

# R É A L I T É S INDUSTRIELLES

FÉVRIER 2013 • PRIX : 23 €

La bioéconomie,  
élément clé  
des transitions  
énergétique  
et écologique

Hors dossier :  
Les défis anthropologiques  
de la robotique personnelle



UNE SÉRIE DES

**ANNALES  
DES  
MINES**

FONDÉES EN 1794

ISSN 1148.7941

ISBN 978-2-7472-2036-1



*Publiées avec le soutien  
du ministère de l'Économie  
et des Finances*

 Editions  
**ESKA**



## Rédaction

120, rue de Bercy - Télédéc 797  
75572 Paris Cedex 12  
Tél. : 01 53 18 52 68  
Fax : 01 53 18 52 72  
<http://www.anales.org>

**Pierre Couveinhes**, rédacteur en chef

**Gérard Comby**, secrétaire général

**Martine Huet**, assistante de la rédaction

**Marcel Charbonnier**, correcteur

Comité de rédaction de la série

« Réalités industrielles » :

**Grégoire Postel-Vinay**, président

**Serge Catoire**

**Pierre Couveinhes**

**Jean-Pierre Dardayrol**

**Michel Matheu**

**Françoise Roure**

**Bruno Sauvalle**

**Rémi Steiner**

**Pierre Amouyel**,

**Christian Stoffaès**

**Claude Trink**

Maquette conçue par

**Tribord Amure**

Iconographe

**Christine de Coninck**

Fabrication :

**Marise Urbano - AGPA Editions**

4, rue Camélinat

42000 Saint-Étienne

Tél. : 04 77 43 26 70

Fax : 04 77 41 85 04

e-mail : [agpaedit@wanadoo.fr](mailto:agpaedit@wanadoo.fr)

## Abonnements et ventes

**Editions ESKA**

12, rue du Quatre-Septembre

75002 Paris

Tél. : 01 42 86 55 65

Fax : 01 42 60 45 35

<http://www.eska.fr>

## Directeur de la publication :

Serge Kebabtschieff

Editions ESKA SA

au capital de 40 000 €

Immatriculée au RC Paris

325 600 751 000 26

Un bulletin d'abonnement est encarté  
dans ce numéro, pp. 115-116

Vente au numéro par correspondance  
et disponible dans les librairies suivantes :  
Presses Universitaires de France - PARIS ;  
Guillaume - ROUEN ; Petit - LIMOGES ;  
Marque-page - LE CREUSOT ;  
Privat, Rive-gauche - PERPIGNAN ;  
Transparence Ginetet - ALBI ;  
Forum - RENNES ;  
Mollat, Itaque - BORDEAUX.

## Publicité

J.-C. Michalon

directeur de la publicité

Espace Conseil et Communication

2, rue Pierre de Ronsard

78200 Mantes-la-Jolie

Tél. : 01 30 33 93 57

Fax : 01 30 33 93 58

## Table des annonceurs

Annales des Mines : 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> de couverture

Illustration de couverture :

Escalier et son reflet en référence à la double hélice  
de l'ADN.

Evry, Genopole Bioparc, bâtiment Genavenir 5.

© Patrick Allard/REA

# S o m m a i r e

## LA BIOÉCONOMIE, ÉLÉMENT CLÉ DES TRANSITIONS ÉNERGÉTIQUE ET ÉCOLOGIQUE

- 3 Avant-propos  
*Arnaud Montebourg*

### Partie 1 : L'état de l'art et les perspectives

- 5 La bioéconomie aujourd'hui, et ses perspectives de développement  
*Frédéric Sgard et Yuko Harayama*
- 12 Les verrous scientifiques et technologiques dans la phase conceptuelle  
de la biologie de synthèse  
*François Képès*
- 17 Les applications industrielles de la bioinformatique  
*Jean-Philippe Vert*
- 24 Inextricably bound: measurement and the bioeconomy  
*Emily M. Leproust, Derek Lindstrom, Maurice Sanciaume et Stephen Laderman*

### Partie 2 : Les secteurs industriels porteurs et leurs technologies phares

#### 2.1. L'énergie

- 28 Les biofuels de deuxième génération (2G) : un accélérateur de la transition  
énergétique vers une économie H<sub>2</sub> énergie  
*Olivier Delabroy*
- 35 Les perspectives de la biologie de synthèse dans la production de carburants  
issus de la biomasse  
*Vincent Schächter*

---

## **2.2. La chimie**

- 44 **Vers une chimie biosourcée**  
*Olivier Appert et Fabio Alario*

## **2.3. La santé**

- 54 **Les virus de synthèse et leurs perspectives thérapeutiques – Le point de vue de la nano-médecine**  
*Thierry Fusai*
- 60 **Virus recombinants et virus synthétiques**  
*Ali Saïb*

## **2.4. Les semences et les nouvelles variétés végétales**

- 66 **Notre patrimoine génétique végétal est-il menacé par les biotechnologies ?**  
*Dominique Planchenault*

## **Partie 3 : Enjeux économiques, stratégiques et nouvelles frontières sociétales**

- 71 **Les contours d'une bioéconomie soutenable**  
*Dominique Dron*
- 78 **Les usages non alimentaires de la biomasse**  
*Christophe Attali*
- 80 **Les enjeux de la normalisation dans la transition vers la bioéconomie**  
*Françoise Roure*
- 83 **L'impact de la bioéconomie sur le secteur de la défense-sécurité : l'exemple de la biologie de synthèse**  
*Patrice Binder*
- 91 **Biologie de synthèse et questions de société**  
*Alexei Grinbaum*

## **HORS DOSSIER**

- 96 **Les défis anthropologiques de la robotique personnelle**  
*Gérard Dubey*
- 102 **Biographies des auteurs**
- 106 **Résumés étrangers**

---

*Le dossier est coordonné par Françoise ROURE*

# Avant-propos

Arnaud MONTEBOURG

## La bioéconomie : une opportunité décisive pour le redressement industriel de notre pays

**A**vant la Révolution industrielle, il y a seulement quelques siècles, l'économie était pour l'essentiel « bio-sourcée », c'est-à-dire fondée sur des matières premières renouvelables, issues de l'agriculture et de l'élevage. Dès le XVIII<sup>e</sup> siècle, la disponibilité et la maîtrise de l'énergie fossile (charbon, puis pétrole) et des matières premières minérales sont apparues comme des facteurs essentiels au développement de l'industrie. Un effort considérable a alors été mené pour développer les connaissances scientifiques et techniques, ainsi que les savoir-faire permettant un développement massif de l'exploitation des ressources du sous-sol.

Nous continuons à bénéficier des fruits de cette révolution industrielle, qui a libéré l'humanité de nombreuses contraintes qui pesaient sur elle, apportant des succès remarquables en matière de santé ainsi que d'espérance et de qualité de vie. Toutefois, nous voyons désormais aussi les limites de ce mode de développement, qui conduit à un épuisement progressif des ressources minérales et fossiles accessibles à un coût raisonnable, et crée de multiples tensions sur l'environnement.

Mais aujourd'hui, la conjonction des progrès considérables réalisés au cours des dernières années par la génétique, les nanotechnologies et les technologies de l'information permet d'envisager la création de filières industrielles innovantes, utilisant des matières premières renouvelables issues du monde du vivant. Il ne s'agit bien sûr en aucun cas d'une régression vers des solutions du passé, mais au contraire d'une étape nouvelle qui s'ouvre à nous, permettant de lever certaines contraintes que rencontre le modèle de développement économique actuel.

Dans cette « bioéconomie » qui commence à émerger, les filières industrielles ne seront plus fondées sur des matériaux préexistants dans la nature : elles utiliseront des matériaux avancés fabriqués grâce aux nanotechnologies à partir de matières premières renouvelables, sur la base de cahiers des charges définissant les propriétés spécifiques attendues. Quatre domaines d'application majeurs ont été identifiés : l'énergie, la chimie, la santé et l'agriculture. Quelques exemples remarquables des perspectives ouvertes dans ces secteurs sont présentés dans ce numéro de *Réalités Industrielles*.

Certaines filières nécessiteront des investissements considérables, sur le modèle de la production de puces électroniques issues de la filière silicium, où quelques méga-usines suffisent à desservir le marché mondial. Mais pour bien d'autres filières, les barrières capitalistiques à l'entrée devraient être beaucoup plus faibles. Utilisant prioritairement des ressources locales disséminées (déchets végétaux, etc.), elles permettront la création d'unités de fabrication bien réparties géographiquement et reliées en réseaux, pourvoyeuses d'emplois directs et indirects dans les territoires.

### **Quelles conditions faut-il réunir pour réussir cette transition industrielle vers une économie biosourcée, que l'OCDE prévoit à l'horizon 2030 ?**

La première de ces conditions est bien sûr scientifique et technique : il convient de créer dans notre pays un environnement favorable aux nanosciences et aux nanotechnologies, en développant leur enseignement, leur normalisation et la recherche sur leurs usages. La seconde est d'ordre culturel : il faut promouvoir systématiquement la pluridisciplinarité, afin de développer des représentations communes et des échanges de connaissances entre des secteurs aussi différents que la production de médicaments, l'aquaculture, la fabrication de matériaux avancés et les biocarburants de nouvelle génération, non rivaux des usages alimentaires de la biomasse.

