterminé. Autrement dit, on ne peut pas faire de corrélation stricte entre une séquence et le fait que cela confère une propriété de virulence.

Les démarches assez libres des *biohackers* inquiètent aussi. Ceux-ci, prenant quelque peu exemple sur les gens des logiciels libres, pensent qu'ils peuvent contribuer à fabriquer des constructions maîtrisées au service de la population. Certains qualifient cela de « biologie de garage ». Ils forment la communauté du « *Do It Yourself Biology* » qui existe au plan international.

S'appuyant sur les nombreuses interviews qu'elle a réalisées, Dorothée Benoit-Browaeyns a indiqué que la menace la plus grande résidait plutôt dans les programmes nationaux de guerre bactériologique, qui pourraient ranimer des germes redoutables.

A ce stade de son exposé, Dorothée Benoit-Browaeyns est revenue sur les enjeux économiques avec la question de l'appropriation du vivant : open source ou brevets ? Il paraîtrait que l'idée de mettre à disposition les séquences dans l'espace commun avec la grande compétition internationale du MIT, qui permet de stabiliser des standards et facilite les échanges entre laboratoires, ne limite pas les démarches de brevets. Selon la conférencière, il faudra veiller à ne pas se laisser impressionner par l'idée de l'accès libre car il est probable que cela ne concerne que des éléments secondaires. Les nombreux chercheurs du domaine qu'elle a interrogés, disent d'ailleurs ne pas utiliser cette base. Parmi les brevets établis dans ce domaine, la journaliste a cité deux situations critiques : la licence exclusive du génome réduit d'*E. Coli* pour la firme **Scarab Genomics** et la privatisation du génome de *Mycoplasma laboratorium* par **Synthetic Genomics** (de Craig Venter). Ces firmes ont été épinglées par ETC Group qui a publié les deux rapports suivants : « Ingénierie génétique extrême : une introduction à la biologie synthétique » et « *Commodifying Nature's LastStraw? Extreme Genetic Engineering and the Post-Petroleum Sugar Economy* ».

Dorothée Benoit-Browaeyns a terminé sa présentation par la description de quelques points de tension éthique.

Premièrement, avec l'irruption de la démarche d'ingénieur dans le monde vivant, on assiste à un clash des cultures et des représentations. Les repères culturels de l'ingénieur que sont notamment l'esprit cahier des charges, la prévisibilité, le contrôle, le design, l'optimisation (avec l'idée sous-jacente de faire mieux que ce qu'a fait l'évolution) s'accordent assez mal avec les visions des biologistes habitués à composer avec l'instabilité, les incertitudes et le temps. De même, avec le monde du vivant, où l'aléatoire est présent, où l'interaction est un facteur clé et où le cloisonnement des organismes n'existe pas.

Ensuite, dès lors que la biologie synthétique considère les organismes vivants comme des machines, faites de modules et programmées par les génomes, elle est confrontée à au moins quatre dilemmes épistémiques et tensions éthiques :

- Faire du vivant stable : le projet de créer des machines vivantes (ou usines cellulaires) semble se heurter à l'impossibilité de compter sur la stabilité d'un organisme en remaniement permanent du fait des mutations et du vieillissement.

- Faire du vivant prévisible : si la modélisation permet de prévoir des taux de croissance, des flux de matière, des rendements, il est peu probable que l'on puisse aller jusqu'à une anticipation complète des comportements des organismes vivants créés. Comment peut-on, dans ce contexte, donner des garanties de sécurité ?

- Tendre vers un réductionnisme toujours plus important, au service du techno-marché : l'ingénierie du vivant suppose de créer des standards, des châssis interchangeables, des modules fonctionnels ou biobriques. Ces modèles peuvent-ils être pertinents face à la diversité d'organisation du vivant ? Car il est clair que la

logique du "techno-marché" valorise la production de dispositifs fiables, effectifs, prévisibles ; bref la démarche d'ingénieur est rentable.

- Explorer tous les possibles

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

- Que devient la relation que nous entretenons avec le vivant quand il est artefact, programmé par l'homme ?

- Que deviennent nos repères concernant les différences entre naturel et artificiel, vivant et inanimé ?

- Quels sont les ressorts de pouvoir qui donnent la primauté à l'information dans les représentations du vivant ? Peut-on corrélér cela à la vision dualiste qui donne de la valeur à l'esprit sur la matière, au masculin sur le féminin (préformationnisme), à l'information sur la structure ?

- Quelle maîtrise avons-nous de la propagation des « artefacts animés » que nous construisons ?

- Qui est responsable des produits construits, capables de se reproduire et d'évoluer ?

La présentation de Dorothee Benoit-Browaeyns a suscité des interrogations de la part de l'auditoire, qui concernaient essentiellement les risques.

Les types de risques dont vous faites état sont-ils différenciés en fonction des démarches scientifiques adoptées ? Je cherche à savoir si une démarche plus minoritaire que d'autres ne serait pas plus intéressante du point de vue de sa durabilité ? Même question concernant les brevetabilités possibles selon les démarches scientifiques ? Enfin, ce qui est étonnant dans le cas de la biologie synthétique, c'est qu'il n'y a pas de débat public comme il y a eu sur les OGM. La question serait de savoir pourquoi il existe un tel décalage entre les 2 sujets ? Est-on capable d'évaluer les risques ?

Selon Dorothee Benoit Browaeyns, évidemment les risques sont à considérer selon les démarches mais pas seulement. Ce n'est pas la même chose de fabriquer le génome du virus de la grippe espagnole, que de construire quelque chose qui n'est pas un objet qu'on sait capable d'engendrer des épidémies. Les projets peuvent être distingués en fonction du matériau manipulé (quel gène ? quel organisme ?), mais c'est compliqué de déterminer ce qui serait trop dangereux car il n'y a pas de « séquence de la virulence ». Et puis certains éléments, tout à fait anodins isolément, pourraient produire des effets particuliers par leur assemblage et leur combinatoire.

Quand on parle de risques, la question du confinement est LA question et... LA solution. En effet, dès qu'on pose la question des risques, la réponse est : « tout va bien, il n'y a pas de problème, on confine ». On peut réaliser un confinement matériel, un confinement alimentaire en construisant l'organisme de manière à ce

qu'il soit dépendant d'une nourriture qu'il n'aurait plus dès qu'il serait en dehors de son container, un confinement chimique afin que l'organisme soit incapable de se croiser... Cette idée de faire des organismes totalement différents du vivant réglerait le problème des risques mais pas celui de la cohabitation car il faudrait partager l'énergie et la nourriture, précise la conférencière.

Pour ce qui est de l'évaluation, au sujet des OGM, la question concernait l'accès à la construction elle-même, c'est-à-dire aux amorces et au transgène, afin de pouvoir effectuer des vérifications. Mais avec la complexité des constructions issues de la biologie de synthèse puisqu'il s'agit d'incorporer dix, quarante gènes voire un génome entier, vous imaginez bien... En outre, le problème du secret industriel se pose... Donc même si dans le rapport de la Commission Obama sur la bioéthique, on indique qu'il faut faire une évaluation permanente, les points d'analyse vont être difficiles.

Concernant la question sur la durabilité, on peut imaginer des projets qui vont nous permettre d'éviter les gaz de schistes, de produire du carburant grâce à des cyanobactéries (comme essaye de le faire Craig Venter) qui consomment du CO<sub>2</sub> et dessalent l'eau de mer en plus de cela... Je pense qu'on peut attendre de technologies de pointe, le meilleur comme le pire, livre Dorothee Benoit Browaeys. Cette question est intéressante parce que c'est là que le débat public est important, pour la compréhension de ce qui se passe notamment afin de pouvoir hiérarchiser les risques ; c'est essentiel de pouvoir faire une gradation entre le meilleur et le pire.

\* \* \* \* \*

Lors d'une seconde présentation, Anne Cambon-Thomsen a décrit l'avis du groupe européen d'éthique sur la biologie de synthèse, auquel elle a participé, en contextualisant un certain nombre de points.

Elle a en premier lieu expliqué ce qu'était ce groupe et comment il fonctionnait.

Le Groupe Européen d'Ethique des Sciences et des Nouvelles Technologies (GEE) est une instance neutre, pluraliste, indépendante et pluridisciplinaire constituée de quinze personnes, toutes nommées par la Commission européenne, pour leurs expertise et qualités individuelles. Ce groupe a pour mission d'examiner les questions éthiques liées aux sciences et aux nouvelles technologies et sur la base de son travail, de soumettre des avis à la Commission européenne dans le cadre de l'élaboration de législations ou de la mise en place de politiques communautaires.

Les membres du GEE présentent un éventail de compétences assez large et différentes disciplines y sont représentées : la biologie et la génétique en particulier, la médecine, la pharmacologie, l'agronomie, les TIC, le droit, l'éthique, la philosophie, la théologie...

Pour chacun des avis qu'il doit délivrer, le GEE organise une table ronde publique, avant que l'avis ne soit adopté. Elle est ouverte à tous et diffusée en principe sur Internet en direct. Cependant comme pour toute consultation

publique, sont présents des groupes lobbyistes ou intéressés par la question principalement et on n'a pas forcément une représentation de la société européenne.

De 1991 à 2009, 25 avis ont été émis. L'avis sur les aspects éthiques de la biologie synthétique qui nous concerne aujourd'hui a été finalisé en novembre 2009.

Anne Cambon-Thomsen a ensuite décrit comment se préparait un avis et celui qui nous concerne en particulier.

Tout commence par une saisine par le président de la Commission qui dit : « le débat de la légitimité de cette ingénierie des formes nouvelles de vie s'est principalement focalisé sur les aspects de sécurité et un travail sur les enjeux éthiques, légaux et sociaux doit avoir lieu, c'est pourquoi je demande au groupe de travailler... ».

Des experts divers et variés, dont une liste figurera dans l'avis, sont alors auditionnés. Puis les services de la Commission concernés par le sujet viennent exposer leurs point de vue, attentes, éventuellement les régulations auxquelles ils sont en train de réfléchir... Les éléments issus de la table ronde susmentionnée et des discussions internes du GEE sont également pris en compte dans la préparation de l'avis.

Toute une partie de l'avis porte sur les définitions : les membres du GEE ont examiné de nombreuses définitions et sont arrivés à la conclusion qu'il n'y en avait pas une qui soit internationalement acceptée et que l'important était que ceux qui parlent de biologie de synthèse se comprennent entre eux, savent qu'ils parlent de la même chose. Mais la définition reste nécessaire, surtout si la recherche et ses applications doivent être réglementées. En droit, la notion de la qualification des objets est importante.

Le GEE a tout de même donné des orientations et considère que la notion de « biologie synthétique » recouvre au moins :

- la conception de cellules ou d'organismes minimaux (y compris de génomes minimaux);
- l'identification et l'utilisation de « parties » biologiques (la boîte à outils);
- la construction de systèmes biologiques partiellement ou intégralement artificiels.

Dans la phase suivante, le GEE fait le point sur les textes existants, en particulier concernant la législation européenne, pour voir ceux qui sont pertinents et ceux qui pourraient être utilisés après adaptation.

On retrouve notamment des directives concernant les OGM. La question de savoir si l'on est dans un continuum ou si l'on assiste à une rupture technologique se pose. Ainsi que la question de la limite entre organisme modifié et nouvel organisme. Et avec elles, revient la question de la définition. En effet, si l'on considère qu'un organisme obtenu par biologie de synthèse reste dans le cadre des OGM, la législation en place s'appliquera. En revanche, si l'on sort du domaine des

OGM, il s'agit de se demander s'il suffit de compléter la législation existante ou s'il est nécessaire de générer de nouveaux textes.

Mais au-delà de la réglementation, la biologie synthétique doit être appréhendée sous l'angle de l'éthique, principalement en raison de ses applications potentielles dans les domaines de la biomédecine, des biomédicaments, de l'industrie chimique, de l'environnement et de l'énergie, de la production de matériaux intelligents et de biomatériaux, qui donnent lieu à des préoccupations spécifiques notamment, mais pas exclusivement, du point de vue de la sécurité et de la sûreté. Le débat porte sur des aspects juridiques et de propriété intellectuelle, de gouvernance, de dialogue entre la science et la société et de discussions philosophiques sur le vivant.

La réflexion du GEE se base sur un certain nombre de principes éthiques, avec en premier lieu le respect de la dignité humaine, puis les principes de sécurité, de durabilité, de justice, de précaution, de liberté de la recherche et de proportionnalité.

Après ces explications, Anne Cambon-Thomsen a présenté et commenté les 26 recommandations issues de la réflexion du GEE. Elles s'adressent à la Commission européenne qui doit mettre en place des mécanismes pour les appliquer.

#### Recommandation « sécurité »

*→ Que toute utilisation de la biologie synthétique soit subordonnée aux questions spécifiques de sécurité définies dans le présent avis.*

*- étude sur les procédures actuelles d'évaluation des risques au sein de l'UE*

*- déceler les lacunes*

*- indiquer le mécanisme permettant de combler les lacunes*

*→ Que la procédure d'évaluation des risques ainsi déterminée soit ensuite mise en oeuvre par les autorités compétentes au sein de l'UE et par les autorités nationales*

*→ Que le financement de la recherche en biologie synthétique et la commercialisation de produits issus de la biologie synthétique dans l'UE soient subordonnés à ces conditions*

Il s'agit de regarder de quoi on est équipé, ce qu'on sait faire et où sont les manques. Anne Cambon-Thomsen fait remarquer que la recommandation n°1 d'éthique porte sur la sécurité.

Les considérations environnementales font l'objet des recommandations suivantes.

Recommandations 2, 3, 4

- *Que la Commission lance un débat international avec les parties concernées*
- *Que la Commission prépare un code de conduite pour la recherche sur les microorganismes synthétiques.*
- *Que préalablement à la dissémination dans l'environnement d'un organisme fabriqué ou modifié par l'intermédiaire de la biologie synthétique, des études d'évaluation d'impact à long terme soient réalisées (et prises en compte dans décision)*

Une des caractéristiques de cet avis, est que le GEE invite la Commission à prendre des initiatives non seulement vis-à-vis de la scène compétente qu'est l'institution européenne mais aussi vis-à-vis de la scène internationale.

Recommandations 5 et 6

- *Que l'utilisation de la biologie synthétique en tant que source d'énergie de substitution pour les États membres de l'UE soit complémentaire au plan d'action de l'UE en matière d'énergie renouvelable,*
- *Que les autorités compétentes suivent de manière appropriée les procédures d'autorisation de la production de matériaux et de produits chimiques dérivés de la biologie synthétique en prenant en considération*
  - a) les facteurs d'évaluation des risques,*
  - b) la sécurité des travailleurs exposés aux agents chimiques provenant de la biologie synthétique*
  - c) la protection de l'environnement.*

La recommandation n°5 signifie à la Commission européenne d'inclure les applications potentielles de la biologie synthétique dans le domaine de l'énergie dans le plan d'action de l'Union européenne concernant les énergies renouvelables.

Il est à nouveau question des risques dans la recommandation n°6.

#### Recommandations 7 et 8

→ *La protection des droits des consommateurs est un élément crucial à prendre en considération et l'étiquetage de produits spécifiques issus de la biologie synthétique, tels les cosmétiques et les textiles, devrait être exploré*

→ *Que, outre l'application de cadres scientifiques et juridiques, des considérations éthiques spécifiques soient également prises en compte par les autorités compétentes (telles que l'EMA) lorsque paraîtront des médicaments et des produits médicaux résultant de protocoles fondés sur la biologie synthétique*

La recommandation n°7 indique qu'il faut informer les consommateurs pour qu'ils puissent choisir. Anne Cambon-Thomsen précise qu'avant d'aboutir à des phrases de ce type, il y a des affrontements importants. Il en résulte des tournures édulcorées ; on ne dit pas qu'il doit y avoir un étiquetage mais on suggère que cela pourrait être une solution. Il faut apprendre à lire au travers des formulations et imaginer les dissensions...

Une autre caractéristique de cet avis est qu'il demande (recommandation n°8) que les considérations éthiques soient prises en compte par les institutions qui prennent les décisions.

Concernant les aspects de biosécurité, on rejoint ce qui a été décrit par Dorothee Benoit-Browaey. Les craintes concernent le bioterrorisme et les risques potentiels de la « biologie de garage ». Sur quoi faut-il plus se concentrer ? Faut-il faire plus attention au bioterrorisme à l'échelle des individus ou à la fabrication d'armes biologiques à l'initiative d'Etats ?

#### Recommandations 9 et 10

→ *Intégrer des dispositions sur la limitation ou l'interdiction de la recherche en biologie synthétique dans la convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction.*

→ *Définir un cadre éthique et de sécurité complet en matière de biologie synthétique*

La recommandation n°9 propose au Parlement d'inclure ce qui émanerait de la recherche en biologie synthétique dans un texte existant.