La troisième condition est de nature économique : la vitesse de substitution des produits biosourcés aux matières premières traditionnelles d'origine extractive et fossile dépendra de l'évolution des prix relatifs de ces deux familles de produits, qui résultera elle-même des cotations sur les marchés internationaux, mais aussi des réglementations européenne et nationale visant à susciter des investissements dans des filières porteuses d'avenir.

La quatrième condition est d'ordre éthique : la bioéconomie s'appuie sur des technologies en général mal connues du grand public, dont les particularités sont souvent difficiles à traduire dans le langage courant. Un effort pédagogique tout particulier devra être mené pour accroître le niveau d'information de la population sur ces sujets et pour mener un dialogue continu et ouvert, afin de lever les obstacles pouvant s'opposer à un développement responsable des industries porteuses de la transition vers la bioéconomie, dans le respect du principe de précaution.

La dernière de ces conditions revêt à mes yeux une importance particulière : il s'agit de la politique publique à conduire. À l'instar des Etats-Unis, de l'Allemagne ou de la Corée du Sud, notre pays a besoin d'une vision prospective d'ensemble qui permette de mobiliser les investisseurs, les partenaires sociaux, les enseignants, les forces d'innovation autour d'une grande ambition : renouveler en profondeur nos avantages industriels comparatifs en réussissant cette transition industrielle vers la bioéconomie, afin de garantir une meilleure insertion de notre pays dans la mondialisation tout en respectant ses choix sociétaux essentiels.

# La bioéconomie aujourd'hui, et ses perspectives de développement

L'ÉTAT DE L'ART  
ET LES PERSPECTIVES

Prenant racine dans les spectaculaires découvertes scientifiques sur le vivant de ces cinquante dernières années, la bioéconomie constitue l'un des secteurs de croissance les plus prometteurs du XXI<sup>e</sup> siècle. La nécessaire transition de notre système économique vers plus de durabilité, un plus grand souci pour l'environnement et une moindre dépendance vis-à-vis des ressources naturelles offrent aux biotechnologies, qui sont au cœur de la bioéconomie, de nombreuses opportunités. Mais la réalisation de leur potentiel nécessitera la mise en œuvre de politiques volontaristes, de façon à aplanir les obstacles qui en limitent actuellement le plein développement.

Par **Frédéric SGARD\*** et **Yuko HARAYAMA\***

## L'ÉMERGENCE DE LA BIOÉCONOMIE EST LIÉE AU PROGRÈS SCIENTIFIQUE

Qu'est-ce que la bioéconomie ? On peut sans doute la définir comme étant un système dans lequel les biotechnologies contribuent à une part significative de la production économique.

Les biotechnologies, suivant la définition de l'OCDE, correspondent à « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à

leurs composantes, produits et modélisations, pour modifier les matériaux vivants ou non vivants à des fins de production de connaissance, de biens et de services » [1]. Elles ont pris leur essor à la suite des grandes découvertes de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle dans les domaines de la biologie et de la biochimie. Avec la découverte du code génétique, puis des outils permettant de lire et de manipuler l'ADN, ainsi qu'avec la compréhension des phénomènes liés à la reproduction, se sont ainsi développées de nombreuses applications du génie génétique et de la transgénèse.

Mais ce sont les avancées scientifiques majeures des décennies 1990 et 2000 qui ont permis d'envisager un saut quantitatif dans l'influence des biotechnologies

\* Direction pour la Science, la Technologie et l'Industrie-OCDE.

sur l'économie. Le séquençage du génome humain et les progrès spectaculaires en matière de décodage et d'analyse des génomes, les découvertes sur les cellules souches et leur potentiel, les formidables capacités d'analyse de la bioinformatique, l'essor de la protéomique, de la pharmacogénomique, et plus généralement de l'analyse du vivant par des méthodologies utilisées pour les systèmes complexes ou encore l'émergence de la biologie de synthèse ont révolutionné les approches traditionnelles des biotechnologies. Initialement largement axées sur les applications de la génétique, les biotechnologies relèvent désormais de recherches multidisciplinaires prenant en compte l'ensemble des processus du vivant et leurs interactions avec l'environnement, leur donnant ainsi un éventail d'applications beaucoup plus large.

La bioéconomie d'aujourd'hui regroupe les applications des biotechnologies dans trois grands secteurs : l'agriculture, la santé et l'industrie.

mettre au point de nouvelles variétés ayant des caractères améliorés, de nouveaux outils de diagnostic, ainsi que des produits thérapeutiques ou vaccins pour le traitement et la prévention des maladies animales. La mise au point et le développement de plantes génétiquement modifiées en constituent l'application la plus connue, mais cela ne concerne en réalité qu'un nombre limité de cultures (soja et coton, principalement, dont les variétés transgéniques devraient constituer respectivement environ 75 % et 45 % des surfaces cultivées pour ces espèces en 2015 [2]). La technologie de sélection assistée par marqueurs (SAM), qui permet une sélection des variétés présentant les caractères désirés par croisement génétique naturel, une technique beaucoup plus rapide et fiable que les méthodes plus anciennes, est désormais très répandue. Cette technique concerne non seulement la plus grande majorité des nouvelles espèces végétales cultivées, mais aussi un nombre croissant d'espèces animales.

### L'agriculture

Les biotechnologies sont ici utilisées pour produire (productions animale et végétale). Elles s'imposent notamment dans la sélection animale et végétale afin de

### La santé

Les applications des biotechnologies apportent ici des solutions à des problèmes majeurs dans trois domaines principaux : la thérapeutique, le diagnostic et la phar-



© Edouard Golbin/Photothèque CNRS

« Les biotechnologies s'imposent notamment dans la sélection animale et végétale afin de mettre au point de nouvelles variétés ayant des caractères améliorés, de nouveaux outils de diagnostic, ainsi que des produits thérapeutiques ou vaccins pour le traitement et la prévention des maladies animales. », arabette des dames, plante modèle pour l'étude de l'embryogénèse et des mutations génétiques par le suivi des ARN messagers (marqueurs moléculaires).



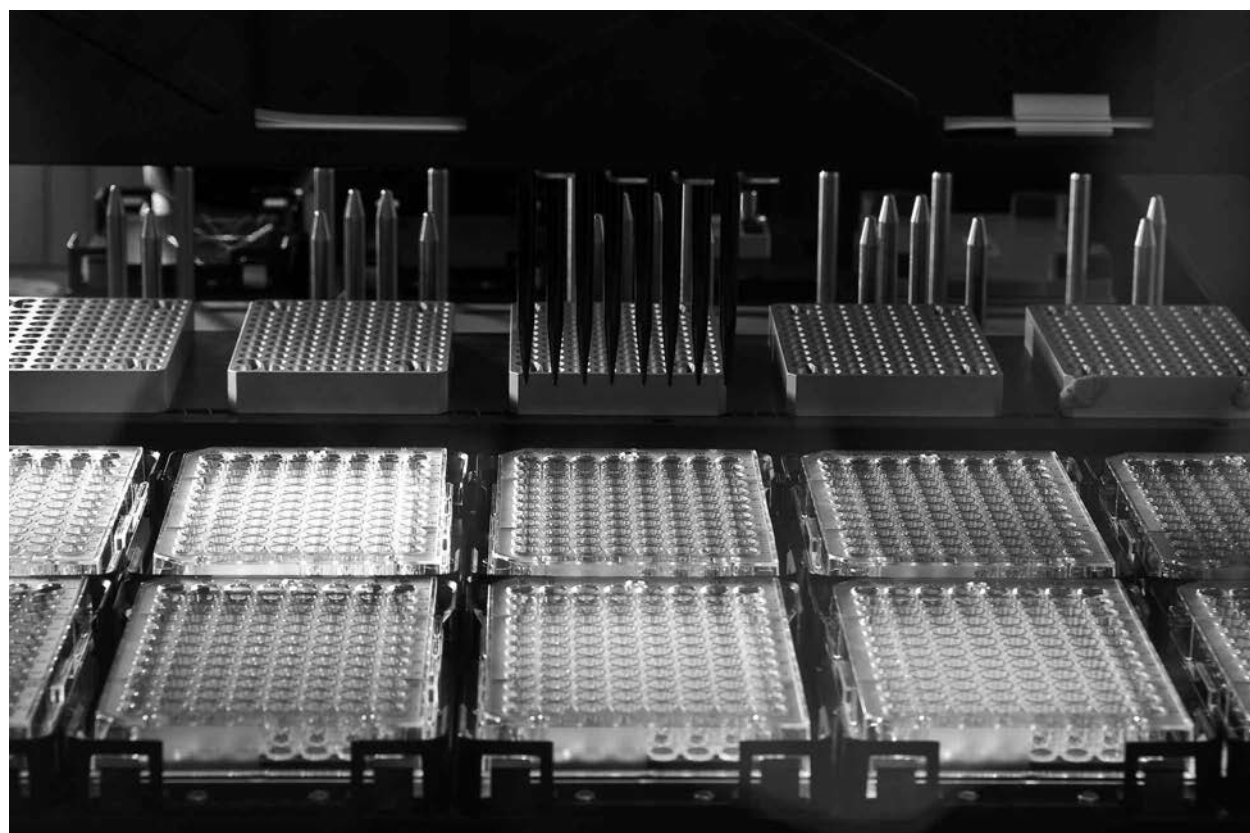
macogénétique. Dans le domaine thérapeutique, la production de produits biopharmaceutiques (vaccins, anticorps monoclonaux, hormones...) a connu une progression très importante ces vingt dernières années. La proportion de nouveaux composés biopharmaceutiques ayant reçu annuellement une autorisation de mise sur le marché, par rapport à l'ensemble des nouveaux produits, est passée de 2 % en 1989 à environ 12 % depuis les années 2003-2005 [3]. En revanche, les biothérapies expérimentales (thérapies géniques, cellules souches, vaccins thérapeutiques, etc.) constituent toujours une part très réduite des produits commercialisés. Par contre, dans le domaine du diagnostic, l'utilisation de tests issus des biotechnologies, et notamment les tests génétiques, a connu une croissance très importante ces dernières années. Celle-ci pourrait se poursuivre avec le développement de la pharmacogénétique, qui s'intéresse aux interactions entre gènes et médicaments et participe au développement d'une médecine plus personnalisée.