Recommandations 11 et 12

*Que la Commission européenne*

- 1) garantisse que les bases de données sont accessibles à tous leurs utilisateurs;*
- 2) fournisse aux entreprises les systèmes juridiques leur permettant de faire rapport aux autorités compétentes*
- 3) détermine la chaîne des responsabilités pour l'intégration de séquences particulières dans la (les) base(s) de données et leur identification comme potentiellement nocives*

Le GEE recommande que la Commission garantisse que les bases de données soient accessibles à tous les utilisateurs. C'est à dire qu'il s'agit d'éviter qu'il y ait des accès pour certains et pas pour d'autres, que les accès ne soient que pour ceux qui veulent faire de la biologie synthétique par exemple.

A propos du 2<sup>ème</sup> point, il est demandé à la Commission de mettre en place un tel système en fait.

Recommandations 13, 14 et 15

- Proposer un solide cadre de gouvernance pour la biologie synthétique et de le mettre en place au niveau de l'UE*
- Les communautés scientifiques concernées devraient être encouragées à établir des lignes directrices éthiques*
- Que l'UE soulève la question de la gouvernance de la biologie synthétique au sein de forums mondiaux consacrés à ce sujet*

La recommandation n°13, indique que le cadre existant ne suffit pas et qu'il y a lieu d'organiser quelque chose au niveau européen.

La recommandation suivante est franchement un appel aux communautés scientifiques du domaine, qui doivent se considérer comme des acteurs importants et s'impliquer.

Cette troisième recommandation sur la gouvernance de la biologie synthétique est comme il a été dit précédemment (recommandation n°2 et commentaire correspondant), un encouragement à la prise d'initiatives de l'Union Européenne au niveau international.

#### Recommandations 16 et 17

*→ Que soient lancés des débats sur les façons les plus appropriées de garantir l'accès du public aux résultats de la biologie synthétique*

*→ Que l'Office européen des brevets et aux offices des brevets des différents États membres de tenir compte de l'article 7 de la directive sur les brevets et de rapporter les questions éthiques controversées d'ordre général au GEE afin que celui-ci les examine. Ce point est particulièrement important lorsqu'il s'agit de définir une classe d'inventions qui ne devrait pas être directement exploitée commercialement.*

Concernant la recommandation n°16, dès que l'on parle de quelque chose de nouveau (c'est par exemple le cas pour les médicaments innovants), la question de l'accès aux résultats et aux applications est soulevée.

Dans le cadre de la recommandation n°17, le GEE s'est mis en scène parce c'est le seul organe officiel qui se préoccupe d'éthique dans les institutions européennes alors qu'il ne cesse de dire que d'autres, tels que l'office des brevets, la halde, l'EMA... devraient s'en préoccuper aussi.

#### Recommandations 18 et 19

*→ Que lorsque la biologie synthétique fera l'objet de discussions au niveau international, y compris au sein de l'OMC, les questions éthiques associées à cette technologie soient abordées*

*→ Que les normes européennes de biosécurité pour les produits issus de la biologie synthétique, telles que définies dans les recommandations n° 1, 2 et 5 du présent avis, soient adoptées au titre de normes minimales pour les importations et exportations européennes*

Le contenu de la recommandation n°18 est assez récurrent.

D'après la recommandation n°19, les normes européennes de biosécurité s'imposent d'elles-mêmes à l'extérieur si l'on veut importer.

#### Recommandations 20, 21 et 22

*→ Que l'UE prenne des mesures spécifiques afin d'éviter de nouvelles fractures entre l'UE et les pays en développement et émergents*

*→ Prendre des mesures pour promouvoir les débats publics entre parties prenantes*

*→ Que les journalistes, les éditeurs, y compris les éditeurs de publications scientifiques, et les autres parties prenantes promeuvent une couverture responsable des sujets touchant à la biologie synthétique*

La recommandation 20 est aussi une préoccupation récurrente du GEE : les politiques qui se mettent en place dans l'Union européenne doivent prendre en compte ce que cela induit par rapport aux pays en développement ou émergents.

La recommandation n°22 est assez originale ; il n'était jamais arrivé auparavant que le GEE s'adresse aux journalistes, éditeurs y compris éditeurs scientifiques, dans l'un de ses avis, pour promouvoir une couverture responsable des sujets concernés.

#### Recommandations 23 et 24

*→ Afin de promouvoir une approche exhaustive des nouvelles technologies par les médias, le GEE demande à la Commission de favoriser des actions spécifiques telles que, par exemple, la création de forums, de séminaires et de cours abordant les implications de la biologie synthétique dans les médias.*

*→ Soutenir la recherche fondamentale dans les domaines de la biologie, de la chimie, de l'énergie et de la science et de l'ingénierie des matériaux, ainsi que la recherche appliquée.*

La recommandation 24 montre que la recherche tant fondamentale qu'appliquée n'est pas oubliée.

### Recommandations 25 et 26

→ Financer de manière appropriée la recherche interdisciplinaire portant sur les aspects suivants de la biologie synthétique :

- évaluation des risques et sécurité,
- utilisations de la biologie synthétique à des fins de sécurité,
- implications éthiques, juridiques et sociales,
- gouvernance;
- science et société (y compris les médias et le public).

→ Le GEE note que la biologie synthétique pourrait entraîner, à l'avenir, un changement de paradigme dans la compréhension du vivant. C'est pourquoi il invite la Commission à mettre sur pied un forum interculturel et ouvert où ces questions pourront être abordées et qui accordera également une place aux aspects philosophiques et religieux.

La dernière recommandation a donné lieu à un débat extraordinaire. Avant d'arriver à la deuxième phrase de la recommandation mentionnant les aspects philosophiques et religieux, il y a eu toute la discussion sur « qu'est-ce que le vivant ? ».

Anne Cambon-Thomsen termine son propos en rappelant que son objectif était de montrer comment 15 personnes, qui au départ ne connaissent pas grand chose à la biologie de synthèse et qui sont saisies sur ce sujet, opèrent et parviennent à proposer des recommandations susceptibles d'être mises en application par la Commission européenne. En tout cas, elles sont formulées de façon à atteindre ce but.

Ces présentations ont donné lieu à une large discussion qui s'est ouverte sur la terminologie et les définitions de la biologie de synthèse, et qui exprimait nettement le clash des cultures entre biologistes et ingénieurs, décrit par Dorothee Benoit Browaey. Ces échanges cherchant à définir la biologie synthétique ont tantôt amené à des réflexions d'ordre philosophique, tantôt pris un tour très technique.

Il y aurait une confusion entre *systems biology*, traduite en français par biologie des systèmes, biologie systémique ou biologie intégrative et *synthetic biology*. On ne sait pas très bien ce que la première discipline comprend, d'où ce mélange.

La biologie des systèmes vise à comprendre le système à travers la connaissance de ses composantes mais cela ne marche pas car le système n'est pas la somme des éléments qui le composent mais une alchimie de ses composantes.

Un parallèle est souvent fait entre informatique et biologie mais il faut bien faire la différence entre :

- les outils informatiques, qui sont une construction de l'homme par l'homme ; il gère tous les éléments et la somme des composantes est un réseau
- et la biologie, où le tout est la résultante des composantes plus « autre chose ».

Le vivant, c'est autre chose que la somme des composantes d'un organisme ; il y a plusieurs niveaux d'organisation (assemblage, auto-organisation, stabilisation, émergence...) et personne ne sait clairement comment ça marche. C'est le résultat de processus purement biologiques. L'homme n'a pas créé le vivant. Il essaie de le comprendre et de le copier. Alors pourquoi existe-t-il un débat sur la création de la vie au sujet de la biologie de synthèse ?

Pour certains spécialistes, biologie de synthèse et biologie synthétique ne signifieraient pas la même chose ; il faudrait savoir ce que l'on veut dire derrière ces locutions. En anglais, c'est simple ; il n'y a qu'un terme : *synthetic biology*. Si on avait voulu dire biologie de synthèse, on aurait dit *biology of synthesis* et c'est différent. Il y a une disparité entre anglo-saxons et français. Idem concernant *systems biology* qui est différent de biologie des systèmes ou biologie systémique. Dorothee Benoit-Browaeyns ajoute ici un élément d'analyse historique qui expliquerait tout l'embarras de l'appellation en français ; c'est le parallèle fait entre la biologie et la chimie de synthèse.

Le terme technologie a souvent été employé, dans la première présentation notamment, à propos de la biologie de synthèse. Ce n'est pourtant pas une technologie mais une approche intégrative, nouvelle, pour comprendre et construire des systèmes, indique un chercheur qui fait de la biologie synthétique.

La position consistant à opposer la culture pragmatique d'ingénieur imprégnant la biologie de synthèse et la vision des biologistes classiques qui composeraient avec l'instabilité, le temps, l'aléatoire, a été critiquée. La biologie de synthèse serait une combinaison des deux car pour construire un système biologique, il faut la compréhension biologique du système naturel. L'on construit à partir de ce que l'on a compris quelque chose qui n'existe pas naturellement. On a donc besoin des éléments de base.

Un philosophe de l'assemblée trouve « que l'on va un peu vite en établissant des distinctions opérationnelles en particulier sur la différence entre les OGM et la biologie synthétique ». Il lui semble que la question est, comme d'habitude, de savoir à partir de quelle quantité de grains de sable on a un tas de sable. Effectivement, de modification en modification, il doit bien y avoir une limite au-delà de laquelle la « chose » est synthétique, dit-il. Anne Cambon-Thomsen exprime l'idée que tout est relatif et dépend du regard porté (pour Gulliver, il faut un certain nombre de grains de sable pour former un tas ; il en faut moins pour que le Liliputien considère les choses comme un tas de sable et plus, pour le géant). Elle ne sait pas s'il y a une définition absolue 'du moment où ça fait un tas de sable'.

Une question du public a consisté à demander, en prenant l'exemple des biothérapies, si l'emploi d'anticorps chimériques était déjà de la biologie synthétique ou relevait de la technologie des OGM. Non parce que, bien qu'il

s'agisse de produits qui n'existent pas dans la nature et que l'on a fabriqués, les anticorps chimériques sont des molécules et non pas des organismes vivants qui se répliquent. Mais la cellule qui produit ces anticorps se réplique et on a une hésitation concernant les OGM.

On en revient au problème de la définition : où commence la biologie synthétique et où s'arrête la modification d'un organisme existant ? On est en fait devant une espèce de continuum et on ne sait pas clairement à quel moment on passe du domaine des OGM à celui des organismes synthétiques.

Quelqu'un complète en disant que les OGM, c'est de la biologie synthétique puisque l'on fabrique quelque chose qui n'existe pas dans la nature. Un autre enchérit en disant qu'on fait en effet de la biologie synthétique depuis 20 ans. Une troisième personne pondère en rappelant que des modifications génétiques peuvent apparaître de manière naturelle, que le processus existe.

Entre temps un auditeur demande pourquoi on a inventé ce mot de biologie synthétique si cela existait déjà. On entend vaguement parler des médias. Puis s'enchaînent une suite d'explications intéressantes. La capacité de synthèse a considérablement augmenté ; aujourd'hui c'est bien plus rapide et bien moins cher qu'il y a 20 ans, l'échelle a changé. L'objet existe depuis longtemps, mais on ne l'appelait pas biologie synthétique (c'était biologie moléculaire, génie génétique, génomique...). Les changements de noms dans la science correspondent souvent aux changements d'échelle (exemple : le Southern Blot où l'on hybridait une sonde avec un gène et les puces à ADN, même technique d'hybridation, mais où l'on procède avec tous les gènes et toutes les sondes).

Une personne, qui n'avait entendu parler que d'organismes, eucaryotes certes, mais unicellulaires, se demande pourquoi on n' a pas appelé la biologie synthétique, microbiologie synthétique ? Dorothee Benoit-Browaeyns répond que dès lors que l'on a une cellule qui a un génome artificiel, on peut l'utiliser comme embryon et fabriquer un être pluricellulaire. Anne Cambon-Thomsen indique que la question de savoir si l'on parlait de biologie d'aujourd'hui, de demain ou de la fiction s'était posée dans le cadre du travail du GEE. Ce dernier a décidé de s'en tenir à l'existant, à la biologie pour laquelle on dispose des outils. Mais comme le concept même est plus large et que la question a été posée d'utiliser le terme de *synthetic biology*, on parle de biologie synthétique.

Anne Cambon-Thomsen rappelle la problématique, qui est d'envisager les impacts sur la société et éventuellement les valeurs remises en cause par la biologie synthétique et ses produits. Qu'on ne sache pas définir précisément cette nouvelle façon de faire de la biologie, notamment du fait de sa complexité, n'empêche pas de réguler ses effets. On a tout de même une idée suffisamment claire des conséquences éventuellement bénéfiques qu'il faut favoriser et éventuellement néfastes qu'il faut empêcher pour cela. Il ne s'agit pas de faire une régulation spéciale pour la biologie synthétique, auquel cas il faudrait en effet avoir une définition. Ce point de vue s'oppose à celui des juristes qui affirment ne rien pouvoir faire sans définition exacte.

Une partie des échanges a porté sur l'aspect risques/sécurité et sur la vision pessimiste que l'avis du GEE donnait de la biologie de synthétique.

D'aucuns regrettent que la biologie synthétique soit vue sous un angle pessimiste plutôt que sécurisant, alors qu'il y a des aspects positifs. Un spécialiste de la discipline a mentionné un projet qu'il met en œuvre, dont le but est d'avoir une alternative à la pétrochimie, une approche de biologie synthétique écologique en somme. Le côté constructif de l'avis n'est pas flagrant selon certains. En effet, les premières recommandations de l'avis du GEE, commenté par Anne Cambon-Thomsen, sont purement sécuritaires et peuvent faire craindre la biologie de synthèse au public. Une suggestion a été faite sur la forme de l'avis, qui aurait été de placer la dernière recommandation, porteuse d'ouverture, en premier.

Anne Cambon-Thomsen explique que l'ordre des recommandations reflète le fonctionnement et les missions du GEE, dont la première est de donner des recommandations qui doivent servir à la fabrication de réglementations, de lois au niveau européen. Ont donc été mises en premier, les recommandations qui pouvaient aboutir à des choses pratiques. Le forum interculturel sur les dimensions de la vie, notamment aux plans philosophique et religieux, est très important mais pas opérationnel.

Réagissant à propos du côté considéré comme non constructif du catalogue de recommandations, elle rappelle que le GEE consacre l'une d'elles au soutien de la recherche fondamentale et de ses applications, dans plusieurs disciplines de la biologie de synthèse. Au sujet de l'angle pessimiste sous lequel est perçue la biologie de synthèse, au travers des recommandations du GEE, la représentante du groupe précise qu'elle a choisi de présenter les recommandations et non l'argumentaire car cela lui paraissait plus intéressant d'un point de vue politique. L'avis en lui-même forme un ensemble plus complet ; outre les recommandations, il y a des citations scientifiques, des explications, des états des lieux... Ce serait donc se méprendre que de juger le travail du GEE à travers le seul prisme des recommandations.

A un auditeur se demandant si le caractère sécuritaire de l'avis ne découlerait pas d'une culture de la précaution, Anne Cambon-Thomsen indique qu'au niveau européen, il est en effet très souvent fait référence au principe de précaution.

Un sociologue de l'auditoire fait remarquer que l'expérience passée avec les OGM influence probablement la façon dont les avis sont présentés, voire pensés depuis lors. On doit vouloir anticiper de tels blocages.

D'après un spécialiste de la biologie synthétique, un moyen de protection permettant d'éviter les dérives serait de garder le savoir-faire au sein des laboratoires et de ne travailler qu'avec des industriels qui se limitent à l'exploitation des résultats. Le problème lié aux OGM provient de quelques trublions tels Monsanto qui ne voyaient que les faits financiers, qui gardaient tout en main et faisaient tout de leur côté sans avoir à donner aucune information, argue-t-il.

Une question de l'auditoire portait sur la réglementation dans le cadre des essais cliniques. Anne Cambon-Thomsen a indiqué qu'il n'y avait pas de législation

particulière pour les essais cliniques qui utiliseraient des produits issus de la biologie synthétique. Il s'agira d'aménager des textes existants comme c'est le cas pour la nanomédecine, plutôt que de mettre en place des articles spécifiques. Des médicaments issus de la biologie synthétique seront donc soumis à la législation des essais cliniques et s'il y a des éléments particuliers liés à la biologie synthétique qui ne sont pas déjà traités par cette législation, il faudra mettre quelque chose en place.

Cela a amené l'interrogation : y a-t-il un acte spécifique pour encadrer la biologie synthétique ? La réponse est non ; il s'agit essentiellement de l'aménagement de textes existants ou de la spécification stipulant que les textes existants couvrent aussi la biologie de synthèse.

La mise en œuvre des recommandations et son suivi font partie des thèmes qui ont intéressé l'assemblée.