## L'industrie

L'utilisation des biotechnologies pour la production industrielle de produits chimiques et de biomatériaux

s'envisage ici comme une technologie de substitution aux procédés classiques. La production de composés chimiques (les biocarburants, bien sûr, mais aussi des spécialités chimiques, comme des enzymes, des solvants, etc.) par voie biotechnologique représentait dans le milieu des années 2000 un peu moins de 2 % de la valeur de la production chimique mondiale (environ 1 200 milliards de dollars) [4]. Mais si cette proportion ne s'accroît que lentement pour les composés chimiques de base, elle est en pleine croissance pour des produits plus spécifiques ou complexes, au point d'atteindre actuellement près d'un quart du marché mondial [5]. La production de biocarburants (principalement l'éthanol) a aussi fortement augmenté ces dernières années, mais elle demeure largement dépendante des politiques gouvernementales. Le développement de biomatériaux (biopolymères, bioplastiques...), bien que représentant un marché global plus réduit, est, lui aussi, en forte croissance, notamment en raison des prix élevés des produits pétroliers depuis quelques années, mais ces biomatériaux ne représentent encore que moins de 1 % du marché total des polymères.

Bien que difficile à mesurer en raison de sa complexité et de l'absence d'indicateurs spécifiques pour certains domaines, il est probable que le secteur biotechnologies ne représentait dans le milieu des années



© Hubert Raguet/Photothèque CNRS

« Les applications des biotechnologies, dans le domaine de la santé, apportent des solutions à des problèmes majeurs dans trois domaines principaux : la thérapeutique, le diagnostic et la pharmacogénétique. », automate pipeteur-diluteur-distributeur utilisé pour la transfection automatisée de cellules (introduction d'ARN interférents), l'ensemencement de cellules et les tests cellulaires et pharmacologiques.





2000 qu'à peine 1 % du PIB des pays de l'OCDE. En revanche, la production primaire, la santé et l'industrie utilisant soit la biomasse soit des applications biotechnologiques totalisaient entre 5 et 6 % du PIB de l'Union européenne ou des Etats-Unis, à la même période [6]. La valeur économique potentielle des biotechnologies est donc largement supérieure à leur poids effectif, ce qui justifie l'intérêt porté à la bioéconomie, comme potentiellement créatrice de croissance et de valeurs.

## UN POTENTIEL DE CROISSANCE IMPORTANT

L'intérêt pour la bioéconomie s'est renforcé ces dernières années, en raison de plusieurs facteurs. En plus des découvertes scientifiques et technologiques récentes, ce secteur bénéficie en effet des préoccupations croissantes des gouvernants et du public en faveur du respect de l'environnement. De plus, les biotechnologies retrouvent une plus grande compétitivité face à des produits ou procédés technologiques concurrents qui sont impactés par la hausse des prix des matières premières.

Dans le secteur de la production primaire, l'importance des biotechnologies est non seulement liée à la nécessité de nourrir une population toujours plus nombreuse, mais aussi aux changements en cours dans les habitudes alimentaires des habitants de pays en développement. Dans le même temps, les terres cultivables sont déjà très largement occupées et souffrent de dégradations environnementales liées aux pratiques de l'agriculture intensive, auxquelles pourraient s'ajouter à l'avenir l'impact de facteurs climatiques nouveaux. La nécessité d'accroître les rendements agricoles sans nuire de façon prononcée à l'environnement milite en faveur d'une utilisation accrue des biotechnologies dans ce domaine. Les cultures transgéniques de coton, de maïs, de colza et de soja devraient voir leurs surfaces cultivées progresser encore un peu, mais elles se heurtent à des oppositions croissantes de la part des consommateurs. En revanche, les autres variétés, dont les capacités de résistance aux maladies et aux ravageurs ou aux conditions climatiques ont été améliorées sans faire appel à la transgénèse, mais par le recours à d'autres biotechnologies comme la SAM, devraient voir leur importance s'accroître de façon considérable. Ces améliorations devraient concerner non seulement les grandes cultures traditionnelles, mais aussi la plupart des cultures à marché étroit, ainsi qu'un nombre croissant de variétés d'arbres, pour ce qui concerne la sylviculture.

Dans le domaine animal, la nécessité d'améliorer les espèces non seulement de bétail, mais aussi de poissons pour l'aquaculture, dont l'importance va devenir croissante au fur et à mesure de l'épuisement des res-

sources halieutiques, devrait entraîner une utilisation accrue des techniques de sélection améliorées.

L'utilisation de systèmes de diagnostic plus performants dérivés des biotechnologies devrait aussi progresser, parallèlement aux besoins d'accroissement des rendements aussi bien animaux que végétaux.

À plus long terme, les biotechnologies pourraient permettre l'émergence de nouveaux produits, comme les nutraceutiques, qui sont des aliments adaptés à des populations spécifiques (par exemple, pour réduire les risques d'allergies alimentaires) ou ayant des effets bénéfiques pour la santé. L'intégration de la production primaire dans la fabrication de composés chimiques directement à partir de la biomasse, par l'intermédiaire de procédés industriels intégrés, pourrait aussi constituer de nouveaux marchés importants.

Le secteur de la santé demeure le premier secteur d'investissement des biotechnologies en raison de la forte valeur ajoutée de ses produits. Grâce aux progrès des connaissances dans ce secteur porteur, la quasi-totalité des produits thérapeutiques et une part importante des dispositifs médicaux mis sur le marché dans les prochaines années auront inclus les biotechnologies dans leur phase de développement et utiliseront des procédés de fabrication faisant appel aux biotechnologies. Les perspectives de croissance de ce secteur sont tirées par le vieillissement de la population dans les pays développés (en 2020, les dépenses de santé dans les pays de l'OCDE hors Etats-Unis devraient atteindre 16 % du PIB, 21 % aux Etats-Unis [7]) et par la demande des pays émergents.

L'évolution des produits biopharmaceutiques, qui sont technologiquement plus difficiles à produire que les petites molécules chimiques classiques, a été encouragée par la nécessité de protéger de la copie les nouveaux médicaments. Ces produits biotechnologiques sont aussi plus nombreux à proposer des améliorations thérapeutiques réelles, bien que leur mise sur le marché soit ralentie par la complexité des essais cliniques nécessaires à leur validation. Cette complexité est aussi à l'origine du retard pris par les biOTHérapies expérimentales dans leur mise sur le marché. Néanmoins, leur potentiel à répondre à des pathologies complexes leur ouvre des perspectives intéressantes, et elles font l'objet de politiques publiques de soutien très importantes dans certains pays.

Le développement de la médecine personnalisée, dans laquelle les traitements sont adaptés au profil génétique des patients, ce qui permet de réduire les échecs dans le développement des médicaments et dans leur utilisation, constitue un facteur de croissance important pour le diagnostic et la pharmacogénétique. Déjà largement utilisé pour des maladies complexes comme le cancer, ce type d'outils est appelé à se développer fortement s'il peut être démontré qu'un ratio coût/bénéfice (entre le coût des tests et l'amélioration de l'efficacité des traitements et leur coût) est favorable pour les systèmes de santé.

La production industrielle de composés par voie biotechnologique est encouragée par des préoccupations environnementales, de durabilité et de réduction de notre dépendance vis-à-vis des ressources non renouvelables. Le développement de biocarburants à grande échelle, déjà dépendant du niveau des subventions publiques, repose aussi sur de nouvelles avancées technologiques (comme, par exemple, la conversion lignocellulosique) devant permettre l'utilisation de biomasse à caractère non alimentaire. La production de composés chimiques et de biomatériaux par voie biotechnologique présente, par contre, un potentiel de croissance plus élevé. Le caractère plus « propre » des procédés de fabrication par rapport à la pétrochimie, le caractère renouvelable desdits composés et biomatériaux, le développement de nouvelles technologies issues de la biologie de synthèse permettant la synthèse de composés complexes, combinés à la hausse du prix des matières premières, constituent des facteurs porteurs. Les prédictions américaines de croissance des différents types de bioproduits dans le secteur de la chimie suggèrent un doublement de la part de ceux-ci dans le marché mondial d'ici à 2025 (voir le tableau 1).

À l'horizon 2030, les biotechnologies pourraient assurer de façon directe de 2,5 à 3 % du PIB des économies de l'OCDE (contre à peine 1 % actuellement) [8]. Mais cette hypothèse est dépendante d'un certain nombre de facteurs décrits ci-dessous, qui peuvent fortement influencer sur le développement de la bioéconomie.

## DES FREINS ENCORE TROP NOMBREUX

Un des obstacles au développement de la bioéconomie est lié aux difficultés scientifiques et technologiques du travail sur le vivant. Comparées à d'autres technologies (comme celles de l'information et des communications), les biotechnologies sont infiniment plus chronophages. Ainsi, il a fallu attendre plus d'une vingtaine d'années avant de voir aboutir les premiers résultats concrets des thérapies géniques, et encore, celles-ci sont toujours restreintes à un nombre limité de pathologies, et sont mises en œuvre quasiment uniquement par le secteur public. De la même façon, les espoirs mis dans le développement de thé-

rapies à partir de cellules souches sont encore loin de s'être pleinement concrétisés.

Dans le domaine des biocarburants, la recherche n'a toujours pas permis de trouver des solutions efficaces et rentables pour transformer en carburant les parties ligneuses et cellulosiques des plantes, ce qui limite sérieusement leur rôle potentiel dans le remplacement des dérivés du pétrole. La durée moyenne entre une découverte et sa mise sur le marché, dans les biotechnologies (notamment dans le domaine de la santé), varie entre 5 et 15 années, et elle va en s'accroissant [9]. Cela a un impact négatif sur le retour sur investissement et explique la faiblesse relative de l'investissement privé dans ces secteurs (sauf dans le domaine de la santé, où la forte valeur ajoutée des produits peut compenser ces durées très longues).

Un autre facteur important à prendre en considération est l'existence de produits ou de procédés concurrents des biotechnologies. C'est particulièrement vrai dans le domaine des productions industrielles, dans lequel les biotechnologies doivent faire face à la chimie et à la pétrochimie classique, qui forment un secteur mature dominé par de très grandes entreprises bien établies. Dans ce secteur, la capacité des biotechnologies à se substituer à la chimie classique est limitée par leur capacité à investir dans des sites de production à grande échelle et à affronter la puissance financière de leurs concurrents.

Pour ces raisons, le développement de secteurs clés de la bioéconomie est largement tributaire de l'environnement fiscal et régulateur dans lequel ils évoluent. La complexité des mesures d'enregistrement ou de mise sur le marché, les orientations plus ou moins rigoureuses en matière de régulation environnementale, l'application de principes de précaution, l'existence de rabais ou de surtaxes fiscales sont autant d'éléments qui peuvent favoriser ou, au contraire, défavoriser les produits biotechnologiques. Or, non seulement ces environnements s'avèrent souvent différents d'un pays à l'autre, mais ils évoluent aussi rapidement dans le temps au sein de ces mêmes pays, voire des régions. Les biotechnologies ayant des temps de développement longs, elles sont donc plus sensibles à ces variations.

Un dernier facteur à souligner est celui de l'acceptabilité sociétale des biotechnologies. Les technologies touchant au vivant ont toujours suscité un questionnement de nature éthique et/ou sécuritaire. À ce ques-

Secteur chimique	2010 (% du marché)	2025 (% du marché)
Commodités	1-2	6-10
Chimie de spécialités	20-25	45-50
Chimie fine	20-25	45-50
Polymères	5-10	10-20

**Tableau 1** : Parts de marché mondial des bioproduits chimiques 2010-2025.

Source: USDA (2008) US Bio-based products market potential and projections through 2025.

tionnement se sont ajoutées, plus récemment, des considérations sur leur impact environnemental potentiel. Ces questions d'acceptabilité sont très présentes dans le domaine de la production alimentaire (OGM, clonage...) : les incertitudes concernant les biotechnologies portent sur l'impact potentiel des nouvelles technologies sur l'environnement et sur la santé, mais se posent aussi des questions quant à l'appropriation de variétés ou d'espèces par un petit nombre d'acteurs économiques.

Ces dernières années, ces incertitudes ont aussi affecté le domaine de la santé. Dans ce secteur, des questions éthiques se posent pour certaines technologies (notamment celles liées à la reproduction et à l'utilisation des cellules souches). Mais, globalement, la société demeure très favorable au progrès technologique pour le traitement des maladies. En revanche, l'utilisation de données génétiques en dehors du domaine de la santé, et surtout les questionnements sur l'effet bénéfique réel de certains produits par rapport à leurs effets secondaires et à leur coût élevé sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'innovation biomédicale faute d'un contrôle plus efficient.

Dans le domaine de la production industrielle, enfin, si le caractère « soutenable » des productions biotechnologiques est un facteur très favorable par rapport aux concurrents chimiques traditionnels, l'éventuelle compétition entre production de nourriture et production de biocarburants, et le bilan énergétique réel de ces derniers entraînent actuellement une révision profonde des politiques et un retournement de l'opinion.

En raison de ces différents facteurs et par rapport à d'autres nouvelles technologies, les produits issus des biotechnologies se doivent de présenter une réelle valeur ajoutée sociétale (environnementale, par exemple) pour être acceptés, ce qui constitue une difficulté supplémentaire pour le développement de la bioéconomie.

---

## RÉALISER TOUT LE POTENTIEL DE LA BIOÉCONOMIE

Malgré les obstacles cités plus haut, le développement des biotechnologies et l'émergence d'une véritable bioéconomie demeurent une ambition clé pour de nombreux pays en raison des nombreuses potentialités qu'offre cette dernière. Les solutions à de nombreux défis liés à la dégradation de l'environnement, à l'épuisement des matières premières et à la santé publique reposent sur des innovations technologiques permettant de créer de nouvelles ressources et une meilleure utilisation des ressources existantes. Les biotechnologies peuvent contribuer aux solutions pour ces grands problèmes globaux, mais cela passe par des politiques adaptées, à l'échelon national et global, afin

de permettre leur développement et leur mise en application.

Un premier enjeu est celui du développement des innovations biotechnologiques elles-mêmes. Les biotechnologies sont des technologies complexes, largement multidisciplinaires, qui s'accommodent mal de mécanismes traditionnels de soutien public trop cloisonnés. Leur développement est devenu dépendant de technologies convergentes (bio-, nano-, modélisation, etc.) qui nécessitent des programmes de financement et des ressources humaines appropriés. Les biotechnologies constituent l'exemple type de recherches translationnelles dans lesquelles l'ensemble du système d'innovation doit être intégré plutôt qu'éclaté entre de multiples acteurs, et ce afin de raccourcir les délais (actuellement très longs) qui existent aujourd'hui entre une découverte scientifique et son application concrète.

En raison de la longueur de ces délais et de la complexité intrinsèque de ces technologies, les modèles de développement (*business models*) traditionnels se révèlent eux aussi souvent insuffisants pour assurer le développement des biotechnologies. De nouveaux modèles, comme ceux axés sur la gestion de portefeuilles de titres de propriété intellectuelle, sur le développement de procédés intégrés ou sur l'identification du potentiel commercial des produits, pourraient permettre un développement accéléré des biotechnologies en facilitant la diffusion des innovations et un étalement des risques et des besoins de financement. Les commandes publiques, lorsqu'elles accompagnent ou promeuvent des exigences environnementales ou de soutenabilité par exemple, sont elles aussi susceptibles de compenser les difficultés des entreprises de biotechnologie dans leur recherche de financements.

Enfin, la réduction des incertitudes réglementaires et fiscales est une nécessité absolue pour le développement de la bioéconomie. Il est également important de veiller à ce que les systèmes d'incitation et de réglementation soient propices aux innovations radicales, même si celles-ci sont susceptibles de remettre en cause des technologies existantes, dès lors qu'elles apportent un bénéfice sociétal important. C'est particulièrement le cas dans le domaine de la production industrielle, mais ça l'est aussi dans le secteur de la santé (par exemple, en permettant un basculement du financement vers la médecine préventive, plutôt qu'exclusivement vers la médecine thérapeutique).

La bioéconomie ne réalisera pas automatiquement son potentiel dans les années à venir. Son succès dépendra de politiques adaptées, d'aide à la recherche intégrée, de soutien aux marchés, d'incitation aux investissements. La collaboration internationale sera déterminante dans le domaine réglementaire. Et un dialogue mieux organisé doit être mis en place avec la société civile sur l'impact potentiel d'innovations disruptives.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] « R&D en biotechnologies », dans *Science, technologie et industrie : Tableau de bord de l'OCDE 2011*, Éditions OCDE.
- [2] « La bioéconomie à l'horizon 2015 », dans *La bioéconomie à l'horizon 2030 : quel programme d'action ?*, Éditions OCDE.
- [3] Informa, Pharmaprojects and Pharmapredict Databases, 2008.
- [4] USDA (2008), *U.S. Biobased Products: Market potential and Projections through 2025*.
- [5] OCDE, "Trends in Industry and Products", dans *Future Prospects for Industrial Biotechnology*, Éditions OCDE, 2011.
- [6] ZIKA (E.) & al., "Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe", 2007.
- [7] PricewaterhouseCoopers, *Pharma 2020 : la vision*, 2007.
- [8] « La bioéconomie en 2030 », dans *La bioéconomie à l'horizon 2030 : quel programme d'action ?*, Éditions OCDE.
- [9] Datamonitor (2008), *Current & Future Trends and Strategic Issues facing Pharma*, March and consultation process, 2008.

# Les verrous scientifiques et technologiques dans la phase conceptuelle de la biologie de synthèse

Le génie biologique est actuellement en rapide évolution. Ses formes avancées, actuellement rassemblées sous l'expression *biologie de synthèse*, couplent itérativement la conception et la fabrication d'objets complexes basés sur (ou inspirés par) la biologie. Comme la nanotechnologie, la biologie de synthèse est susceptible de changer totalement notre approche de certaines technologies clés. Ainsi, elle ouvre la voie à une nouvelle génération de produits, d'industries et de marchés construits sur notre capacité de manipuler la matière à l'échelle moléculaire.