Selon un auditeur sociologue, afin d'assurer un meilleur suivi de l'application des recommandations, on pourrait imaginer une sorte de lanceurs d'alerte qui bénéficieraient d'un statut protégé par la loi et révéleraient des égarements et risques inconsidérés que ferait courir un procédé ou une action d'une entreprise ou institution publique. Anne Cambon-Thomsen pense que cela pourrait être une des interprétations du point 2 de la recommandation 11, qui propose à la Commission européenne de fournir aux entreprises des systèmes juridiques leur permettant de faire un rapport aux autorités compétentes. Les recommandations sont suffisamment générales permettant une liberté certaine à travers des possibilités d'interprétations diverses.

A la question de savoir quelle(s) direction(s) générale(s) de la commission européenne suit la mise en œuvre des recommandations, Anne Cambon-Thomsen répond que le secrétariat du GEE suit ce qui se passe au niveau des directions générales concernées et informe le groupe environ une fois par an de ce qui a été suivi d'effets. Dans l'assistance, on demande si les comptes-rendus sont publics, si l'on peut y accéder. L'ex-membre du GEE complète son propos en précisant que bien que ces contenus ne soient pas faits à destination du public (mais pour que le groupe ait un retour sur son travail), on doit pouvoir en faire la demande auprès du secrétariat du GEE. La prise en compte des recommandations va en augmentant et c'est suivi de près par le secrétariat pour évaluer l'impact du travail du GEE sur les politiques européennes. Plusieurs directions générales participent à la mise en œuvre des recommandations éthiques sur la biologie de synthèse, avec parmi elles, la direction générale Entreprises et la direction générale SANCO (Santé et consommateurs). Dans le cas présent de l'implication de plusieurs directions générales, on dit 'la Commission' ; c'est la Commission qui saisit le GEE. Ces différentes directions générales ont été auditionnées par le groupe, ce qui lui a donné une vision de qui est susceptible de mettre quoi en application ; ceci rentre en compte dans la façon dont sont formulées les recommandations. Il est ainsi fait en sorte que ce soit pertinent pour les personnes auxquelles c'est destiné.

Enfin, des échanges concernant le débat public ont occupé la plus grande partie de la discussion reflétant la place de cette préoccupation dans l'esprit des personnes présentes.

A ce sujet, une juriste de l'auditoire juge extrêmement difficile de cerner les enjeux de la biologie synthétique dont on ne comprend pas toujours très bien de quoi il s'agit ; pour certains cela reste en effet de l'ordre de la spéculation. Elle pense que pour pouvoir éventuellement engager un débat, il faudrait préalablement clarifier les choses.

Un philosophe relate un bout d'échange qui vient d'avoir lieu entre un sociologue et un spécialiste de la biologie synthétique et qui confirme l'idée précédente. Selon eux, le débat public est difficile à instaurer parce que les gens ne comprennent pas de quoi il retourne, donc ne se mobilisent pas. Et le public revendicateur n'est pas l'opinion puisqu'il s'agit grosso modo du public académique. Ce philosophe ajoute que proposer un débat public à propos d'une question scientifique, ça ne coûte rien, mais c'est « un peu une arnaque ». En définitive, s'il doit y avoir quelque chose pour empêcher une utilisation non régulée, c'est-à-dire privée et secrète, d'une démarche scientifique, ça ne peut être que la publicité académique. Cela protégera le public, mais sabotera certains intérêts économiques.

Anne Cambon-Thomsen rapporte qu'il se dégage des auditions et discussions qui ont eu lieu dans le cadre de la préparation de l'avis du GEE sur la biologie de synthèse, une obsession concernant à la fois les industriels, les académiques et les représentants des instances publiques, celle d'éviter l'échec d'un débat public sur le sujet. Ayant l'expérience d'un débat catastrophique sur les OGM et d'un débat avorté sur les nanotechnologies, la préoccupation générale est de savoir comment faire pour ne pas reproduire les mêmes erreurs. Donc derrière toutes les injonctions à faire du débat, il y a l'injonction à penser le débat (à quel moment ? comment ?...).

Dorothee Benoit-Browaeyts fait remarquer qu'il faut parler de la même chose pour faire un débat et rappelle qu'une des causes de l'insuccès du débat sur les nanotechnologies était le manque d'approche en commun. Pour illustrer son propos, elle relate un échange entre le président d'inf'OGM et d'un responsable de génopole lors d'un forum sur la biologie synthétique. Au premier, disant que la biologie synthétique tapait sur le mur porteur du vivant, l'image faisant allusion à l'organisation du vivant, le second a répondu, qu'il n'y avait pas de risques. Ils ne parlaient certainement pas de la même chose.

On en revient ainsi une nouvelle fois à la question de la définition de la biologie synthétique. Il s'agit de savoir ce qu'on prépare pour le futur. Dorothee Benoit-Browaeyts pense, elle aussi, que la dernière recommandation sur les dimensions culturelles est le point majeur ; sa mise en œuvre donnerait probablement des pistes au sujet de ce sur quoi on parle quand on dit le vivant.

Un auditeur indique, concernant le débat sur les OGM, que des gens ont voulu aller trop vite en souhaitant passer directement de la recherche en laboratoire à des applications pour la consommation alimentaire humaine. Un spécialiste de la

biologie synthétique ajoute que le problème est que l'on se bute sur des éléments qui ont été très négatifs et qui se sont passés dans un contexte où un scientifique, chercheur dans un laboratoire académique, n'avait aucune prise sur le système ; il a été embarqué dans une structure complètement privée.

Ce spécialiste de biologie synthétique estime qu'il faut simplement remettre le débat dans le bon sens, en commençant par appliquer la dernière recommandation de l'avis du GEE et organiser un forum ouvert, où les aspects philosophiques notamment, seraient abordés. Si l'on doit développer quelque chose, il faut le faire de sorte à ce qu'il satisfasse l'humanité (et qu'il n'aille pas à son encontre). Dès lors que l'on a raisonné à partir de ce point central, on doit définir des technologies et des applications qui servent l'homme.

Une juriste de l'auditoire demande si quelqu'un sait si le débat en cours a déjà eu lieu ailleurs, s'il a été mieux organisé/structuré, si c'est resté un débat d'experts ou s'il a pu devenir public vu la complexité du sujet.

Dorothee Benoit-Browaeyts retrace les moments du cycle « Ingénierie du vivant 2.0 : La biologie synthétique en question », de 6 débats publics, que Vivagora a organisés en 2009 à Paris.

Lors de la première séance « état des lieux, état d'esprit », 80 personnes étaient présentes, surtout des responsables stratégiques des organismes et ministères. La liste des questions clés a été établie pour repérer les préoccupations du public et tenter de partager tous les enjeux.

Les 4 séances intermédiaires sur les enjeux cognitifs ; sociétaux & culturels ; industriels, économiques & sanitaires ; et enfin sur le thème « la biologie synthétique est-elle possible ? », n'ont mobilisé que 60 personnes.

La dernière séance « politiques pour les technologies du vivant : quel avenir souhaitable? », où s'est tenue une table ronde avec notamment Pat Moonley d'ETC Group, a accueilli 100 personnes, venues pour observer ce qui se passe ; des gens dans la vigilance en fait.

La journaliste a ensuite parlé d'un colloque très intéressant sur la biologie de synthèse, ses enjeux, défis et risques venant d'avoir lieu (le 19 mars 2011) à la Cité des Sciences avec des directs depuis différents laboratoires et une conférence d'introduction par Joël de Rosnay (qui avait fait l'émission Et l'homme créa la vie). Il y avait seulement 22 personnes, dans ce lieu pourtant grand public.

Enfin, elle a donné des exemples de débats ailleurs qu'en France.

Les anglais ont organisé un long processus ayant permis une conférence de citoyens (un panel représentatif et formé sur ces questions avant d'en débattre), qui a fait l'objet d'un travail explicité par Claire Marris, sociologue des sciences et technologies. Les dialogues publics étaient à huis clos et sur invitation, les objectifs et définitions étaient fixés en amont du débat et pas vraiment ouverts, et la conférence de citoyens ressemblait finalement à un sondage.

Les suisses ont mis en place des réunions qui sont cependant restées académiques.

Le Woodrow Institute à Washington, qui a fait plusieurs veilles sur les nanotechnologies et le premier inventaire accessible au grand public des produits commerciaux dérivés des nanotechnologies, a un volet biologie synthétique et fait souvent des séminaires avec des grands spécialistes. Ces séminaires ne sont probablement pas grand public mais permettent de produire de l'expertise.

En Allemagne, une sorte d'invitation des parties prenantes du débat public était prévue à Karlsruhe pour juin 2011.

La réponse est donc qu'il n'y a pas de grand public concernant la biologie de synthèse. Plusieurs membres de l'assemblée disent d'une seule voix : « ce n'est pas étonnant car ce n'est déjà pas clair pour les scientifiques alors faire comprendre le message à... ». Dorothee Benoit-Browaeyls explique que c'est parce qu'il n'y a pas encore eu d'alerte au 'soja fou', l'auditoire à l'air d'accord. Elle anticipe qu'il n'y en aura, de toute façon, pas car on est dans un contexte de technologies pervasives, invisibles, comme les nanotechnologies, et donc personne ne se rend compte. Cela n'arrivera plus que les gens s'emparent du sujet comme cela a été le cas pour les OGM et les nanotechnologies.

Une auditrice dit que contrairement aux OGM, la biologie synthétique ne touche pas l'alimentation pour l'instant et que les applications prévues à court terme sont positives, en citant les médicaments ou les alternatives au pétrole. Elle pense que c'est la raison pour laquelle le grand public ne se manifeste pas.

Un chercheur qui conduit des projets de biologie synthétique exprime l'idée selon laquelle, la vision de l'opinion sur cette biologie dépendra de ce qu'elle produira. Par exemple, si elle permet de fabriquer la panacée du vaccin contre le virus du SIDA, cela aura une incidence très bénéfique sur l'opinion. Dorothee Benoit-Browaeyls note alors, avec une pincée d'humour, qu'il faudrait presque inventer au contraire un mauvais exemple pour instaurer le débat. Le spécialiste pense qu'il ne faut pas entrer dans la crainte et insiste sur l'utilité d'un débat qui doit avoir lieu le plus tôt possible pour installer des garde-fous, des protections et des règles que tout le monde acceptera.

Anne Cambon-Thomsen soulève un paradoxe. D'une part, on a l'exemple des OGM, dont l'industrie s'est emparée et qui sont arrivés dans les assiettes des consommateurs sans qu'ils aient été sollicités ni prévenus. Comme le fait toute crise, cela a provoqué le débat, un débat non constructif vu les conditions qui l'ont initié. D'autre part, quand il n'y a pas d'événement négatif, ce qui est le cas pour la biologie synthétique, on n'arrive pas à amorcer le moindre débat. S'il faut attendre qu'il y ait des crises pour déclencher le débat, comment anticiper, dialoguer et éviter ce genre de dommage ?

Dans la mise en débat public, il y a les artistes, avance Dorothee Benoit-Browaeyls avant de citer Marcellin Berthelot : « La chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques. Les dernières ont un objet donné d'avance et indépendant de la volonté de l'action du savant ». La chimie de synthèse s'assimile à une approche artistique. La biologie synthétique peut-être aussi. Notamment, le groupe de Markus Schmidt en Autriche, qui fait partie du

programme Synbiosafe (premier projet européen de recherche sur la sécurité et les aspects éthiques de la biologie synthétique), a lancé une sorte d'appel à projets pour des films de fiction en biologie synthétique, avec un festival qui devait avoir lieu en avril-mai 2011.

Une étudiante en arts plastiques, présente dans l'assemblée, a indiqué que dans cette discipline en effet des mouvements tels que le bio-art ou l'art technologique émergeaient. C'est intéressant et inquiétant à la fois car certains artistes travaillent directement avec des scientifiques qui n'ont aucune éthique, le propre de l'art étant pour eux la liberté totale. Et il y a une mouvance qui se veut très spectaculaire. Dorothee Benoit-Browaeyns se demande si certains artistes ne sont pas inféodés à des mouvances transhumanistes.

Un philosophe des sciences conclut les échanges en signifiant : « pour la physique quantique, le vivant et le non vivant, c'est pareil ; elle nous indique donc que le fond des choses nous échappe », rejoignant les propos du spécialiste de biologie synthétique qui disait, dans les premières minutes de cette discussion : « le vivant c'est plus que la somme de ses composantes ; il y a plusieurs niveaux d'organisation et personne ne sait clairement comment ça marche ».

Dans les discussions de ce premier volet, on est souvent revenu à la problématique des définitions de la biologie synthétique : elle est en effet importante pour comprendre de quoi on parle, parler de la même chose, débattre et permettre aux juristes de travailler.

Il a également été largement question de sécurité et régulation au cours des échanges. Le fait de garder le savoir faire dans les laboratoires publics et de ne laisser exploiter que les résultats de la recherche par les entreprises a été énoncé plusieurs fois comme moyen d'éviter les dérives basées sur l'augmentation du profit.

Mettre la dernière recommandation de l'avis du GEE en première place a été proposé plusieurs fois et par des personnes de culture professionnelle différente : un forum interculturel ayant pour thème « qu'est-ce que le vivant ? » permettrait de progresser vers une (des) définition(s) de la biologie synthétique. Cela donnerait un abord plus constructif et moins alarmiste au catalogue des recommandations. Le débat permettrait de mettre en place des règles que tout le monde accepterait, des garde-fous. Cependant, on ne sait pas comment instaurer un débat public constructif malgré des échanges nombreux et étayés d'exemples sur ce point épineux. Comment mobiliser le grand public sur le thème de la biologie synthétique ? Comment éviter les déconvenues des débats ratés concernant les OGM et les nanotechnologies ? sont des questions auxquelles il faudra encore réfléchir.

## Volet 2 - « Aspects sociaux et économiques de la biologie synthétique »

### PRESENTATION

Après avoir tenté de définir le champ complexe de la biologie synthétique et en avoir évoqué les enjeux éthiques dans un premier volet, nous nous intéresserons aux aspects sociaux et économiques de cette « discipline » dans ce second volet de l'atelier.

Nous aborderons en particulier les questions suivantes :

- La biologie synthétique relève-t-elle bien de l'art de l'ingénieur ? En d'autres termes, s'agit-il d'une démarche de construction aux effets attendus ou plutôt d'une démarche d'utilisation d'un dispositif susceptible de faire émerger des résultats nouveaux et imprévisibles, donc tout aussi bien porteurs d'espairs que de risques ?
- Les espairs fondés sur les développements potentiels de la biologie synthétique prédisent-ils une révolution scientifique et technologique ? Ne sont-ils pas plutôt des effets d'annonce destinés à mobiliser de quoi financer la recherche ?

## PROGRAMME

- 13h45 *Accueil des participants et remise des documents*
- 14h00 **Présentation de l'atelier et du volet 2 par Pascal DUCOURNAU**
- 14h10 **Tour de table**
- 14h30 **Intervention de François KEPES**, directeur de recherche au CNRS, institut de Biologie Systémique et de Synthèse, co-fondateur et directeur du Programme d'Épigénomique (Genopole®, CNRS), Evry  
*La biologie de synthèse comme vecteur d'un renouveau de la biotechnologie*
- 14h45 Discussion
- 14h55 **Intervention de Raphaël LARRERE**, ingénieur agronome, directeur de recherche à l'INRA, spécialisé en éthique environnementale, directeur de la collection *Sciences en questions* des éditions Quae  
*Une émergence problématique: la biologie synthétique*
- 15h10 Discussion
- 15h20 **Identification des questions à débattre en petits groupes**
- 15h50 *Pause et formation des groupes*
- 16h05 **Ateliers de réflexion en petits groupes**
- 17h05 Synthèse par ateliers
- 17h35 **Synthèse en commun** animée par Pascal DUCOURNAU

## SYNTHESE

Dans une première présentation, François Képès a cherché à montrer le potentiel industriel de la biologie de synthèse. Après avoir donné quelques éléments de définition et de contexte, il a expliqué que la biologie de synthèse connaîtra un développement comparable à celui de la chimie de synthèse un siècle plus tôt, pour des raisons essentiellement similaires.

François Képès a commencé son exposé en signalant un paradoxe. La biologie de synthèse a un objectif d'industrialisation et veut s'en donner les moyens, notamment à travers la normalisation, ce qui sous-entend une réduction du champ des possibles. En même temps, elle annonce une liberté créatrice sans précédent en biologie et biotechnologie. Par exemple, elle décrète que le vivant naturel n'est qu'une forme de vivant parmi une myriade d'autres, qu'éventuellement l'homme pourra mettre à jour.

Avant de donner quelques définitions, François Képès a expliqué que lorsque l'on a affaire à des domaines émergents, le pire est de donner une définition dure et de l'imposer, le mieux étant d'avoir une définition épistémique (c'est à dire basée sur ce que la communauté en général considère comme des *success stories*) et de préciser que c'est ce qui définit, pour le moment, le champ d'action de ce nouveau domaine. Comme des définitions épistémiques auraient été trop longues à donner, il a fait l'inverse tout en s'en excusant. Il a toutefois précisé qu'il ne suffisait pas de donner une définition dure mais qu'il s'agissait de qualifier et requalifier les choses, faisant des définitions proposées un point de départ.

→ La biologie des systèmes est la science de l'analyse systémique des comportements dynamiques et spatiaux de réseaux d'interaction entre biomolécules.

→ La biologie de synthèse est une technoscience émergente visant la conception rationnelle et la synthèse ou ré-ingénierie\* de systèmes complexes basés sur le vivant ou inspirés par le vivant, et dotés de fonctions absentes dans la nature.

Selon le conférencier, cette technoscience avancée a le même potentiel que la chimie de synthèse ou l'informatique, avant elle. La fin du XIX<sup>ème</sup> siècle a vu le développement de technologies qui furent la base de la création de richesses par de nouvelles industries, comme l'industrie chimique et pétrochimique ; idem pour la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, avec l'informatique. Et en France, la résolution a été récemment prise d'investir pour l'avenir dans des domaines susceptibles de

---

\* Le terme ré-ingénierie sous-entend que l'on va partir de quelque chose d'existant et que l'on va simplement le bricoler mais pas essayer de créer quelque chose de totalement neuf.

nourrir le tissu industriel et économique national, notamment en biologie de synthèse. TWB (Toulouse White Biotechnology) est justement issu de cette volonté.

Pourquoi la prospective et l'analyse épistémologique pointent-elle sur la biologie de synthèse ? Dans ce cycle recherche - développement - industrialisation - économie - emplois, on peut en effet jeter un parallèle entre chimie de synthèse et biologie de synthèse. Après le triomphe de la chimie analytique dans les années 1850, les analystes se sont tournés vers la synthèse pour produire plus de produits que la nature n'en offre, et ainsi mieux les étudier. Dans les 5 à 10 années suivantes, ils ont pensé « si j'ai synthétisé un produit naturel, je dois pouvoir synthétiser un produit qui n'est pas dans la nature ». Cette bascule a eu lieu dans la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle et déjà en 1875, l'industrie des colorants chimiques démarrait en Allemagne. Puis ce fut le tour de la pétrochimie au XX<sup>ème</sup> siècle. Depuis lors et encore pour de nombreuses décennies, la chimie de synthèse est un poids lourd économique.

La biologie de synthèse arrive sur le 'même substrat' avec un décalage de 120 à 140 ans. Les années 1990 ont vu le triomphe de la biologie analytique, c'est l'ère des -omiques, filles de la biologie moléculaire. La biologie des systèmes, qui prévalait dans les années 1930, a connu un regain à partir de 1995, suite au séquençage du premier génome bactérien, dans le but d'appréhender ces données, obtenues par des approches réductionnistes, dans un contexte plus global. Ce faisant, elle attire des physiciens et informaticiens, et développe les nouveaux outils que sont la modélisation mathématique et les simulations numériques. Dix ans plus tard, apparaît la biologie de synthèse qui s'appuie sur la compréhension ainsi développée.

Le spectre d'applications de la biologie de synthèse est large puisqu'il comprend des biotechnologies vertes, rouges et blanches, ce qui suggère fortement qu'on a affaire à une approche qui outille beaucoup d'applications et non pas à une approche spécifique. Ce point de compréhension de cette large gamme d'applications et d'un socle méthodologique commun à toutes est essentiel.

François Képès a ensuite expliqué les liens entre la biologie des systèmes et la biologie de synthèse ou comment coupler l'analytique et le synthétique, avant de montrer qu'outre les disciplines, la biologie de synthèse couplait expériences et théories, recherche appliquée et recherche fondamentale.

La quintessence de la biologie des systèmes est d'offrir un accès aux principes de design du vivant, c'est à dire que son objet est de comprendre comment la nature fait. Par exemple, si dans la nature, il existe un oscillateur circadien ou un interrupteur de différenciation cellulaire, quelle forme moléculaire prend-il ? Plus précisément, quelles sont les molécules à l'œuvre et quelles sont leurs interactions ? Au bout du compte, on trouve un certain nombre de solutions répétitivement utilisées dans la nature, ce sont ce qu'on appelle les principes du design du vivant ou la logique du vivant. Finalement la biologie de synthèse comprend grâce à la biologie des systèmes comment faire fonctionner un interrupteur ou un oscillateur. En d'autres termes, la biologie des systèmes explore

et analyse les principes du design mis en œuvre dans la nature, fournissant la biologie de synthèse qui les exploite.

La biologie de synthèse se nourrit de plusieurs disciplines -sciences de l'ingénieur, chimie, biologie, mathématique, physique, informatique- qui sont plus ou moins importantes selon les projets.

Coupler l'expérience et la théorie permet éventuellement d'être plus efficace.

La biologie de synthèse se situe clairement dans une ingénierie, donc très proche des applications et assez naturellement proche de l'industrie et de l'industrialisation. François Képès a donc plutôt insisté sur l'autre versant en montrant en quoi la biologie de synthèse offrait des outils exceptionnels pour traiter d'aspects fondamentaux à partir de l'exemple du cycle de Krebs ou cycle des acides tricarboxyliques. Cette voie métabolique qui produit de l'énergie et des composés carbonés différents de ceux que l'on a ingérés est relativement conservée dans le monde vivant. On peut se demander si c'est parce qu'il n'y a pas d'autre façon chimique de dégrader le sucre en récupérant suffisamment d'énergie et de produits carbonés utiles (contrainte) ou si c'est simplement la manière dont notre ancêtre commun à tous a fonctionné et dont naturellement nous héritons (contingence) ? On peut se poser longuement la question. Une approche directe permettant d'y répondre est de créer une bactérie dans laquelle on remplace le cycle de Krebs par quelque chose de globalement assez équivalent, produisant de l'énergie et des composés carbonés, mais n'utilisant pas la même chimie dans le détail de chaque étape. Il se trouve que cette expérience fonctionne, ce qui signifie qu'il s'agit d'une question de contingence, donc d'accident évolutionnaire qui a été gelé par le fait que nous dérivons du même ancêtre, plutôt que d'une contrainte physico-chimique. Et l'on pourrait raconter la même histoire à propos du code génétique...

La biologie de synthèse amène-t-elle une révolution ? Certains ont parlé de la 3ème révolution technologique et de la 4ème révolution nanotechnologique. François Képès pense que le point de vue dépend de l'échelle de temps considérée ; sur 5 ans il y a peut-être une forme de révolution mais sur 40000 ans, c'est moins évident. Il faut inscrire cette évolution dans les étapes de la maîtrise humaine sur les propriétés désirables du vivant et son biotope, avec la domestication des plantes, animaux, puis microorganismes, qui est une première étape à partir de la chasse et la cueillette. Ensuite, ont eu lieu un certain nombre « d'améliorations » (d'autres peuvent considérer que c'est au contraire une mauvaise chose) qui consistent à contrôler les croisements, à systématiser ce croisement contrôlé, puis depuis 40 ans, à effectuer des modifications génétiques dirigées. Et aujourd'hui, s'il y a bien une étape, c'est sans doute que la part de la conception rationnelle des modifications devient beaucoup plus importante qu'auparavant avec la biologie de synthèse depuis 10 ans.

La biologie de synthèse recouvre 3 démarches principales :

- La première relève d'une approche constructiviste et hiérarchique, un peu à la façon du MIT, dont la base est constituée par les biobriques, morceaux

d'ADN qui permettent ensemble de coder des protéines ou des ARN et qu'on intègre ensemble en un circuit régulateur (pour réguler une fonction biologique) ou métabolique. Eventuellement plusieurs dispositifs (circuits) peuvent être réunis en un système qui est à l'échelle de la cellule (*in vivo*) ou d'une nanoparticule (*in vitro*).

- La deuxième approche, déconstructiviste, représentée par cellule et génome minimaux avec, à la base, la synthèse totale de génome, puis la conception rationnelle de l'épigénome et au niveau plus haut, le châssis c'est à dire une usine miniature, un tube à essai vivant.

Cette notion n'est pas nouvelle : il y a 20 ans ont eu lieu des ateliers Inserm dont le sujet était « la levure comme tube à essai », rappelle François Képès. Ce qui est nouveau, c'est la volonté de minimiser ce que l'on met dans la cellule, notamment son génome qui coûte cher à répliquer et à exprimer, de façon à faire de la place pour ce que l'on veut y mettre, par exemple un réseau métabolique qui produit un médicament.

La démarche déconstructiviste est celle qui a fait l'objet des articles « à sensation » de l'institut Craig Venter, sur la synthèse totale d'un génome par voie chimique, qui a été vendue comme la synthèse totale d'une cellule, en considérant donc que la différence d'information entre un génome et une cellule était nulle, cependant que justement nous savons qu'il y a de l'information qu'on peut appeler épigénétique ou épigénomique dans la cellule. Les américains ne se sont pas penchés sur la question de la conception rationnelle de l'épigénome, qui est intéressante et plus difficile.

Il faut cependant s'entendre sur l'état de l'art, ajoute le conférencier. Fred Blattner a séquencé le premier le génome d'E. Coli K-12 et créé la compagnie Scarab Genomics qui vend des bactéries minimalisées, avec un génome réduit, en disant qu'elles poussent plus vite, et il y a de la place pour y mettre les constructions que l'on veut. Or, dans les couloirs des conférences spécialisées, on entend dire que les bactéries de Scarab Genomics poussent moins vite que la souche sauvage. Cela rappelle l'état de nos connaissances... Mais n'empêche pas de commencer, de mettre en place un état d'esprit « biologie de synthèse », qui de fait et devant les échecs va finalement nous mener beaucoup plus loin que si l'on n'a pas cet état d'esprit.

- Enfin, l'approche des systèmes orthogonaux, qui vise à l'échelle la plus basse à recoder l'information soit en changeant le code génétique ou le code de l'expression génique, soit en créant des acides nucléiques qui ne sont ni ADN, ni ARN, des nouveaux acides aminés ou métabolismes. Le tout pouvant être mis éventuellement dans des liposomes qu'on appelle à ce moment-là des protocellules, lesquelles vivront dans des chambres microfluidiques.

On rejoint l'*artificial life*, qui devient le *embodied artificial life*, toute une ligne de pensée et de travail à Santa Fe Institute.

Un des points essentiels de cette approche est qu'en créant des systèmes qui ne se mélangent pas avec le vivant tel qu'il est, on instaure des types de

confinement qui ne sont pas seulement physiques et qui permettent d'éviter toute pollution génétique puisqu'ils auront des acides nucléiques qui ne s'hybrident pas à l'ADN et l'ARN. Peut-être qu'à terme, on aura des écosystèmes industriels distincts des écosystèmes que nous connaissons et qui ne pourront pas se mélanger, comme le pense le scientifique Philippe Marlière, promoteur de la biologie de synthèse.

On a donc à travers cette troisième approche, un aspect 'vie telle qu'elle n'existe pas' et la possibilité d'introduire des confinements soit nutritionnels, soit informationnels, au-delà du confinement physique. La mise au point de nouveaux types de confinements étant l'un des autres projets de la biologie de synthèse.

François Képès a ensuite évoqué les mots clés auxquels renvoie la biologie de synthèse :

- Normalisation : la normalisation touche à des questions d'ontologie descriptive, de biobanques et d'interopérabilité entre les différents acteurs. Elle revêt un intérêt particulier pour l'OCDE et un groupe de travail européen-américain. Assez typiquement, la normalisation s'intéressera à des questions de classification, de terminologie, de mesures, de normes mais aussi de solutions consensus dans la communauté. Pour ce qui concerne la biologie de synthèse, les applications de cette normalisation sont sur cette vision hiérarchique déjà décrite -composants, dispositifs, systèmes- mais bien évidemment aussi sur les processus vers des questions de bioproduction et potentiellement vers des systèmes hybrides (nanoélectronique, nanobiologie).
- Ré-utilisation : cela consiste à réutiliser quelque chose que l'on a créé. On réutilise par exemple des biobriques que l'on a créées dans différents assemblages.
- Découplage entre conception et fabrication : aujourd'hui quand on parle de biologie moléculaire à la paillasse, on ne découple pas ces aspects ; l'on cherche des stratégies qui permettent d'atteindre l'objectif mais qui sont complètement dépendantes, éventuellement de ce qu'on a dans le congélateur.
- Orthogonalité : cela correspond à l'insensibilité au contexte. Par exemple, ce serait le cas d'un circuit métabolique qui, mis dans une autre bactérie, fonctionnerait à peu près pareil. Le principe d'orthogonalité, illustré par l'approche des systèmes orthogonaux, est très attractif car il vise à rendre la machinerie cellulaire plus prédictible. La mise en œuvre du concept d'orthogonalité dans les systèmes biologiques est difficile. Idem pour celle de la normalisation.
- Hiérarchie : ce terme réfère à un ordre dans la construction. Cette idée est illustrée par la démarche de biologie de synthèse dite constructiviste.

Après avoir montré le côté plutôt contraint de la biologie de synthèse, à travers notamment la volonté de normalisation, François Képès a donné des exemples de liberté créatrice.

Les acides nucléiques du 3<sup>ème</sup> type, déjà mentionnés, en font partie, mais un jour cela rentrera également dans une norme, tempère le conférencier. Un certain type d'acide nucléique sera utilisé dans telles conditions et finalement on créera des organismes utiles au plan industriel.

L'exemple des machines et pavages à ADN est un peu différent dans le sens où l'on n'en a pas une utilité immédiate. Cependant parmi les machines ou les boîtes à ADN que l'on peut ouvrir, il y a la capacité de délivrer des médicaments volontairement à un moment donné. Il existe déjà un cas de réussite dans ce domaine.

Un autre exemple d'orthogonalité est illustré par les codons quadruplets et leurs ribosomes. L'orthogonalité est très forte ici, le messenger à triplets ne pouvant être lu par le ribosome à quadruplets et vice et versa.

Les approches évolutionnaires sont hypercréatrices et très proches de l'industrie. Il s'agit au départ de concevoir rationnellement un objet puis de le faire évoluer. Il existe beaucoup de cas industriels de ce type. Par exemple, si l'on a une enzyme conçue rationnellement, fonctionnant mais avec des affinités déplorables, on peut faire évoluer sous pression de sélection les bactéries qui produisent cette enzyme, jusqu'à ce que l'on soit satisfait de ses nouvelles caractéristiques.

Le dernier exemple, le projet des « protéines jamais nées » est un peu à part, car il n'est pas certain qu'il y en ait une application un jour, cependant il présente un fort intérêt fondamental. En échantillonnant les protéines aléatoires et en observant leur comportement, on observe qu'un tiers d'entre elles tendent à se replier (ce qui n'est pas du tout ce à quoi l'on s'attendait).

Cette première présentation a suscité des questions nombreuses et variées de la part de l'auditoire.

A la question : « la France ou l'Europe a-t-elle l'intention de légiférer pour brider un peu cette créativité ? », François Képès répond qu'aujourd'hui il n'y a pas de législation spécifique à la biologie de synthèse et qu'il y a pas mal de travaux sur les questions réglementaires. Une bonne chose est qu'on a le temps de réfléchir parce que pour le moment la biologie de synthèse, malgré cette volonté de créativité, reste le plus souvent, dans la pratique, de la ré-ingénierie de systèmes existants (et non de l'ingénierie de systèmes nouveaux). Les applications de la biologie de synthèse jusqu'à présent, rentrent dans le cadre de législations existantes. Par exemple, si l'on génère un médicament par bioproduction par biologie de synthèse, on rentre dans le cadre du médicament. Ce cas s'est produit l'année dernière. Sur un plan plus méthodologique, les expressions moléculaires de la biologie de synthèse sont les liposomes et le génie génétique. Il a été rapidement conclu que seul le génie génétique pouvait éventuellement appeler une

surveillance, dans le cadre de laquelle on retombe en fait sur les législations OGM, donc aujourd'hui on est paré. Cependant, pour des nouveautés à venir, on n'est pas forcément protégé. Les anglais proposent, les concernant, que la réglementation soit remise à plat de façon régulière, ce qui au fond n'est pas totalement différent de ce qui se passe en pratique pour les cellules souches aujourd'hui en France. Une des possibilités serait que ce système s'étende à la biologie de synthèse.

Selon une juriste de l'auditoire, la loi n'est pas là pour brider la liberté. Elle imagine que la règle juridique de temps en temps accompagne le progrès, enfin elle l'espère. Qualifiant ce vers quoi l'on se dirige de « le plus raisonnable », elle indique que les principes fondamentaux existent et suffisent et qu'il faut plutôt travailler sur la régulation, donc évaluer les types de risques, un travail du ressort des agences. Si vraiment on voyait dans un futur plus ou moins proche, que la biologie de synthèse pouvait modifier l'espèce humaine, enfin avoir un réel impact sur les individus, il semblerait logique que la loi s'en saisisse, mais pas pour le moment. Une auditrice totalement d'accord avec cette opinion, pense qu'il y a tout un travail de communication à faire vis-à-vis du grand public.