Les applications potentielles de la biologie de synthèse se situent principalement dans les domaines de la santé, de l'agroalimentaire, de l'environnement, de l'énergie et des matériaux.

La phase de fabrication relève de méthodes biomoléculaires dites post-génomiques qui font l'objet d'intenses efforts de recherche depuis plusieurs décennies.

Mais c'est la phase de conception qui est affectée des verrous scientifiques et méthodologiques les plus saillants, une situation qui reflète probablement un investissement bien moindre.

Dans cet article, nous allons justement identifier certains de ces verrous.

Par **François KÉPÈS\***

\* Programme d'Épigénomique (Genopole®), institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (Genopole®, UEVE, CNRS), *Center for Synthetic Biology and Innovation (Imperial College London)*.

## L'ÉTAT DE L'ART

Les ingénieries des systèmes mécaniques, électriques ou chimiques sont rendues possibles par l'existence de cadres bien établis pour en gérer la complexité, d'outils fiables pour manipuler les états d'un système donné, et de plateformes de test.

*A contrario*, l'ingénierie de la biologie est, elle, largement dépourvue de ces cadres, outils et plateformes. Actuellement, pour développer des composants ou des circuits biochimiques fonctionnant correctement, il faut suivre des protocoles compliqués de construction de séquences d'ADN, utiliser des modèles rudimentaires pour en guider le *design*, et faire appel à des cycles répétés d'essais-erreurs se terminant par d'interminables réglages tous plus fins les uns que les autres. À l'intérieur d'une cellule vivante, les interactions entre composants synthétiques et composants cellulaires sont difficiles à prévoir ou à caractériser. En conséquence, les cycles de conception, de fabrication et de dépannage de composants et de circuits biochimiques restent lents et sujets à erreurs.

Cependant, quelques progrès ont été enregistrés dans la fabrication de systèmes biologiques artificiels. Ces progrès concernent en particulier les ressources et les méthodes permettant de construire des dispositifs ou des systèmes à partir de petits composants, en général des segments d'ADN bien définis. En outre, les technologies de lecture et d'écriture de l'ADN à grande échelle ont graduellement rendu possible la programmation directe de gènes faisant éventuellement partie de circuits biochimiques. En coopération avec la bioinformatique, il est également devenu possible d'optimiser ces séquences d'ADN en fonction d'objectifs ingénieraux.

Voici quelques jalons fondamentaux balisant ce terrain.

\* En 1995, le premier génome bactérien est séquencé et le premier gène long est synthétisé.

\* En 1999, le premier génome viral est synthétisé.

\* En 2000, est démontrée la faisabilité de concevoir rationnellement des circuits de régulation et de les implanter dans des bactéries, et le génome humain est séquencé.

\* En 2003, un repli (*fold*) protéique non naturel est conçu, puis réalisé.

\* En 2008, un génome bactérien est, pour la première fois, entièrement re-synthétisé chimiquement, mais c'est la copie quasi à l'identique d'un génome naturel ; il n'a fait l'objet d'aucune conception globale.

\* En 2010, ce génome bactérien est introduit avec succès dans une bactérie hôte capable de se reproduire.

\* En 2011, une bactérie vit et se reproduit avec un génome dont l'un des quatre nucléotides constitutifs a été quasi entièrement remplacé par un autre chimiquement différent.

Malgré ces quelques avancées, la conception et la fabrication de circuits biochimiques artificiels qui remplissent les fonctions souhaitées, restent un art très difficile et peu répandu. En outre, la conception *ab initio* de génomes, qui étendrait fortement la taille et la complexité des circuits envisageables, reste irréalisable.

## VERROUS SCIENTIFIQUES ET VERROUS TECHNOLOGIQUES

Le génie biologique est actuellement en rapide évolution. Ses formes avancées, rassemblées sous l'expression *biologie de synthèse*, couplent itérativement la conception et la fabrication d'objets complexes basés sur (ou inspirés par) la biologie [1]. La phase de fabrication repose principalement sur les méthodes de la biologie moléculaire. Ces méthodes progressent sur une large ligne de front qui concerne un nombre considérable d'acteurs. En revanche, la phase de conception est encore balbutiante et ne concerne que peu d'acteurs hautement spécialisés. Nous présenterons les verrous scientifiques et technologiques de cette phase de conception, ceux de son articulation avec la fabrication, mais nous ne traiterons pas de la phase de construction proprement dite.

Les objets concernés par les formes avancées du génie biologique sont typiquement des biomolécules et des circuits biochimiques assurant un métabolisme ou la régulation d'une fonction biologique, ainsi que des cellules ou des particules abritant ces biomolécules et ces circuits.

Ce sont donc typiquement des objets micrométriques ou nanométriques. Les propriétés de ces objets minuscules exigent une intermédiation technique, qui fournira la dimension méthodologique de la présente discussion.

Développer cette intermédiation revient non seulement à bénéficier de l'usage direct de nos capacités cognitives et sensorielles, dont on sait qu'elles sont considérables, mais aussi à outiller notre intelligence collective. Cela participe également à démystifier des biotechnologies qui nous sont sensibles parce qu'elles touchent au biotope.

Cependant, pour pouvoir enregistrer durablement des progrès dans ce domaine, les défis à relever sont également d'ordre scientifique. Ces défis scientifiques touchent aussi bien à une meilleure compréhension du vivant qu'à des progrès dans des domaines théoriques aussi variés que l'intelligence artificielle ou la physique des milieux désordonnés. Notons que, séparément, les domaines techniques et scientifiques concernés existent bien, mais qu'ils devront progresser et, surtout, coopérer entre eux. C'est là que réside le véritable défi, qui exigera l'ouverture d'un espace de

créativité à la mesure de ce que fut l'élan vers la biologie moléculaire, à la fin des années 1960.

Globalement, notre thèse est que la phase de conception souffre d'un outillage insuffisant à la fois pour épauler et exploiter les facultés humaines.

### Épauler

Le processus de conception d'objets biologiques est actuellement obéré par la fragmentation de ses segments logiciels, qui ont été développés indépendamment et dont les interfaces n'ont pas été accordées. La raison est d'ordre historique, car chaque segment concrétise un état de l'art pointu dans un domaine distinct, avec ses notions idiosyncratiques de ce que doivent être ses entrées et ses sorties. Il serait très utile de fluidifier ces processus. La jeune pousse américaine *Gingko Bioworks* [2], établie dans la région de Boston, a notablement avancé dans cette direction. Elle a ainsi démontré la validité et la faisabilité d'une telle approche. En revanche, ses solutions ne présentent pas de caractère générique et servent uniquement à ses travaux internes. Aussi, le défi consistant à établir un cadre procédural à valeur quasi-universelle reste entier.

En amont de la conception, se trouve le cahier des charges du circuit biochimique souhaité. Ce cahier des charges comporte deux versants distincts, l'un technique et l'autre réglementaire (droit, normes et propriété intellectuelle). Prenons un exemple qui vaut pour l'ensemble du versant réglementaire. La propriété intellectuelle des composants biochimiques à assembler dans un circuit un tant soit peu complexe est une véritable jungle. Pendant un certain temps, la négociation des « paquets » de brevets permettra la survie dans cette jungle, mais elle atteindra vite ses limites.

Il serait donc utile, et bientôt nécessaire, d'assister l'expert en formalisant les aspects réglementaires, normatifs et de propriété intellectuelle. Pour cela, il conviendrait de s'appuyer sur des bases de données qui souvent existent (comme, par exemple, les bases d'ordre réglementaire sur la toxicité ou, en matière de propriété intellectuelle, sur les biobriques).

Au plan technique, le facteur très limitant est le niveau d'expertise nécessaire pour rédiger un cahier des charges et en éliminer les erreurs en l'absence d'une médiation adéquate. Pour que cette maîtrise se répande, il est nécessaire d'outiller l'ingénieur. Cela représente un défi majeur. En effet, depuis les débuts de la révolution industrielle, il est clair qu'il n'existe pas d'autre approche pour développer massivement un domaine technologique que celle de le « démocratiser », et donc d'outiller, en l'ouvrant à un grand nombre d'ingénieurs, une expertise jusque-là réservée

à un groupe très restreint de personnes hyperspécialisées.

En outre, la phase de conception n'est pas actuellement alimentée en retour par l'analyse des résultats et par celle de leur reproductibilité expérimentale. Pour mettre en place ces boucles de rétroaction, il faudrait intégrer l'expérimentation robotisée et la documentation digitale complète des protocoles expérimentaux. Durant la phase de conception, une approche clé du génie biologique avancé consiste à identifier le (ou les) génotype(s) qui conduira(ont) au phénotype désiré. Par exemple, dans le cadre du *design* de protéines, il s'agirait de découvrir les séquences d'ADN dont le décodage aboutirait à une protéine présentant telle ou telle structure ou ayant telle ou telle activité. C'est ce que l'on appelle le problème inverse, par opposition au problème direct, qui consisterait dans notre exemple, à partir d'une séquence – le génotype – pour calculer la structure repliée d'une protéine – le phénotype.

Or, dans tous les cas, le problème inverse est plus complexe à traiter que le problème direct.