Un spécialiste de la biologie de synthèse a signalé que l'OPECST, sous la direction de Madame Fioraso, députée de l'Isère, a lancé une réflexion sur les enjeux de la biologie de synthèse et des auditions publiques se sont tenues à ce sujet, au début du mois de mai 2011.

Un auditeur demande si les risques scientifiques, les incertitudes comme la pollution génétique, peuvent se modéliser, s'évaluer, se chiffrer pour anticiper et permettre une prise de décision plus rationnelle.

François Képès répond que cela se mesure évidemment, notamment l'hybridation ADN avec les acides nucléiques du 3<sup>ème</sup> type.

Il poursuit en indiquant qu'il y a une grande différence entre une bactérie créée pour produire un médicament, qui reste dans les fermenteurs industriels et une autre, créée dans un but de diagnostic environnemental ou de bioremédiation. La seconde sera obligatoirement relarguée dans la nature ce qui suppose que certaines précautions, qui sont relativement bien connues, soient prises. Et il faut prendre en compte tout un mécanisme d'autorisations. Il cite un projet développé à Madrid sur des bactéries capables de détecter les mines antipersonnel (on leur a greffé un récepteur sensible à un composé issu de la dégradation du TNT). Ce très beau projet sur le plan scientifique est un projet à relativement long terme car il est nécessaire de passer par un certain nombre d'étapes et d'autorisations ; il faut entre autres, prouver que la bactérie s'auto-dégradera... Outre le fait que les scientifiques mettent ce qu'il faut dans la bactérie pour cela, François Képès pense qu'on sera de plus en plus amené à faire des essais en champ confiné ; c'est un exemple de précaution qu'on peut mettre en place, dit-il. Il y a actuellement 8 champs de ce type en France et le projet est d'en avoir 20, dans le même centre. Il y aurait un projet analogue du côté de Nice.

Quelqu'un fait remarquer que les notions de « champ » et de « confiné » sont un peu paradoxales. François Képès indique qu'il s'agit de champs d'une taille

acceptable pour le réalisme de l'expérience mais dans lesquels on a un confinement total, complètement hermétique.

Une question de la salle consiste à savoir si l'une des limites actuelles de la biologie des systèmes ne serait pas la connaissance des constantes chimiques des molécules. L'auditeur s'appuie sur l'exemple de la levure dont on a réussi à modéliser le métabolisme de façon assez complète parce qu'on connaît très bien les propriétés de beaucoup d'enzymes de cet organisme, ce qui n'est pas le cas de beaucoup d'autres organismes.

François Képès approuve, disant que c'est en effet clairement une limite. La plupart des systèmes biologiques n'offrent pas un cadre dans lequel les quantités sont connues. Le cas le plus avancé, est celui du *switch* du bactériophage lambda pour lequel on dispose d'à peu près toutes les constantes. Pour autant, on ne considère pas ce système sur lequel on travaille depuis 50 ans, totalement compris ; cela donne une idée des limites des choses.

François Képès complète sa réponse en entrant dans des détails plus techniques. En modélisation, on a globalement les approches différentielles et les approches dites discrètes ou logiques. Si l'on choisit d'utiliser les équations différentielles, on ne peut rien faire si l'on n'a pas les valeurs des paramètres avec plusieurs décimales, et ce que l'on peut dire risque d'être totalement faux. En fait, ce que les gens font, c'est qu'ils partent du comportement global des choses, qu'ils connaissent (par exemple la cellule va changer d'état au bout de 2 heures) et entrent des paramètres là où il n'y avait que des inconnues jusqu'à ce qu'ils obtiennent le comportement attendu. Ils publient en justifiant que leur modèle est correct par le fait d'avoir réussi à reproduire le comportement souhaité. Mais ils savent que leur modèle est peut-être correct, peut-être incorrect c'est à dire qu'un jeu de paramètres totalement différent peut donner le même comportement. Et ils ne l'ont pas exploré de manière exhaustive car cela n'est pas possible lorsqu'il y a de nombreuses équations couplées et de nombreux paramètres. On voit ici les limites des approches différentielles.

Les approches logiques, qui comme leur nom le laisse penser, approchent les questions par la logique, n'ont pas ce type de limites. Elles permettent d'obtenir des résultats sur des systèmes pour lesquels on n'a pas de paramètres quantitatifs. Elles ont néanmoins d'autres problèmes. Il y a souvent des milliers voire millions de modèles compatibles avec les données biologiques connues et le but de ces approches logiques est d'élaguer tous les modèles incorrects en rajoutant de la connaissance biologique, en discutant avec le biologiste. Il va par exemple dire au bout d'un certain temps de travail commun, ceci n'est pas possible car A n'arrive jamais avant B, ce qui permettra d'éliminer 95% des modèles qui restaient en lice. Par ailleurs, beaucoup des modèles restants sont équivalents les uns aux autres ou du moins équivalents vu les capacités observationnelles de l'expérimentateur. Ainsi entre le fait que beaucoup de modèles sont jugés équivalents et le fait que qu'avec les connaissances biologiques on arrive peu à peu à écarter beaucoup de modèles, les approches logiques permettent, dans des cas relativement limités, avec peu de gènes et peu de protéines en interaction, d'obtenir des résultats extrêmement

pertinents non seulement du point de vue analytique et de la compréhension mais aussi sur le dispositif expérimental.

Il faut en fait savoir jouer entre les approches différentielles et les approches logiques pour s'adapter aux cas biologiques que l'on souhaite étudier.

Un doctorant en sociologie demande si des expériences de biologie synthétique couplées avec des outils des nanotechnologies ont déjà été faites.

Il n'y a pas vraiment eu de passerelles entre la biologie synthétique et les nanotechnologies pour l'instant, mais c'est potentiellement quelque chose à développer selon François Képès. Il existe des systèmes hybrides impliquant de la biologie mais pas de la biologie de synthèse. Des entreprises, notamment des entreprises faisant de la nanoélectronique, vendent des capteurs dans lesquels la molécule captatrice est une macromolécule biologique.

\* \* \* \* \*

Dans la seconde présentation, Raphaël Larrère a abordé la biologie synthétique à travers le prisme de son expérience des autres technologies que sont les nanotechnologies, la transgénèse et le clonage de mammifères et d'une longue réflexion sur l'histoire des techniques.

Deux grands modèles ont dirigé l'action technique des humains : celui du pilotage ou de la manipulation des êtres vivants et des processus naturels et celui de la construction, de la fabrication, ou de la production d'artefacts.

Le premier est celui qui revient à infléchir des processus naturels pour se procurer des biens. C'est l'art du navigateur qui utilise vents et courants pour guider son embarcation jusqu'au port, du pasteur qui conduit son troupeau où l'herbe pousse et l'utilise pour reconstituer la fertilité du sol arable par les déjections des bêtes. C'est celui du thérapeute qui aide l'organisme à guérir. De même le pilotage est-il à l'origine de la domestication des animaux, du jardinage et de l'agriculture. Sans lui, sans manipulation des fermentations naturelles, nous n'aurions ni pains, ni vins, ni fromages, ni yaourts, ni bières, ni salaisons ! Ce sont donc les multiples façons de composer avec la nature, comme on le ferait avec un partenaire. Ce sont les arts du *faire-avec* ou du *faire-faire*.

Le second modèle produit des objets et des outils, construit des bâtiments, des infrastructures, synthétise des substances qui n'existent pas à l'état naturel. Ce fut, opposé à l'art du pasteur, du thérapeute et du navigateur, celui de l'artisan, que Platon prend pour modèle dans le *Timée*, quand il cherche à rendre compte de la construction du monde par un démiurge. Mais justement, avec cet artisan divin, Platon offre à la postérité le modèle valorisé de l'activité créatrice de *l'homo faber*. C'est ainsi pourquoi d'ailleurs le discours très fréquent des techniques nouvelles est un discours de fabrication et pas un discours de pilotage et de fabrication. Ce sont depuis lors les « arts et métiers » des manufactures et de l'industrie : des arts du *faire*.

Ces deux modèles impliquent des rapports différents avec leur environnement naturel et social. Raphaël Larrère a pu montrer que le pilotage, pour avoir quelque chance de réussite, suppose de tenir le plus grand compte de l'environnement

naturel complexe (et de l'environnement social - tout aussi complexe) dans lequel il s'inscrit. C'est une démarche attentive, empirique et précautionneuse, si sensible au contexte de production qu'elle doit toujours être adaptée et n'est guère reproductible à l'identique. A l'inverse, le réductionnisme obligé des techniques de fabrication fait que les objets techniques produits de la sorte - objets, qui sont de plus en plus standardisés pour des raisons commerciales - sont nécessairement indifférents au contexte dans lequel ils sont employés.

Qu'elle relève de la fabrication d'objets techniques ou du pilotage de processus naturels, toute action technique a des effets non intentionnels, et certains de ces effets sont susceptibles de nuire. Ceci étant admis, des différences apparaissent. Parce qu'ils se contentent d'orienter des processus naturels, les arts du *faire-avec* et du *faire-faire* mobilisent moins d'énergie et ont une moindre puissance de transformation de la nature que les arts du *faire*. Si bien que les premiers sont susceptibles de représenter une menace en raison des limites du savoir et du savoir-faire de celui qui les met en oeuvre, ou de l'incapacité dans laquelle il s'est trouvé de faire face à un événement imprévu. Alors que les techniques qui relèvent de la fabrication ne sont pas menaçantes par leurs échecs, par leurs insuffisances mais par leurs succès mêmes. C'est, comme l'a argumenté Hans Jonas, que la menace qui pèse sur les conditions de vie que nous léguerons aux générations futures croît en même temps que notre puissance technique. On en peut déduire que la responsabilité de celui qui pratique le pilotage se mesure aux limites de son savoir et de son pouvoir alors que celle des fabricants se mesure à la puissance de la technique qu'ils utilisent.

De quel modèle les nouvelles technologies relèvent-elles ?

La question est de savoir si les nouvelles technologies (biotechnologies, nanotechnologies et biologie synthétique) relèvent de la fabrication d'artefacts ou du pilotage de processus naturels. Au niveau des discours d'accompagnement la chose est entendue : on est dans la fabrication et dans la maîtrise. Par exemple, en se proposant de construire des structures, des engins et des robots atome par atome (grâce au microscope à effet tunnel), Erick Drexler semble avoir défini les technologies dont il s'est fait l'apôtre, comme des arts du *faire*. D'ailleurs on utilise très souvent l'image du Lego® ou du Meccano®. On peut retrouver la même rhétorique dans les biotechnologies, dans les annonces du *Craig Venter Institute* au sujet de la biologie de synthèse ou dans le titre d'un article de vulgarisation paru en 2010 dans le n°445 de *La Recherche* : « construire une cellule de toutes pièces ».

L'unité des nanotechnologies est moins liée à l'échelle nano qu'à ce qu'elle implique : on atteint un niveau - celui des molécules, et des particules - où peuvent émerger des propriétés différentes de celles qui existent à des échelles moins microscopiques. Ces propriétés (physiques et chimiques) ne sont pas toutes prévisibles *a priori*. Les recherches en nanotechnologie reviennent donc à initier des processus dont on entend explorer les potentialités, mais dont ne sait pas très bien où ils conduiront, du moins où ils conduiront tous.

Or, c'est de la même façon que l'on a procédé pour obtenir des transgènes. Il s'agit, là aussi, d'utiliser un certain nombre de manipulations qui conduisent des cellules vivantes à évoluer selon différentes trajectoires, et seule une très faible minorité de ces cellules intègrent et expriment le transgène que l'on a introduit. Dans le clonage des mammifères, si le transfert de noyau somatique dans un ovule énucléé permet d'obtenir dans 2 à 5% des cas un « clone » en apparence bonne santé, dans la majorité des cas on a produit toute une gamme d'accidents de développement, et de causes de mortalité périnatale. Transgénèse et clonage se justifient ainsi par l'émergence de propriétés inédites dans les conditions naturelles ordinaires, mais qu'un dispositif expérimental révèle. L'artificialisation des conditions expérimentales permet ainsi aussi bien dans les nanotechnologies que dans les biotechnologies d'explorer des possibles naturels et de sélectionner ceux qui présentent un intérêt scientifique, médical, et plus volontiers économique ou militaire particulier.

Qu'en est-il de la biologie synthétique ?

Raphaël Larrère avancerait volontiers que la biologie synthétique relève de la même démarche. Selon Michel Morange, la biologie synthétique dérive de la biologie des systèmes. Cette dernière considère tout organisme comme un système formé de « modules » (ou de « briques élémentaires ») qui sont structurellement et fonctionnellement indépendants (du moins partiellement), et donc isolables. L'identification de ces « modules » et de leur fonction est l'objet même de la biologie des systèmes, qui ajoute - seconde proposition épistémologique - que la sélection naturelle a pour mécanisme fondamental une combinaison de plus en plus complexe de ces « modules ».

La biologie synthétique reprend cette conception à son compte et en déduit que, si l'on connaît la structure modulaire d'un système et son fonctionnement (c'est à dire la combinaison des fonctions modulaires), on peut le reproduire artificiellement. Mais on peut aussi le transformer en ajoutant, en retranchant un (ou plusieurs) module(s) voire même en substituant à un « module » naturel, un « module » synthétique. D'où la double ambition de la biologie synthétique :

- Modifier le fonctionnement d'organismes simples en les dotant de « modules » dont ils ne disposaient pas naturellement (ce qui pourrait leur permettre de synthétiser des substances intéressantes en médecine, par exemple) ;
- Créer des organismes simples, en combinant artificiellement les « modules » qui le composent.

Michel Morange a mis en doute l'organisation modulaire des organismes. Si ce fut le cas, selon lui, aux débuts des manifestations de la vie sur terre, l'évolution a effacé cette organisation. Il remarque ainsi, qu'à l'exception de certaines protéines qui contrôlent l'expression des gènes - ou qui participent aux interactions cellulaires - les peptides qui se sont combinés pour former des protéines ont perdu toute autonomie de structure et de fonction. Dans le prolongement de cette critique, Raphaël Larrère ajouterait que la conception systémique sur laquelle reposent la biologie des systèmes et les ambitions de la biologie synthétique, est quelque peu schématique. Si l'on conçoit un organisme simple comme un système,

les sous-systèmes (ou modules) qui le composent sont interdépendants (et non relativement indépendants), car ils sont inscrits dans un réseau d'interactions. Chaque « module » n'est donc rien d'autre qu'un nœud dans ce réseau d'interactions ... de telle sorte qu'il a nécessairement plusieurs fonctions et non une seule. Si l'on retranche, si l'on ajoute, ou si l'on remplace un « module », on ne retranche pas, on n'ajoute pas une fonction, ou on ne lui en substitue pas une autre ; mais on introduit une perturbation dans un réseau d'interactions sans savoir *a priori* quelles seront toutes les réactions du système. C'est pourquoi, l'ingénieur en biologie synthétique n'est pas un ingénieur qui réalise le projet qu'il a en tête en rassemblant les moyens techniques adéquats, mais un explorateur des possibles. C'est quelqu'un qui introduit une perturbation dans un système, sans savoir ce qu'il en sortira, mais avec l'espoir qu'elle aura, parmi ses conséquences un effet s'approchant d'un résultat désirable - le tout étant de savoir pour qui ce résultat est-il souhaitable. Dans sa démarche, il ressemble fort à ses collègues qui font de la transgénèse ou qui clonent des vaches, des brebis ou des rats.

Une question se pose alors : bien qu'elles soient présentées comme des fabrications et que leurs promoteurs adoptent volontiers un discours d'ingénieur, les nouvelles technologies, relèvent-elles du pilotage, c'est à dire des arts du *faire-avec*, et du *faire-faire* ou bien de la fabrication et des arts du *faire* ?

Dans la transgénèse, comme dans le « clonage » on est bien loin de la démarche de l'ingénieur (bien que certains scientifiques en adoptent la rhétorique) : c'est en bricolant, comme le fait la nature elle-même, que l'on révèle des possibilités naturelles qui n'ont pas eu l'occasion de s'exprimer dans le cours de l'évolution. L'insertion du transgène dans le génome de l'hôte est souvent réalisée en exploitant l'aptitude naturelle d'une bactérie *Agrobacterium tumefaciens* susceptible d'intégrer la « construction génétique » - au préalable inscrite dans un plasmide - et de la transférer dans les cellules hôtes. Ensuite, c'est au segment d'ADN introduit de se débrouiller pour trouver sa place dans le génome d'accueil (ou au génome de se débrouiller pour inactiver ce gène perturbateur). De même, c'est le cytoplasme de l'ovule qui « reprogramme » le noyau transféré et œuvre pour le déspecialiser et le rendre totipotent. Il a certes fallu l'activer artificiellement pour cela. Mais après c'est bien l'ovule, une fois activé, qui a travaillé à réaliser un embryon et c'est ensuite le dialogue entre cet embryon et son environnement utérin qui permettra d'avoir un certain nombre d'avortements, de veaux morts-nés et de clones normalement constitués. En un sens, on a mis l'ovule au travail et, sans ce travail de l'ovule, il n'y aurait pas de « clone ».