Pour poursuivre avec le même exemple dans lequel le problème direct est déjà en lui-même malaisé à résoudre sauf à recourir à des analogies avec des protéines connues, le problème inverse consisterait à replier un nombre énorme de séquences possibles pour identifier celles qui donneront la structure désirée. L'espace des génotypes est démesuré et chaque test par repliement est coûteux. La parallélisation et l'augmentation constante des capacités de calcul scientifique vont certes dans le bon sens. Cependant, nos capacités calculatoires resteront incommensurables, face à la démesure de l'espace des génotypes. Il sera donc indispensable de développer des heuristiques sophistiquées pour n'avoir à explorer qu'un petit sous-espace utile des génotypes.

Un dernier verrou, enfin, tient à la difficulté de fabriquer un produit en très petite série dans des conditions économiquement viables.

Prenons le cas du traitement d'une seule personne ou d'une petite population, par exemple pour des maladies du système immunitaire ou pour des maladies rares. Le nombre de tels cas augmente actuellement à vive allure, et ce pour deux raisons. La première raison est la constante augmentation du nombre des personnes atteintes de maladies immunitaires. La seconde raison est la fragmentation des maladies non rares. En effet, les méthodes moléculaires de diagnostic affinent les distinctions entre des sous-cas, dont le pronostic et le traitement doivent être différenciés. Ce phénomène fragmente de fait les cohortes atteintes de maladies non rares en plusieurs petites populations, chacune étant affectée par une maladie rare. Ces cas de plus en plus nombreux sont incompatibles avec le schéma traditionnel de production thérapeutique et diagnostique de masse. Certes, ce schéma traditionnel ne se dévalorisera pas, mais une

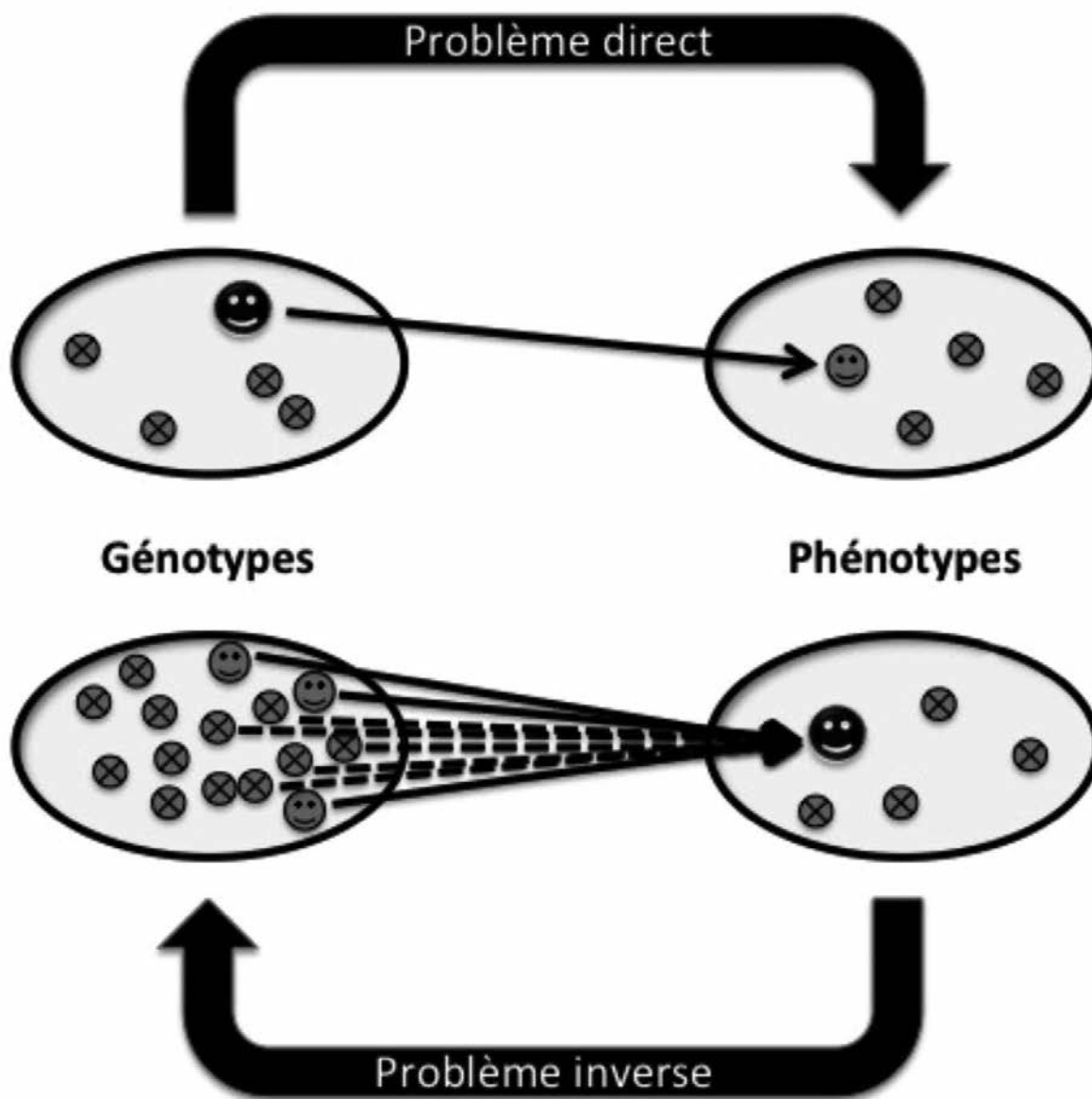


Image 1 : Schématisation des notions de *problèmes directs* et *problèmes inverses*.

approche supplémentaire, à petite échelle, devrait émerger pour permettre une personnalisation de la production thérapeutique, diagnostique, ou dans d'autres domaines.

### Exploiter

Il est paradoxal et dommageable que le génie biologique avancé, alors même qu'il résulte de concepts découverts et orchestrés par des hommes, sous-exploite les facultés humaines durant sa phase de conception. Les facultés utiles dans ce contexte résident dans une exceptionnelle capacité de chaque individu à résoudre des énigmes et à reconnaître des configura-

tions ou des patrons *via* l'un ou l'autre de ses cinq sens. En outre, l'intelligence humaine distribuée permet de résoudre de manière collaborative des énigmes plus complexes qu'un individu ne saurait aborder seul. Cependant, que cela soit au niveau individuel ou collectif, un outillage approprié est absolument nécessaire pour que certains de nos sens puissent appréhender et manipuler des objets virtuels, ne fût-ce qu'en raison de leur taille micrométrique ou nanométrique. À ce titre, la vision, l'audition et le toucher devraient être immergés dans une boucle de rétroaction sensorimotrice.

Cependant, l'intelligence collective des experts ne concerne par définition qu'un très petit nombre d'individus. Le succès récent du jeu *Foldit* dans le domaine du repliement des protéines, avec 50 000 joueurs dans





le monde, suggère de tirer profit d'une source plus large, même si elle est moins experte, d'intelligence collective. *Foldit* est un jeu coopératif en ligne qui permet à des volontaires, issus du grand public, de contribuer à l'intelligence collective en résolvant des problèmes scientifiques [3]. De plus, ces volontaires peuvent éventuellement apporter de la puissance de calcul à travers leurs ordinateurs, tout en s'éduquant et en contribuant à diffuser largement la culture scientifique.

---

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] KÉPÈS (F.), « La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis », *in* « Des nanotechnologies à la biologie de synthèse », *Réalités Industrielles (Annales des Mines)*, février 2010.
- [2] <http://ginkgobioworks.com>
- [3] <http://fold.it/portal/info/science>

# Les applications industrielles de la bioinformatique

L'ÉTAT DE L'ART  
ET LES PERSPECTIVES

À l'heure où les technologies en génomique et en protéomique à haut débit envahissent les laboratoires de biologie, les sciences de la vie font face à un déluge de données extraordinairement volumineuses et complexes. Manipuler ces données et en extraire un sens biologique requièrent de nouvelles approches basées sur la modélisation et l'informatique. La bioinformatique est tout à la fois une science à l'interface entre l'informatique et la biologie et une industrie vitale pour stocker, diffuser, analyser et interpréter les données biologiques en vue de leur exploitation dans l'industrie de la santé, dans l'agroalimentaire ou encore en matière d'énergie. Cet article propose un rapide tour d'horizon du domaine, de ses acteurs et de ses défis.

Par **Jean-Philippe VERT\***

Les progrès technologiques fulgurants des vingt dernières années ont eu un impact radical sur les sciences du vivant. Les techniques de puces à ADN, de protéomique, d'imagerie, ou, aujourd'hui, de séquençage génomique se sont invitées au cœur des laboratoires, offrant aux scientifiques de nouveaux outils pour scruter et quantifier le vivant jusque dans ses moindres détails.

Il est désormais possible de mesurer au niveau moléculaire l'ensemble des modifications génétiques portées par les cellules cancéreuses d'un patient pour ten-

ter d'y répondre par un traitement complètement personnalisé [1], de quantifier les millions de microorganismes évoluant dans un milieu naturel particulier afin d'identifier de nouvelles manières de transformer la matière [2], ou d'observer les changements morphologiques induits par la suppression de chacun des milliers de gènes d'un organisme donné par vidéo-microscopie, pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques [3].