Il en serait de même des dispositifs de recherche mis en place dans les nanotechnologies. C'est ainsi par exemple que Bernadette Bensaude-Vincent les analyse : « le dispositif se distingue de l'instrument traditionnel, écrit-elle, au sens où il [...] intervient activement sur le monde. Ce que le dispositif nous apprend sur un phénomène provient de ce que nous 'faisons faire' à divers agents » - que ces agents soient des atomes, des électrons, des molécules. Raphaël Larrère ajouterait : des enzymes, des plasmides, des ovules, les briques élémentaires du vivant que manipule la biologie de synthèse ou les levures qui permettent à Craig Venter d'assembler des fragments d'ADN synthétiques.

On peut alors se demander pourquoi, alors qu'ils sont dans le pilotage (un pilotage assez mal maîtrisé) et que leur responsabilité devrait se mesurer à l'aune des limites de leur savoir et de leur pouvoir, les scientifiques impliqués dans ces nouvelles technologies adoptent volontiers (pas tous sans doute) un discours qui fait croire qu'ils sont dans la fabrication et que leur responsabilité se mesure à la puissance de leurs techniques innovantes.

Raphaël Larrère avancerait volontiers deux hypothèses, la première philosophique et la seconde, plus sociologique.

Si les spécialistes de biologie synthétique se conçoivent comme des ingénieurs, c'est qu'ils considèrent que l'évolution a combiné des « modules » sans finalité, par une sorte de bricolage aveugle, la sélection naturelle s'étant chargée de trier les combinaisons d'avenir. Parce qu'il est ingénieur et entend poursuivre un but, le spécialiste de biologie synthétique peut combiner les « modules » en fonction d'un objectif précis... et donc faire mieux (et plus vite) que l'évolution et donc perfectionner la nature. C'est une ambition que l'on retrouve chez les inspirateurs du programme de « convergence » entre biotechnologies et nanotechnologies. L'évolution ayant procédé par essais et erreurs, l'objectif atteignable est désormais de développer une ingénierie de l'évolution (*evolution by design*, affirme le rapport Rocco-Brainbridge). C'est ce que relève Jean-Pierre Dupuy au sujet du programme NBIC : « La visée proprement métaphysique de ce programme, dont les ambitions ont déjà déclenché une course technologique, industrielle et militaire majeure à l'échelle de la planète, est de faire de l'homme un démiurge, ou plus modestement "l'ingénieur des processus évolutifs". »

La seconde interprétation est que les scientifiques mobilisés par ces nouvelles aventures techno-scientifiques ont besoin de faire croire que l'on est à l'aube d'une révolution technologique et scientifique majeure. Les ressorts du *faire-croire* sont d'ailleurs les mêmes dans toutes les disciplines. L'autre problème est que comme on a déjà parlé de révolution technologique majeure pour les biotechnologies, pour les nanotechnologies, pourquoi pas maintenant pour la biologie de synthèse. On est dans un système de révolution permanente.

On retrouve dans tous les cas un décalage considérable entre un discours qui promet un avenir radieux, et des avancées techniques somme toutes modestes ou toujours à venir. On imagine une large gamme de réalisations, permettant de lutter contre la faim et la pauvreté dans le monde, d'assurer une croissance accélérée, tout en économisant de l'énergie et en respectant l'environnement. Les nouvelles technologies proposées correspondent donc à l'idéal du développement durable - il le faut bien puisque, pour faciliter leur « acceptabilité sociale », il est de bon ton de les « verdier ». Ou bien l'on promet qu'il sera bientôt possible de soigner des maladies aujourd'hui incurables ou dont la guérison exige des traitements traumatisants. S'il peut en être ainsi, c'est que nul ne doit douter de la puissance des techniques qui seront issues de ces recherches.

C'est à de tels discours que s'opposent ceux qui ont quelques raisons de s'inquiéter de la puissance de ces techniques (ou du pouvoir qu'elles accorderont à leurs promoteurs). Mais, tout autant que l'avenir radieux des uns, les scénarios

catastrophe des autres contribuent à faire croire que l'on est véritablement à l'aube d'une révolution technologique majeure, pleine de promesses, ou lourde de menaces. Dans un contexte où la recherche scientifique est de plus en plus financée sur programmes mobilisateurs, c'est en tenant de tels discours et en formulant de telles promesses que l'on peut attirer financements et postes de chercheurs. On assiste alors à la construction d'une bulle technologique... susceptible de se transformer en bulle financière d'ailleurs, si quelques innovations (ou effets d'annonce) viennent conforter les espoirs. Craig Venter semble un bel exemple de la chose. Cela pose un problème d'éthique aux scientifiques : pour continuer à fonctionner (à avoir des crédits et des postes) et donc à faire progresser les connaissances sont-ils autorisés à faire des promesses qu'ils seront certainement bien incapables de tenir et qui ne correspondent pas à leur pratique scientifique réelle ?

Certains (au sujet des OGM en particulier) ne sont-ils pas allés jusqu'à utiliser un double langage ? A l'usage des décideurs (pouvoirs publics, entreprises), ils persistaient à employer un discours prométhéen, leur faisant miroiter les perspectives les plus grandioses que laissaient entrevoir les innovations à venir. Se tournant vers le public, ils répondaient aux craintes exprimées, en se faisant modestes et en disant qu'après tout il n'y a rien de bien nouveau sous le soleil, et que la science avance prudemment sur son petit bonhomme de chemin. N'était-ce pas faire preuve d'un certain cynisme et d'un corporatisme peu soucieux de la responsabilité sociale de la science ?

De nombreuses questions ayant donné lieu à des réflexions assez poussées ont suivi ce second exposé. Il a essentiellement été question d'économie avec le potentiel de développement et le marché de la biologie de synthèse, de fonctionnement de la recherche sous l'angle financement *versus* liberté et de débat sociétal.

La première question concernait le marché : quel est-il ? Est-il réel ? Se fait-il en fonction des promesses ?

Cela dépend de ce que l'on met derrière le mot « marché », dit François Képès. Le marché de la synthèse d'ADN représente quelques millions d'euros par an. Concernant le marché de la biologie de synthèse, il donne deux exemples de réalisations dans la santé humaine.

- Le diagnostic Versant<sup>TM</sup>, développé par Siemens® et qui existe depuis quelques années (on a donc un peu de recul), permet de suivre l'état de 400 000 patients par an, atteints de SIDA ou d'hépatite aux Etats-Unis. Cela représente 100 millions de dollars de chiffre d'affaires chaque année.

- Le médicament-phare de la biologie de synthèse est l'artémisinine, un anti-malarien qui en tant que tel concerne potentiellement un demi-milliard de patients. La FDA\* a autorisé sa mise sur le marché, il y a un an. La production de ce médicament est en train de commencer en France, chez Sanofi-Aventis, sous

---

\* Food and Drug Administration

licence d'une entreprise américaine. Pour le moment, il est trop tôt pour dire comment le marché va se développer.

Raphaël Larrère annonce qu'il ne sait pas très bien quels sont les enjeux économiques de la biologie de synthèse et qu'il connaît un peu mieux ceux de la transgénèse ou du clonage animal. Selon lui, une bonne partie du marché se construit en même temps que se construit la promesse. En parlant de bulle technologique, il veut dire qu'il va y avoir irrigation préférentielle de ces domaines par rapport à d'autres et donc que des pans entiers de la recherche seront délaissés. C'est très ennuyeux pour la recherche en particulier.

Les enjeux économiques des OGM sont considérables. Les progrès agronomiques rendus possibles grâce aux OGM ne représentent pas grand chose mais cela permet aux entreprises d'apposer leur signature sur les génomes des meilleures variétés et de recevoir des royalties. C'est pour cela d'ailleurs qu'elles ont construit des OGM avec la transgénèse qui n'était au départ qu'une manipulation de laboratoire, fort amusante au demeurant, explique Raphaël Larrère.

S'agissant du clonage, les gens qui l'ont pratiqué ont été beaucoup plus prudents dans leurs effets d'annonce, quoi que cela dépend du type de public auquel ils s'adressaient, mais disons qu'il y a eu moins d'engagement, poursuit le conférencier. Et les filières viande, tout du moins en France et en Europe, ont également été bien plus prudentes. Ceci dit, il y a tout lieu de penser que cela présente un intérêt économique restreint. Il est d'ailleurs ressorti d'une longue réflexion de biologistes à l'INRA, à laquelle Raphaël Larrère a participé, que 'la casse était telle qu'on ne voyait pas très bien où pourrait être l'intérêt économique de vendre même de la semence de clone'. Le clonage pour les « pets », ces animaux de compagnie des gens très riches, aurait pu trouver un intérêt mais l'ennui c'est que les clones ne se ressemblent pas toujours très bien, n'ont pas toujours le même pelage... Le clonage de chevaux de course, surtout de hongres du fait qu'ils n'ont pas de descendance, a commencé et il existe tout un circuit. Une start-up française fait cela, et comme on n'a pas le droit de le faire en France, elle envoie les petits embryons aux Etats-Unis. Ils sont mis dans une centaine de juments et c'est là-bas que se passent les avortements et les mises bas. Les jeunes poulains sont ensuite récupérés en passant par la Belgique parce que la France a refusé de les mettre sur le *herd book*, indique Raphaël Larrère. Le risque, étant donné que d'une part ils n'ont pas l'ADN mitochondrial du père et que d'autre part il y a des modifications de la structure génétique, en particulier des phénomènes de méthylation, est qu'ils se révèlent être des toquards. Des gens auront donc dépensé beaucoup d'argent pour pas grand chose. Mais on a appris beaucoup de choses au plan scientifique grâce à cela, tempère Monsieur Larrère.

Un spécialiste de la biologie de synthèse souhaite compléter ce qu'a dit François Képès. Il croit que le vrai défi, au-delà de tout ce que l'on peut dire sur la transgénèse animale et végétale, est de développer une économie basée sur le carbone renouvelable. Aujourd'hui l'économie est basée sur le carbone fossile avec tous les problèmes que cela pose au niveau de la chimie, avec le fait que l'on sait pertinemment qu'il s'agit d'un stock fini. Sera-t-on capable de développer une

économie basée sur le carbone renouvelable qui soit aussi peu que possible en compétition avec les usages alimentaires ? Cela passe par la biologie de synthèse, par les biotechnologies industrielles. Est-ce que demain les fibres textiles seront faites à partir de pétrole comme toujours ou est-ce que l'on va être capable de fabriquer d'autres monomères, molécules de base pour faire des fibres textiles à partir de ce carbone renouvelable ?

Une auditrice s'interroge au sujet du financement de la recherche en biologie synthétique. « Comme on est très près des applications, j'imagine qu'il s'agit de financements privés. Vous dites que le financement de la recherche liée à ces causes-là dériverait vers des promesses qui ne seraient pas tenables. Est-ce que c'est le cas ? », dit-elle.

Raphaël Larrère précise que ce qu'il mettait en lumière, n'est pas tant le fait qu'il y ait des investissements privés mais que la recherche se fait de plus en plus sur programme. Un laboratoire quel qu'il soit ne peut fonctionner que s'il répond à des appels d'offres, ce qui 'mange' un temps énorme, pendant lequel ceux qui montent le dossier ne travaillent pas à la recherche. Or ces appels d'offres sont faits à partir d'une politique de la recherche, qui vise un certain nombre d'objectifs, qui selon lui ne sont pas prioritairement celui de remplacer le carbone fossile par du carbone non fossile. Il y a bien un programme blanc à l'ANR (ce qui n'existe pas au niveau européen), mais Raphaël Larrère pense que si l'on veut obtenir un crédit, il faut tout de même parler des thèmes qui sont en vogue. Cela pose vraiment un problème de liberté de la recherche. C'est dommage qu'on ne puisse pas faire de la recherche sur ce qui nous pose question, ce qui nous intéresse scientifiquement sans se préoccuper de si cela a un intérêt économique ou militaire, finit-il.

François Képès revient sur le potentiel de la biologie de synthèse. Il engage l'auditoire à réfléchir à la réflexion épistémologique par analogie qu'il a livrée, disant que la biologie de synthèse était appelée à se développer d'une façon colossale durant le XXIème siècle, comme la chimie de synthèse s'était développée 120 ans plus tôt, et pour des raisons similaires.

On peut observer certains signes, des prémices dès aujourd'hui. La plus grosse subvention en biologie, soit 2 fois 300 millions de dollars, a été destinée à la biologie de synthèse aux Etats-Unis. Elle venait pour moitié de British Petroleum et pour l'autre moitié, de Department of Energy des Etats-Unis. Elle a clairement été attribuée à une personne identifiée comme faisant de la biologie de synthèse et à un projet dont un des piliers est la biologie de synthèse, argue-t-il.

Du côté industriel, on voit l'intérêt de petites compagnies qui viennent de se monter (il y en peut-être 8 ou 9 en France par exemple) et de gros industriels tels que Total en France, British Petroleum en Angleterre, Exxon aux Etats-Unis, qui a financé Craig Venter. Ce sont des dizaines ou centaines de millions qui financent des projets de biologie synthétique. On peut même déjà identifier des débuts de concentration industrielle dans le domaine, pas exclusivement sur l'alternative au carbone, ajoute François Képès.

Donc il y a une part de *buzzword* (mot à la mode) dans le mot *synthetic biology*. Il y a bien sûr également des querelles d'anciens et de nouveaux, avec des nouveaux qui arrivent, jeunes et pas encore bien établis et qui souhaitent attirer l'attention et les financements. Il ne faut pas se leurrer à cause de cela et aussi regarder ce qui est historiquement en train de se produire, indique François Képès. On n'a que 10 ans derrière nous et on sait, si on regarde ce qui s'est passé par exemple pour le laser, que dans 60 ans on aura une industrie très mature, qui aura atteint tout le monde sur la planète. Il faut regarder aussi avec attention les débuts de réalisations dont un petit nombre a été mentionné dans la présentation de Monsieur Képès, sans omettre tout le potentiel de la recherche fondamentale avec ce qu'on commence à savoir faire. Le message que François Képès veut clairement faire passer est qu'il faut être prudent sur ces développements et sur le 'côté *buzzword*' mais il ne faut pas non plus passer à côté de quelque chose qui *a priori* a un potentiel considérable.

Une juriste de l'auditoire estime que comparativement à ce qui s'est produit lors de l'émergence d'autres technologies, il s'agirait d'être vigilant et de mieux réussir l'accompagnement sociétal, en prenant appui sur les expériences précédentes, plutôt malheureuses.

Les spécialistes de biologie synthétique présents dans l'assemblée sont tout à fait d'accord. L'un d'eux ajoute que c'est la raison pour laquelle, il y a ce souci d'associer les réflexions éthiques aux travaux des scientifiques et que c'est essentiel lorsqu'on travaille avec du vivant. Et c'est la démarche qui a été entreprise dans le cadre de TWB. Il revient à la bioremédiation dont il était question un peu plus tôt, disant qu'il ne construirait jamais un micro-organisme qu'on relarguerait dans l'environnement car c'est une source de gros ennuis. Il y a selon lui tellement d'autres choses à faire, par exemple fabriquer des molécules, aujourd'hui difficiles à extraire de végétaux ou d'animaux, pour des besoins pharmaceutiques, cosmétiques, industriels... De la même façon, bien qu'il juge très intéressant voire essentiel que des gens y travaillent, il ne travaillerait jamais sur d'autres codages d'ADN avec des visées d'application à court ou moyen terme. Pour ce scientifique, c'est là qu'il faut être raisonnable et avoir une réflexion assez poussée. On a la possibilité de faire des choses que l'on n'aurait pas pu faire il y a 5 ans, poursuit-il. Sera-t-on capable de construire des usines cellulaires pour transformer le carbone renouvelable ? Va-t-on réussir à faire consommer le dioxyde de carbone, responsable de l'effet de serre, aux micro-algues pour faire des composés d'intérêt ? Nous en sommes aux balbutiements et les Etats-Unis ont investi 2 milliards de dollars sur ces sujets au cours des 2 dernières années, c'est un signe encourageant.

A propos de l'accompagnement sociétal de l'émergence de la biologie synthétique, Raphaël Larrère pense que cela peut concerner non seulement la vigilance mais aussi le type de question que l'on se pose.