Les possibilités offertes par l'utilisation de ces nouvelles technologies pour étudier et comprendre le vivant ne semblent avoir d'autre limite que celle de notre imagination. De par leur caractère systématique et quantitatif, elles ouvrent notamment la voie à de nouvelles approches quantitatives pour modéliser le

\* Directeur du Centre de Bioinformatique de Mines ParisTech.

vivant. Elles posent cependant de nouveaux défis qui dépassent largement le cadre traditionnel des sciences du vivant de par les vastes quantités de données complexes qu'elles génèrent. Par exemple, le projet américain TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), qui vise à cataloguer les variations génomiques à l'origine de 10 000 cas de cancer, génère 10 téraoctets de données chaque mois et devrait en produire un total de 10 pétaoctets (1). Pour transmettre, stocker, analyser et interpréter cette masse de données afin d'aboutir à un résultat biologique, la biologie s'appuie naturellement de plus en plus sur les mathématiques et les technologies de l'information et de la communication. Une discipline nouvelle est d'ailleurs née pour répondre à ces défis depuis une quinzaine d'année : la bioinformatique, qui s'épanouit à la fois comme un domaine scientifique à part entière et comme un ensemble de technologies devenues indispensables à la recherche académique et industrielle. Dans les quelques pages qui vont suivre, nous nous efforcerons de mieux définir cette discipline et d'en illustrer les principaux domaines d'application en nous concentrant essentiellement sur les applications industrielles. Nous brosserons ensuite un rapide portrait du marché et des acteurs de ce secteur, avant de conclure en ouvrant quelques pistes de réflexion sur les défis qui nous sont lancés et qui représentent autant d'opportunités scientifiques et industrielles.

## QU'EST-CE QUE LA BIOINFORMATIQUE ?

La bioinformatique est une discipline à l'interface entre la biologie et l'informatique, qui recouvre l'ensemble des technologies et des méthodes permettant de collecter, de stocker, d'analyser et d'interpréter les données biologiques. Elle désigne donc tout à la fois a) le développement *d'infrastructures* et *d'outils* (tels des systèmes de stockage de données, des logiciels de base de données et de visualisation) et b) le développement et la mise en œuvre de *méthodes* mathématiques et informatiques s'appuyant sur ces outils pour analyser des données et les interpréter biologiquement. Ces deux aspects de la discipline sont d'ailleurs souvent désignés en anglais sous deux noms différents, la *bioinformatics*, terme recouvrant le développement d'infrastructures et d'outils, et la *computational biology*, qui désigne, quant à elle, la mise au point de méthodes d'analyse spécifiques et leur utilisation pour traiter un problème biologique particulier. En schématisant à l'extrême, la *bioinformatics* se rapproche plus d'un travail d'ingénierie en infrastructures et en logiciels (pas toujours spécifique, d'ailleurs, à

son domaine d'application que sont les sciences du vivant), tandis que la *computational biology* s'apparente à une discipline scientifique à part entière consistant à modéliser et à analyser des systèmes biologiques au moyen de modèles informatiques, en empruntant d'ailleurs de nombreuses approches aux mathématiques et à la physique.

## LES APPLICATIONS INDUSTRIELLES DE LA BIOINFORMATIQUE

La bioinformatique, dans son ensemble, est donc une activité transverse qui peut être appliquée à de nombreux secteurs des sciences de la vie et des biotechnologies confrontés à l'étude et à l'utilisation du vivant. Elle joue de ce fait un rôle important et croissant dans de nombreuses industries, allant de la recherche biomédicale jusqu'à l'agroalimentaire, en passant par l'énergie et l'environnement.

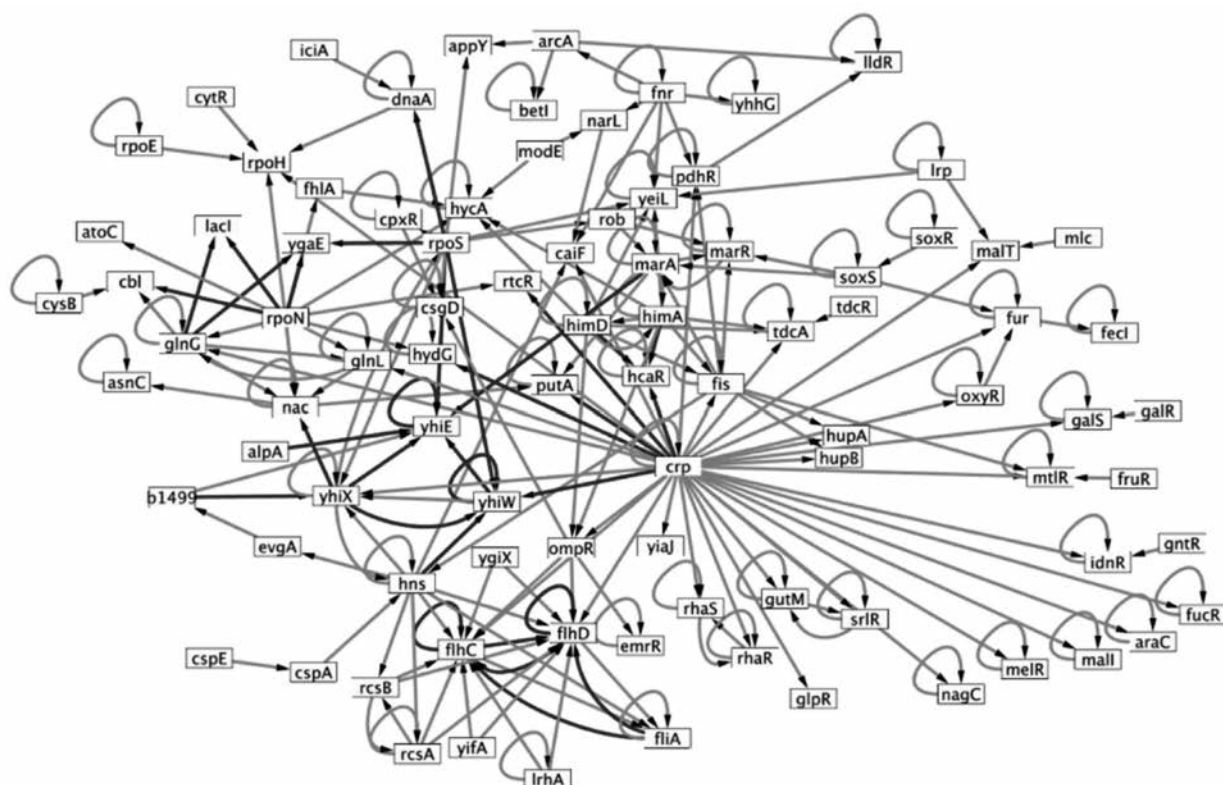
En volume, les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques sont certainement les premières utilisatrices de la bioinformatique. En effet, elles utilisent de plus en plus de technologies à haut débit, comme la protéomique ou le séquençage, pour étudier les systèmes biologiques qui les intéressent. Elles s'appuient naturellement sur les outils et les méthodes de la bioinformatique pour décoder l'information biologique cachée dans les multiples données qu'elles génèrent et ainsi faciliter la traduction de ces données en avancées médicales. Un domaine particulier, au cœur de la révolution en cours, est la pharmacogénomique, une discipline qui vise à prédire la probabilité qu'un individu réponde à un traitement en fonction de son patrimoine génétique ou de marqueurs moléculaires, ouvrant ainsi la voie à la médecine personnalisée. Cette discipline s'appuie sur des traitements informatiques et mathématiques précis nécessitant des statistiques en grande dimension et l'exploitation de nombreuses données pour identifier les combinaisons de marqueurs permettant de diagnostiquer avec précision une pathologie et de prédire l'efficacité-toxicité d'un traitement sur un individu donné. Les enjeux sociétaux et économiques de la médecine personnalisée sont considérables, puisqu'il s'agit d'améliorer la sûreté et l'efficacité des traitements en prenant en compte les spécificités biomoléculaires de chaque individu.

La bioinformatique joue également un rôle important dans l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques correspondant à des molécules (typiquement des protéines) dont l'inhibition par un traitement adapté permettrait de traiter la pathologie. Elle fournit, d'une part, des outils pour interpréter systématiquement les résultats d'études visant à caractériser les variations moléculaires entre individus (anomalies génomiques, différences au niveau de l'expression des

(1) 1 pétaoctet =  $10^{15}$  octets = 1 000 téraoctets = 1 000 000 gigaoctets = 1 000 000 000 mégaoctets.