Si l'on reprend le débat sur les OGM, il a été très longtemps bloqué par le débat éthique sur la question des risques pour l'environnement, la santé... Il relate qu'une doctorante avait fait une étude sur 9 comités d'éthique (7 en Europe et 2 au Canada), qui avaient émis des avis au sujet des OGM. Elle a constaté

qu'effectivement la discussion se bloquait systématiquement et que l'on privilégiait toujours la question des risques, excepté 3 comités (le suisse, le danois et le COMEPRA en France). Alors une des leçons que l'on peut tirer de cette expérience sur les OGM, c'est qu'il faut se préoccuper des risques évidemment, c'est la première responsabilité du promoteur d'une innovation quelconque, mais ne pas occulter la question des transformations du monde, notamment celles qui sont associées à la construction même de l'innovation. Par exemple, il n'y aurait pas eu d'OGM, si la recherche publique n'avait pas été mise au service de la compétitivité économique. Mais il est difficile de se faire une idée des transformations du monde qui seraient produites par une innovation. Au sujet des nanotechnologies par exemple, il est actuellement très difficile de faire la distinction entre les promesses et les choses qui risquent d'arriver dans les 15 prochaines années. Pour la biologie synthétique, c'est encore pire car *a priori* de nombreux secteurs sont concernés, mais on ne sait pas encore lesquels exactement et on ne sait pas très bien quelles transformations du monde cela pourrait produire, ni si ces transformations sociales auraient un effet sur la justice et sur la liberté.

Par rapport aux réponses aux appels d'offres et à la façon dont fonctionne la recherche, Anne Cambon-Thomsen a signalé que le comité d'éthique du CNRS avait produit un avis qui était probablement publié, ou allait l'être incessamment, sur le site Internet du CNRS. Il concerne les implications et l'aspect éthique de l'incitation à la recherche par des appels d'offres.

Anne Cambon-Thomsen a ensuite réagi par rapport au modèle binaire, le *faire-faire* ou *faire-avec* versus le *faire*, présenté par Raphaël Larrère. Ce modèle est relativement commode pour catégoriser les différentes façons de vivre la recherche, l'innovation et les nouvelles technologies ainsi que leurs impacts, mais la biologie de synthèse ne serait-elle pas à la fois du *faire* et du *faire-faire* ? Cette espèce de dichotomie n'empêche-t-elle pas finalement d'aborder le problème ?

Raphaël Larrère précise que même dans les autres technologies, il y a toujours eu combinaison des 2 modes.

Pendant très longtemps, la fabrication a exigé l'utilisation de main d'œuvre servile : on faisait faire du travail à des hommes et on utilisait la force des animaux (avec la traction hippomobile par exemple). De même, le pilotage utilise des fabrications, des outils. Par exemple, pour faire un vin de bonne qualité, on a recours aujourd'hui à des analyses chimiques régulières, des capteurs d'hydrométrie, on est branché en permanence sur les prévisions météorologiques et très souvent même dans certaines entreprises relativement importantes, les fermentations contrôlées, le sont par ordinateur.

Il s'agit en fait de 2 orientations, l'une qui a pour but de fabriquer quelque chose qui va être reproduit de manière plus ou moins standardisée et l'autre dont l'objectif est quand même d'essayer d'utiliser les outils dont on dispose, qui peuvent d'ailleurs être issus du *faire* (de la fabrication), de façon à composer avec la nature et à utiliser au maximum des processus naturels pour atteindre l'objectif que l'on souhaite.

Par exemple, c'est ce qui va permettre de dire qu'un OGM n'est pas un artefact, c'est une plante bien vivante et c'est parce qu'elle est bien vivante et qu'elle peut se croiser avec d'autres plantes qu'elle peut présenter un danger. Quant au veau cloné, c'est un veau authentique. Ce ne sont pas des artefacts, on produit quelque chose qui est en fait une coproduction de la nature et du génie humain (qui peut utiliser des moyens issus de l'industrie). Il y a toute une partie qu'on peut faire sur ordinateur qui relève du faire et en même temps on va mettre des cellules ou des levures au travail pour pouvoir faire une partie de la manipulation et en fait ce sont elles qui vont réussir à produire d'une certaine façon.

L'animateur prend toute une série de questions de la part de l'auditoire afin d'identifier des thématiques à discuter en petits groupes.

- Est-ce que les systèmes de confinement sont vraiment sûrs ?
- A propos du dialogue sociétal, le CIR (crédit impôt recherche), participe-t-il de la démocratisation (puisque les industries font aussi de la recherche fondamentale) ou au contraire est-ce une non démocratisation ?
- Qu'est-ce que la conception rationnelle de l'épigénome ?
- Comment l'état d'esprit « biologie de synthèse » module-t-il la façon dont la recherche est faite et dont les applications sont envisagées ? Pourquoi cela a-t-il de l'importance et comment cela se traduit-il en pratique ?
- Vous calquez un peu la biologie de synthèse sur la chimie de synthèse et vous pensez que dans 60 ans ce sera à maturité. Comment pouvez-vous en être sûr ? A mon avis les prédictions sont très difficiles à faire et si vous regardez dans le passé, les gens qui ont prédit ce qui allait se passer dans 60 ans, se sont tous trompés. Alors est-ce que vous pouvez exclure qu'il y ait une accélération soudaine des innovations qui ferait que cela pourrait aller beaucoup plus vite ?
- Quelle prise en compte de l'aspect systémique des briques de la vie dans les travaux de biologie synthétique ?
- Comment les non biologistes perçoivent-ils la biologie de synthèse ? A-t-on des retours ou des études sur cette question ? Que peut-on faire pour que la biologie de synthèse soit bien acceptée par la société ?

L'animateur, sociologue, répond que tout dépend de l'utilité qu'on attribue aux sciences sociales et c'est un grand débat. Les sciences sociales sont-elles là pour faire accepter les innovations à la société ou pour amener à se questionner collectivement sur une innovation donnée ?

Puis il dégage deux thématiques de réflexion à partir de l'ensemble des questions d'intérêt, l'une s'axe sur le débat sociétal et l'autre, sur les enjeux épistémologiques.

→ L'état des réflexions du groupe sur le débat sociétal est le suivant :

Faut-il préparer les gens aux innovations futures et de quels outils dispose-t-on pour le faire ? Très vite, la question de savoir s'il faut légitimer l'innovation, notamment en expliquant les bénéfices à venir ou plutôt susciter l'intérêt et comment le faire s'est posée.

A partir de nos expériences passées des débats publics, quelles sont les bonnes questions à se poser et les erreurs à éviter ?

Que faire si lors d'un débat public, il y a un rejet de la part du public ? Quelle est la valeur de l'opinion publique à ce moment-là ? Il ne faut pas reproduire l'erreur de prendre des décisions stratégiques avant d'avoir mis le sujet en débat, comme cela avait été fait dans le cadre des nanotechnologies.

Pour faire naître le débat, faut-il partir d'exemples précis, d'innovations compréhensibles, d'applications concrètes ou d'explications biologiques difficiles à comprendre pour le public, sachant que cela fait partie d'un ensemble flou, même pour les chercheurs qui ne savent pas exactement ce qui va ressortir de cette nouvelle façon de faire de la biologie ?

Le risque de se baser sur des exemples précis pour débattre est de perdre la dimension intégrative de la recherche où l'on ne sait pas ce que l'on va obtenir.

La question comment mettre le savoir en circulation s'est également posée. Qui doit le faire ? Les chercheurs seuls ? Sont-ils formés à la communication ? Est-ce qu'ils peuvent être aidés et comment ils doivent l'être ? Est-ce que c'est le travail du chercheur ? Doit-il expliquer ce qu'il fait au risque d'être inintelligible ? Quelle est sa capacité à vulgariser ? Est-ce qu'il est capable, au-delà de ce qu'il fait dans son laboratoire, d'expliquer la portée de ce qu'il développe ? Cette mise en circulation du savoir est-elle du ressort des médias ? Est-ce leur rôle ? A la réflexion, les médias ne sont pas forcément les mieux placés pour relayer les informations que les scientifiques peuvent donner sur les faits eux-mêmes.

Sur un plan méthodologique, l'exemple des *focus groups*, qui sont plus un recueil d'opinions des gens que du transfert de savoir vers les gens, a été pris. Cette méthode consiste à réunir des citoyens, partagés en groupes représentatifs de la société (chercheurs, patients dans le cadre de la santé...), pendant une période assez longue, pour débattre. A l'issue de ces débats, on peut avoir l'opinion des gens. Il peut y avoir des échanges entre les personnes si on ne fait pas que des groupes thématiques, mais aussi des groupes mixtes. Une autre méthodologie de confrontation de groupe consiste à fondre 2 groupes aux convictions différentes et à leur demander d'argumenter à l'inverse de leur position. Ainsi, ils relativisent et ils comprennent la position adverse. Ils font en quelque sorte 'un travail sur eux-mêmes'.

Par rapport aux innovations précédentes, l'on se situe à un moment où il est possible d'être en co-construction (pas au sens sociologique du terme évidemment), c'est-à-dire d'accompagner l'innovation du débat sociétal. C'est la raison pour laquelle, le groupe s'est beaucoup interrogé sur les modalités du débat public, afin de trouver les bonnes façons de faire, les bonnes méthodologies. Et il s'est rendu compte que la volonté des chercheurs, qui est plus de la communication, est différente du recueil d'opinion.

Il a donc semblé important d'essayer d'associer ces différentes modalités pour atteindre un objectif cohérent et surtout pas une légitimation *a posteriori* d'une pratique qui se serait développée. Il faudrait veiller à s'écarter du spectre du risque, en essayant de donner tous les arguments des possibles notamment. Cette façon de faire expose malgré tout au risque qu'à un moment ou un autre, que ce soit au niveau du recueil d'opinion ou du débat lui-même, les gens disent « on n'en veut pas » ou « on n'est pas d'accord », mais elle semble plus intéressante que de légitimer une innovation déjà en route.

Le groupe qui s'est formé autour sur les enjeux épistémologiques de la biologie de synthèse, comprenait 8 personnes (autant d'hommes que de femmes) dont 7 biologistes et un sociologue. Il a basé ses réflexions sur une liste de points et questions formulés au cours de la séance en commun :

- Jusqu'où peut-on pousser l'analogie biologie de synthèse/chimie de synthèse ?

- Le confinement est-il solide, réel ?

- Les expériences qui elles-mêmes modifient les conditions de l'expérience ne sont-elles pas une impossibilité à l'obtention d'un confinement qu'on puisse garantir ?

- L'aspect systémique des biobriques et la conception rationnelle, notamment de l'épigénomique

- L'état d'esprit des scientifiques qui concourent à faire progresser les connaissances ou technologies dans un domaine et les relations entre différentes sciences dures ou de la nature d'une part et entre sciences de la nature et SHS, d'autre part

Concernant le premier point, le groupe s'est demandé si l'outil informatique, qui permet une modélisation de processus plus complexes que ne peut le faire le cerveau humain, peut justifier une certaine accélération ou faire que cela se passe différemment aujourd'hui de ce qui s'est passé dans la chimie de synthèse.

Ce qui en est ressorti, c'est qu'effectivement l'aspect modélisation existait au moment de la chimie de synthèse mais que pour des processus plus complexes (par exemple dès lors que l'on parle de plusieurs molécules), cela dépasse ce qu'on peut faire avec son esprit et l'outil peut permettre une certaine accélération qu'on ne sait pas vraiment apprécier.

A propos de l'état d'esprit des scientifiques porteurs de progrès, il a été rappelé que dans les années 1950, les physiciens ont apporté une vision différente de la biologie qui visait à y mettre de l'ordre ; cela a abouti à la biologie moléculaire. C'est peut-être un peu ce qui est en train de se passer pour la biologie de synthèse où l'on essaie de simplifier, de mettre de l'ordre... L'arrivée des physiciens en biologie avec leur vision simplificatrice du domaine n'a pas été accueillie avec ouverture par les biologistes qui n'avaient pas la même façon d'aborder les questions, mais ils se sont finalement rendu compte que cela avait

permis de faire de grands pas. Ce genre de situation mettant en relation différentes sciences pourrait peut-être se produire aujourd'hui, notamment dans la biologie de synthèse.

Le groupe a discuté de la prise en compte du paramètre temps, qui pouvait dans certains aspects de la biologie synthétique être un paramètre sur lequel on s'appuyait et dans d'autres, un paramètre dont on voulait s'abstraire. Il a conclu qu'il y avait vraiment plusieurs types de biologie de synthèse.

Au sujet de la conception rationnelle dans la biologie de synthèse et l'épigénome en particulier, il a été question de l'intérêt éventuel de faire travailler ensemble très tôt, au moins dès la conceptualisation d'un domaine sinon d'un projet particulier, des SHS, des sciences dures et des sciences de la nature. Ceci en tenant compte de la complexité de faire ce dialogue et du fait que les institutions de recherche y poussent au plan théorique, mais ne donnent aucun moyen pour le faire. En outre, ce genre de travail met en porte-à-faux par rapport aux disciplines d'origine parce qu'il demande du temps et qu'il n'aboutit pas à des productions standard de ces disciplines. Et il y a une espèce de tension entre la nécessité de faire des choses très en amont et en même temps le fait que ce n'est pas de cette façon que travaillent les disciplines d'habitude. Donc comment arriver à faire évoluer cela ?

Il a été évoqué plusieurs façons de faire entrer en relation ces types de sciences différentes, aussi bien dans des montages de LabEx que dans d'autres dispositifs existant en Angleterre ou aux Etats-Unis. Le sociologue a souligné la différence avec la relation de prestation de services effectués par les sciences sociales, qui va jusqu'à permettre une observation mutuelle et un retour, après analyse par des sciences sociales de pratiques de laboratoire. Enfin, on s'est dit qu'on pourrait peut-être aller encore plus loin en amont et que c'était plus de l'interpénétration de disciplines en tant que telle plutôt qu'autour d'un projet précis.

Autant ce qui s'est dit dans un groupe que dans l'autre, c'est que le développement de la biologie de synthèse fournit une opportunité formidable du fait de son positionnement, engagé mais pas trop encore, pour qu'il y ait cet effort de co-construction science et société d'une part et sciences biologiques et SHS d'autre part, remarque l'animateur de la séance.

Anne Cambon-Thomsen précise que ces opportunités sont présentes à Toulouse avec TWB qui inclut les 2 versants :

- philosophie et sciences humaines sur le versant social de la biologie de synthèse via l'Institut Catholique de Toulouse
- dialogue sociétal *via* la plateforme génétique et société de la génopole Midi-Pyrénées.

Il y a un deuxième outil sur place, l'ITAV (Institut des Technologies Avancées du Vivant), hôtel à projets interdisciplinaires (pour favoriser les collaborations entre sciences de l'ingénieur ou informatique et sciences biologiques). On peut très

bien imaginer répondre à un appel d'offre de l'ITAV sur ce type de problématique en faisant intervenir des SHS, des sciences de l'ingénieur et des sciences biologiques, avance Anne Cambon-Thomsen.

D'après l'animateur, l'identification des choix de société qui accompagnent les développements de la biologie de synthèse, qui vont visiblement s'imposer au travers même de choix très techniques finalement, pourrait être le début de la co-construction. Mais il faudrait en savoir un peu plus pour pouvoir en débattre plus précisément.

Anne Cambon-Thomsen soulève un paradoxe : plus l'on veut faire de projections dans le futur et imaginer des applications assez précises, plus l'on a de chances de se tromper, or il a été dit à plusieurs reprises lors des débats de cette séance, qu'il faut se baser sur des éléments concrets pour réfléchir ensemble, établir le dialogue et débattre. De plus, il faut commencer ce dialogue très tôt. Ainsi, si on veut dialoguer sur des choses concrètes on a toutes les chances de dialoguer sur des fausses promesses et si l'on veut commencer un dialogue sur des choses générales, on n'y arrivera pas, anticipe-t-elle.

## Volet 3 - « Biologie synthétique et vie artificielle »

### PRESENTATION

Y a-t-il un protocole conduisant au comportement vivant de la matière et la vie peut-elle le être le résultat d'une suite d'opérations techniques? Les hommes peuvent-ils remplacer le créateur? Faut-il au contraire penser que tout artifice biologique n'est possible que par la transformation de systèmes vivants déjà existants?

Un des enjeux que sous-tendent ces questions est, sur le plan économique, la possibilité de considérer ces systèmes comme des systèmes inertes à une opération près, c'est-à-dire comme des objets industriels normaux. -Mais peut-on privatiser la nature? De quel génie un système actuellement vivant est-il l'œuvre? Son existence est-elle un miracle improbable ou le résultat d'une suite d'événements reproductibles? La nature travaille-t-elle comme le biologiste synthétique?

## PROGRAMME

- 13h45 *Accueil des participants et remise des documents*
- 14h00 **Présentation de l'atelier et du volet 3 par Joël GELLIN**
- 14h10 **Tour de table**
- 14h30 **Intervention de Jacques LEFRANÇOIS, professeur de philosophie et généticien, Université Paul Sabatier-Toulouse 3, Toulouse**  
***Biologie synthétique et vie artificielle***
- 14h45 Discussion
- 14h55 Intervention de Jean-François HAÏT, journaliste scientifique, créateur et rédacteur en chef de KwantiK !, premier site d'actualité des sciences et technologies en région Midi-Pyrénées, Toulouse
- CETTE INTERVENTION N'A PU AVOIR LIEU, EN RAISON D'UN EMPECHEMENT DE DERNIERE MINUTE**
- 15h10 Discussion
- 15h20 **Identification des questions à débattre en petits groupes**
- 15h50 *Pause et formation des groupes*
- 16h05 **Ateliers de réflexion en petits groupes**
- 17h05 Synthèse par ateliers
- 17h35 **Synthèse en commun animée par Joël GELLIN**

## SYNTHESE

Dans sa présentation, Jacques Lefrançois a expliqué, à travers une réflexion philosophique, ce qu'a réellement fait Craig Venter qui annonçait le 20 mai 2010 avoir créé la première cellule vivante synthétique. A-t-il réellement créé ou inventé cette cellule ? Est-ce de la chimie ? Ou le détournement de processus biologiques ? A-t-il simplement recopié quelque chose d'existant ?

Jacques Lefrançois a commencé son discours par une anecdote : « Quand j'avais 16 ou 17 ans je m'étais laissé aller à donner la réplique à deux témoins de Jehovah -deux vieilles dames abstraites, un peu jaunes mais acharnées qui avaient alors pris le pli d'assaillir ma porte. Un jour que je voulais écourter l'argumentation et de façon quelque peu irrespectueuse je leur avais dit qu'un savant venait de fabriquer pour la première fois une cellule vivante à partir de ses composants moléculaires et qu'ainsi, le domaine réservé de Dieu venait de rétrécir. Leur stupeur était extrême et nous nous sommes quittés sur leur résolution dubitative d'en apprendre plus... Je ne les ai évidemment jamais revues. »

Bien des années plus tard, le 21 mai 2010 le journal Le Monde titrait à son tour : «Un généticien américain crée la première cellule vivante synthétique » - l'article précisait : « Le pionnier du séquençage du génome humain, le biologiste américain Craig Venter, a dévoilé, jeudi 20 mai, la création de la première cellule vivante dotée d'un génome synthétique. Une « étape importante scientifiquement et philosophiquement », « dans la compréhension des mécanismes de la vie et qui ouvre la voie à la fabrication d'organismes artificiels » selon les mots du chercheur rapportés par le Monde.

L'article poursuit : « Il s'agit de la création de la première cellule vivante synthétique, au sens où celle-ci est entièrement dérivée d'un chromosome synthétique », explique Craig Venter, créateur de l'Institut du même nom et coauteur du premier séquençage du génome humain rendu public en 2000. « Ce chromosome [élément porteur de l'information génétique contenant un groupe de gènes de l'organisme] a été produit à partir de quatre flacons de substances chimiques et d'un synthétiseur, et tout a commencé avec des informations dans un ordinateur », poursuit-il.

L'affaire, commencée pour Jacques Lefrançois des années auparavant par un canular semble ainsi bouclée -mais qu'a fait Craig Venter ?

Lui et son laboratoire ont greffé dans une bactérie réceptrice un chromosome bactérien dont la molécule a été entièrement polymérisée dans une machine à synthétiser l'ADN...

Qu'est ce qu'un chromosome ? C'est une molécule issue de la copie dans une cellule mère par des enzymes de répliation d'un autre chromosome qu'on pourrait dire chromosome père en précisant que chez les bactérie la paternité est clonale et qu'elle est donc ici grammaticale.

Qu'y a-t-il donc d'original dans l'exploit de Venter ? Tout dans sa démarche est presque identique à la définition qui vient d'être donnée à ceci prêt que la copie ne s'est pas réalisée dans une cellule mais dans le tube d'une machine à PCR. La première conséquence est que le chromosome matrice pouvait n'être pas entièrement naturel et qu'en plus des séquences signatures qu'il y a introduites (watermarks en anglais, filigranes), il aurait pu y ajouter des séquences codantes éventuellement étrangères au chromosome naturel. C'est d'ailleurs ce qu'il a fait en introduisant un gène de résistance à un antibiotique qui ne s'y trouvait pas au départ et qui a permis d'identifier et de récupérer les cellules portant le chromosome artificiel avec la certitude que c'était bien lui qui leur permettait de vivre.

Est-ce de la chimie ? Est-ce que le procédé peut s'apparenter à un protocole analogue à ceux qu'on met en œuvre sur la matière inerte ? La polymérase utilisée est une polymérase résistant aux chocs thermiques utilisée en PCR -elle est originaire d'une autre bactérie (par exemple : *Thermus aquaticus*) que celle dont est issu le chromosome d'origine mais elle n'est pas le résultat d'une invention humaine. Une part humaine dans son élaboration n'est pas exclue mais elle se limiterait à quelques modifications ponctuelles correspondant à l'amélioration de ses propriétés -un peu comme l'ajout d'un trou au bord d'une noix de coco servant de récipient aux fins de l'accrocher. Sans cette enzyme dont l'auteur presque exclusif est une espèce bactérienne (*Mycoplasma mycoides*) l'appareil de PCR ne fonctionnerait pas.

La chimie, pour sa part fabrique massivement ses réactifs. Il lui arrive certes d'utiliser des raccourcis industriels en utilisant des matières premières en partie élaborés par des processus naturels (pétrochimie) mais ses protocoles sont des suites d'opérations spécifiées dans le détail. Au contraste, les opérations chimiques de la biologie font pour leur part massivement appel au génie propre des systèmes biologiques dont les produits sont le résultat d'une histoire qui se perd, comme on dit, « dans la nuit des temps ». Une polymérase a très peu de chances d'être le résultat intégral d'un projet humain. Finalement, le plus « chimique » de l'opération de Craig Venter, c'est le récipient, c'est-à-dire l'outil qui atteste l'artifice.

Ceci étant dit pour faire la part de l'invention humaine dans le détournement des processus biologiques il faut malgré tout préciser que l'ADN est une molécule, que les polymérases utilisées en PCR sont également des molécules et que l'action d'une molécule sur une autre est une réaction chimique. Ce qui n'est pas « chimique » dans le cas qui nous occupe, c'est la position de l'acteur humain comme auteur principal des objets qu'il manipule. L'événement est certes chimique mais la plus grande partie de ce qui le rend possible n'est pas le résultat d'un procédé...

Il nous faudra revenir sur cet aspect des choses parce qu'après tout ce que j'avance est largement un instantané historique poursuit Jacques Lefrançois : les premières espèces chimiques de l'histoire de la chimie sont d'abord elles aussi extraites (transformées et purifiées) à partir de la nature -mais elles sont d'abord très simples voire simplifiées : la chimie commence par l'analyse avant de

conquérir la synthèse. En biologie, la situation est différente. Ce qu'on extrait et purifie est déjà complexe et l'on est loin de pouvoir le synthétiser : c'est un processus biologique dont l'équivalent chimique serait un casse-tête dont le coût serait monstrueux. C'est ainsi que les antibiotiques sont massivement extraits de milieux de réaction biologiques et que les analyses chimiques de leurs macromolécules n'ont pas conduit à la conception de protocoles chimiques de synthèse. Le procédé encore courant de la maîtrise biologique est massivement le détournement de mécanismes biologiques et en aucun cas leur reconstruction. ça consiste à insérer dans des processus biologiques seulement partiellement connus des étapes qui en modifient le comportement -un peu comme si, sans savoir rien d'un langage informatique on repérait par exemple un morceau de code correspondant à une entrée de données -par exemple des valeurs pour des variables graphiques et qu'on soit ainsi en mesure de faire calculer et afficher des figures au programme compilé sans avoir rien programmé du reste. En biologie, c'est par exemple le cas de la transgénèse dont les effets remarquables ne sont possibles que par l'existence préalable de l'organisme qu'on détourne de son fonctionnement naturel (historiquement hérité) en lui donnant la servitude d'une fonction supplémentaire qui ne présente pas nécessairement d'avantage pour lui. Les organismes végétaux produisant des protéines animales d'intérêt thérapeutique sont par exemple des monstres au sens adaptatif du terme -mais aussi les plants de coton transgéniques capables de résister à des insectes que les paysans indiens cultivent et qui se révèlent, à cause de l'ignorance où nous sommes des effets complexes de la transformation que nous avons opérée, sensibles de façon dramatique à certains virus. En définitive, ce qui fait la différence entre la chimie et la biologie, c'est le déséquilibre proportionnel de la connaissance explicite et du pouvoir technique : il n'est pas nécessaire de tout savoir dans le détail d'un système biologique pour l'asservir. Pour synthétiser chimiquement, c'est-à-dire de façon inerte une molécule on doit connaître toutes les réactions nécessaires pour spécifier toutes les étapes. Bref l'inerte, ça ne marche pas tout seul -ou alors, c'est une machine qu'on a fabriquée. Donc, jusqu'ici tout notre pouvoir sur les systèmes vivants consistait à les transformer, à en dévier le comportement vers des pistes inédites -en aucun cas à les engendrer et encore moins à les inventer. Au contraste de nos machines inertes les organismes sont des machines qu'on n'a pas fabriquées. L'argument théologique (the watchmaker) de William Paley repose précisément sur ce point : les machines dont nous ne pouvons pas être les auteurs doivent bien en avoir un autre. Suivez mon regard... On connaît la « réfutation » de Richard Dawkins : si tous les objets dont la complexité ne peut pas s'expliquer par une combinaison aléatoire d'événements doivent avoir été produits par un objet d'une complexité supérieure alors cet objet lui-même doit avoir un concepteur. Le point crucial c'est précisément le hasard, la possibilité que la complexité organisée se forme par hasard : la finalité, l'intentionnalité du processus n'est pas dans les événements, elle est dans l'ordre qui les enchaîne comme des opérations ordonnées par un but qu'elles réalisent. Chaque étape complète un projet dont la réalisation est en cours et qui préexiste : ça sait ou ça va. Dans ce cas, la construction des objets (inertes ou vivants), c'est l'accomplissement d'un programme : l'ordre n'est pas seulement issu d'un ordre supérieur, c'est-à-dire plus ordonné encore -il est issu d'un ordre représenté. Il est représenté dans la

succession des opérations comme la description d'un projet qui est la clé de leur ordre de déroulement. En temps ordinaire, nous n'avons pas à nous soucier d'un tel algorithme de production de la vie parce que toute poule vient d'un œuf et toute cellule d'une autre cellule. Le programme qui les fait exister n'est pas un algorithme de production c'est un programme de fonctionnement : il n'explique pas l'apparition du vivant mais sa conservation. Tout chromosome bactérien est la copie d'un autre chromosome (la copie de son message) mais il n'est pas le programme de son invention -si l'on veut, il n'est pas l'auteur du message qui le décrit -bien plus : le message qui le décrit ne décrit pas les événements ni leur emboîtement conduisant à l'existence d'un objet correspondant à cette description. Si l'on réfléchit en revanche à l'ordre des événements qui conduisent de la matière inerte à la matière vivante il faut envisager de ne plus se satisfaire d'expliquer le vivant par le vivant mais chercher un chemin (scénario) qui décrive l'apparition d'un système auto répliquatif, c'est-à-dire auto-conservateur à partir de structures qui n'en possèdent pas les propriétés.

Nous ne cherchons pas le programme qui copie le chromosome mais le programme qui l'écrit la première fois sans modèle. Ce programme se réduirait à une création s'il se réduisait à une seule opération. On voit d'ailleurs apparaître le paradoxe inverse de celui de Dawkins (le créateur du créateur) : si le programme se réduit à une seule opération il peut très bien s'être écrit au hasard -il cesse d'être improbable. Finalement l'existence du miracle ne suppose pas nécessairement l'existence de dieu...

En ce qui concerne l'existence du chromosome, il est clair qu'il n'est pas le résultat d'une création (l'algorithme d'une seule opération) -nous sommes contemporains de sa production : nous voyons fluctuer les chromosomes bactériens. Nous les voyons s'écrire... Ce que ça nous dit, c'est que la nature travaille comme le biologiste (peut-être plus modestement mais elle n'est pas pressée) : elle procède par petites modifications qui ne sont possibles que sur la base de l'existence préalable de ce qu'elle modifie. Elle ne construit pas dans le détail à chaque génération les systèmes vivants, elle ne refait pas sans arrêt l'histoire : elle les reproduit, c'est-à-dire les recopie comme nous utilisons les structures vivantes pour les détourner. Nous voyons s'écrire les chromosomes et nous voyons que dans ce processus le chromosome est à la fois la page et l'écriture -mais séparées par le temps. Un chromosome présent en cours d'écriture (c'est-à-dire dans son histoire) c'est l'écriture d'une extension du message sur le dos du livre qui contient le message précédent. L'histoire du vivant, ce n'est pas une invention qui bégaie, ce sont des inventions indépendantes mais complémentaires qui s'accumulent. La nature ne remanie pas tout le livre à chaque génération, pas plus que Craig Venter n'invente le chromosome de *Mycoplasma mycoides*. Il le modifie, ce qui suppose qu'il existait. Il est tout à fait indicatif qu'une partie importante de son programme de biologie synthétique soit la recherche d'un génome minimal : loin de construire un génome, il le dépouille pour le réduire à l'os de ce qu'il ne peut édifier. Sur cette seule base peut être reconstruit quelque chose dont la nouveauté ne devrait rien à la nature, c'est-à-dire à l'histoire de l'espèce -et dont accessoirement il pourrait se revendiquer l'auteur.

Dawkins évoque un horloger aveugle (blind watchmaker) : l'histoire de l'espèce écrit l'espèce sans en avoir le plan -à l'aveugle donc, c'est-à-dire en modifiant le message sans le relire. La complexité aléatoire, ça demande du temps et une acquisition irréversible : la reproduction...

Si l'on se dit que l'algorithme constructif du vivant ne doit pas avoir à tout recommencer sans cesse (la vie ne serait qu'une fluctuation sans lendemain de la matière inerte), il faut que l'écriture présente se fasse sur le dos du livre : tel est le miracle de la reproduction des organismes et son pouvoir de mémoire que chaque écriture ainsi saisie devient le livre, c'est-à-dire quelque chose qu'il ne sera pas nécessaire de réécrire (au sens de réinventer) parce qu'il sera suffisant de le recopier. C'est ce qu'a fait Craig Venter, il a recopié.

Une fois la reproduction acquise la vie cesse d'être un mystère : c'est juste quelque chose qu'on ignore mais dont on peut tout apprendre avec le temps, l'expérience et la manipulation. Il n'y a plus d'ignorance de principe -une part de dieu que nous ne pourrions réduire... Le mystère des intentions d'un démiurge -il n'y a plus d'intentions. C'est la reproduction qui réconcilie le hasard et l'improbabilité.

Le scénario de l'algorithme constructif des premières structures minimales auto conservatives, c'est ce qu'essaie de reconstituer l'évolution pré-biotique. La nature des molécules impliquées est de peu d'importance pourvu qu'elles aient les propriétés attendues : la boucle de reproduction acquise, le temps peut écrire le livre...

Il y a une conclusion à tirer de l'exploit de Venter : c'est qu'il existe une continuité de l'inerte au vivant -si l'on veut, le vivant, c'est du mort qui se reproduit. L'ADN nu du chromosome synthétisé (c'est-à-dire reproduit à la machine) n'est pas vivant, c'est-à-dire qu'il n'est pas issu d'une réplication autonome -mais introduit dans une cellule, il le devient parce qu'il devient capable de réplication. La vie est bien une relation entre molécules. Ça ne dit rien sur Dieu -ni positivement ni négativement -si ce n'est qu'il doit se tenir en dehors de ces questions.

La vie ne peut faire l'objet d'une création ou plutôt, c'est une hypothèse inutile -mais elle peut-être un accident reproductible. Reste qu'elle est un fait qu'il serait bien impossible de réinventer non à cause de l'improbabilité de la structure minimale mais à cause de la longueur de l'histoire et de l'indépendance de ses événements. Le biologiste ne peut envisager de fabriquer des structures vivantes sans s'inspirer de la vie dont il n'est pas l'auteur et dont le génie immense n'a pas de mérite -il reste condamné à en détourner le principe. La vie a au-moins une fois travaillé comme le biologiste synthétique et l'écho s'en prolonge au long de son histoire c'est la raison pour laquelle il ne peut qu'en copier le principe.

Reste que pour évaluer le travail de Venter il faut remarquer que l'opération de substitution des génomes qui pourrait illustrer la démarche d'une synthèse du vivant à partir de pièces détachées n'est effectuée que par la sélection antibiotique des cellules portant le nouveau génome, c'est-à-dire par l'invocation rétrospective de la pièce détachée réceptrice. Cette pièce détachée est une

fiction : en fait, ce qui est utilisé c'est un organisme vivant au sein duquel la substitution s'effectue et l'on ne sait rien de ce qui s'y passe, on ne connaît que le résultat. Il faudrait pouvoir s'assurer de l'absence du chromosome d'origine avant l'introduction du second pour que ça corresponde réellement au scénario invoqué. Ça démontre en fait que le chromosome est un organe essentiel, ce dont on se doutait. L'opération de simplification de la cellule qui en ferait une pièce détachée pour une algèbre du vivant (un cytoplasme + un chromosome = une cellule) est manquante -mais l'opération mentale est convaincante.

Cette présentation a donné lieu à une discussion informelle dont les éléments sont pris en compte dans la cartographie résumant l'ensemble de l'atelier.