gènes ou des marqueurs épigénétiques, etc.) et à les corrélérer avec l'apparition, puis le développement de certaines maladies. Ce travail peut permettre d'identifier au niveau moléculaire des anomalies qui sont responsables du développement de la pathologie et d'en déduire des stratégies thérapeutiques, comme l'inhibition d'une protéine mutée conférant une propriété particulière à une cellule cancéreuse. Une autre approche, complémentaire, pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, consiste à modéliser mathématiquement le fonctionnement d'une cellule dans un environnement donné puis, par simulation et analyse du modèle obtenu, d'en déduire des interventions thérapeutiques possibles. Ce genre de modèle (qui est au cœur de ce que l'on appelle la *biologie des systèmes*) apporte d'ailleurs bien plus que l'identification de cibles candidates : il fournit également un cadre conceptuel et computationnel permettant d'intégrer des connaissances d'experts et des données mesurées sur des échantillons biologiques, ouvrant ainsi la voie à une compréhension holistique de mécanismes parfois très complexes [4]. La modélisation de voies de signalisation cellulaires ou de réseaux de régulation décrivant, au niveau moléculaire, comment une cellule réagit à son environnement et met en place des programmes d'activité particuliers, peut ainsi aider à comprendre et à prédire de quelle manière une cellule

réagirait à une ou à plusieurs perturbations spécifiques, permettant ainsi, d'une part, d'identifier les meilleures interventions possibles et, d'autre part, d'en prédire les effets secondaires (voir la figure 1). La bioinformatique intervient également de plus en plus et de manière multiforme, avec sa cousine la chémoinformatique, dans le processus de recherche de médicaments qui est au cœur de l'activité des entreprises pharmaceutiques. La recherche de nouvelles molécules inhibant ou, au contraire, promouvant l'activité d'une cible identifiée et susceptible de déboucher sur l'élaboration d'un nouveau médicament, est en effet un processus long et coûteux qui souffre d'une chute de productivité depuis de nombreuses années, notamment parce que de trop nombreuses molécules se révèlent inefficaces ou trop toxiques lors de la phase finale des essais cliniques. Qu'il s'agisse de modéliser les interactions moléculaires en 3D entre différentes molécules afin d'identifier la meilleure molécule à synthétiser pour inhiber une cible donnée, ou, au contraire, afin qu'elle n'interagisse pas avec une autre protéine pour garantir sa spécificité (voir la figure 2), ou encore de développer des modèles *in silico* (c'est-à-dire des modèles informatisés, nldr) permettant de prédire la toxicité et les effets secondaires d'une molécule avant de la synthétiser et de la tester sur des patients lors d'essais cliniques, les modèles



**Figure 1 :** La biologie des systèmes cherche à comprendre les propriétés biologiques d'un échantillon en appréhendant la complexité des interactions moléculaires. Cette image est une représentation schématique d'un réseau de régulations décrivant la manière dont certains gènes contrôlent l'activation (ou au contraire l'inhibition) d'autres gènes.

mathématiques et les outils informatiques abondent dans l'ensemble du processus de recherche de nouveaux médicaments mis en œuvre par les entreprises pharmaceutiques.

À côté de ses applications dans les industries de la santé, la bioinformatique joue un rôle important et croissant dans l'ensemble des industries manipulant des organismes vivants et désireuses de les étudier, de les optimiser ou de les contrôler. L'industrie agroalimentaire s'appuie, par exemple, de plus en plus sur des technologies à haut débit pour disséquer et optimiser les organismes (bactéries ou levures) qu'elle utilise pour produire des aliments dans le but d'améliorer leur goût, leur odeur, leur texture ou leur valeur nutritionnelle. Une tendance similaire est observée dans l'optimisation des propriétés des aliments eux-mêmes (végétaux ou animaux) par modification génétique. Dans les deux cas, l'utilisation croissante de techniques à haut débit s'accompagne naturellement d'une utilisation croissante de la bioinformatique pour analyser et exploiter les données générées, ainsi

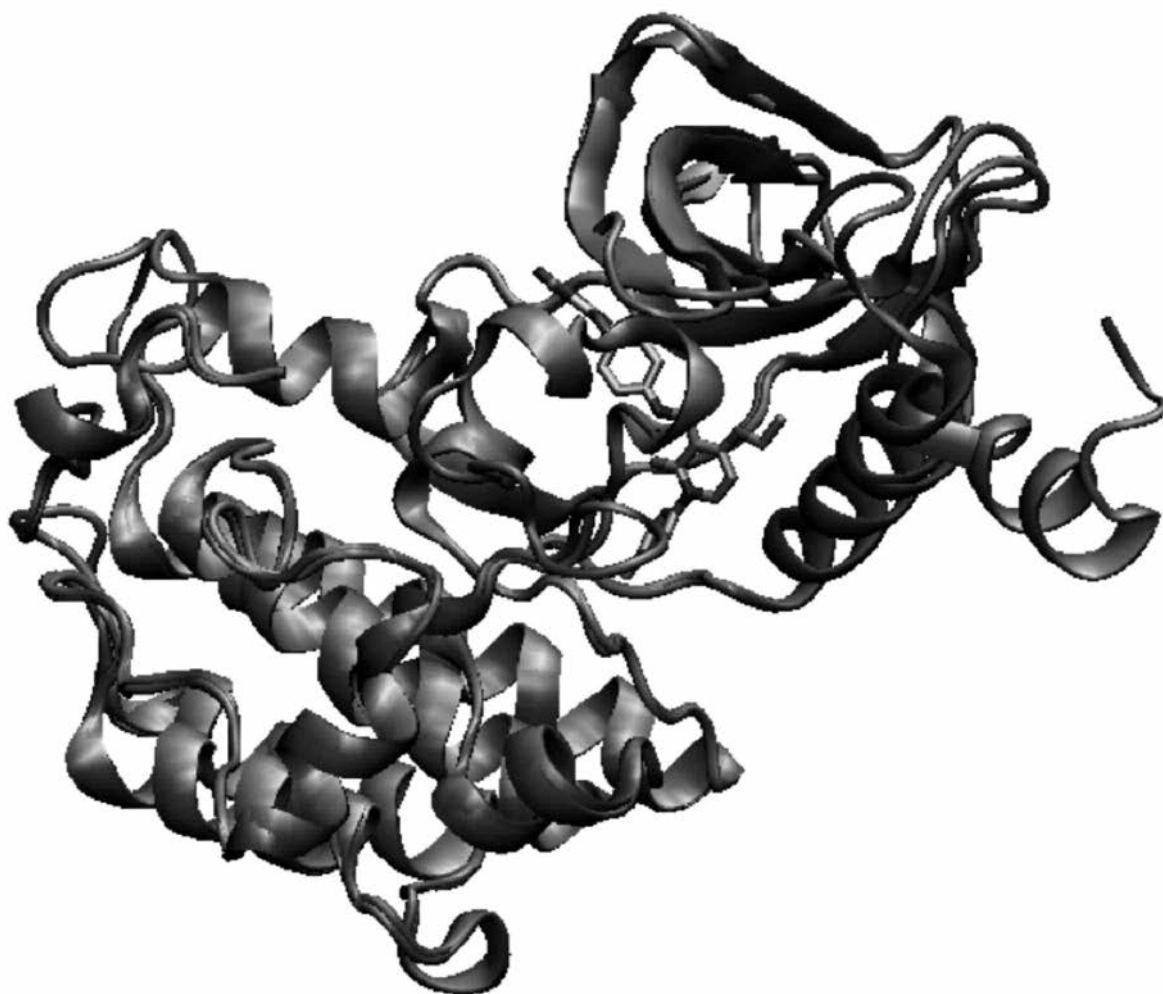
que pour remplacer des expérimentations réelles par des simulations numériques. D'autres domaines d'application, comme les énergies renouvelables, la métagénomique ou la biologie de synthèse, suivent évidemment la même tendance.

---

## LE MARCHÉ DE LA BIOINFORMATIQUE ET SES ACTEURS

Compte tenu de l'importance et de la variété de ses applications, la bioinformatique s'est non seulement développée en tant que discipline scientifique, mais également comme un secteur industriel à part entière et en forte croissance depuis une quinzaine d'années. Aujourd'hui, schématiquement, on peut segmenter le marché de la bioinformatique en trois sous-marchés principaux :

- a) les logiciels d'analyse et les services associés,
- b) les contenus,



**Figure 2 :** Dans l'industrie pharmaceutique, les simulations en trois dimensions permettent d'optimiser virtuellement les structures des molécules permettant d'inhiber une cible donnée (ici, une protéine de la famille des tyrosines kinases, qui permet à certains cancers de se développer).

– c) et les infrastructures.

a) Le marché des logiciels d'analyse et des services associés comprend la fourniture de solutions pour analyser et exploiter les données générées par les utilisateurs, comme par exemple les données de séquençage ou de protéomique étudiées par la recherche pharmaceutique.

b) Le marché des contenus recouvre de nombreuses bases de données plus ou moins spécialisées permettant à leurs utilisateurs d'avoir accès à des connaissances, comme par exemple les cartes des réseaux biologiques ou les informations sur les gènes et les variations génomiques les plus fréquentes.

c) Enfin, le marché des infrastructures se concentre sur l'élaboration de solutions permettant à un laboratoire ou à une entreprise de stocker ses données, d'en donner l'accès aux utilisateurs et de permettre leur analyse en termes de stockage, de puissance de calcul et de réseaux.

Le marché global total de la bioinformatique est passé d'environ 840 millions de dollars en 2002 à près de 3 milliards de dollars en 2010, enregistrant une croissance régulière d'environ 25 % par an [5]. Plusieurs analystes considèrent que ce taux de croissance sera maintenu au moins dans les cinq prochaines années du fait des investissements importants réalisés par les industriels concernés dans les technologies à haut débit. En termes de volume, le marché de la bioinformatique est actuellement dominé par le secteur des contenus ; viennent ensuite les logiciels, les services d'analyse et, enfin, les infrastructures. La croissance du marché des logiciels et des services d'analyse est cependant la plus forte pour les trois segments précités.

Les acteurs de ce marché sont nombreux et variés, car les coûts d'entrée sont relativement faibles et les besoins multiples. On y retrouve aussi bien des géants des technologies de l'information comme IBM, qui a créé sa division Life Sciences Solutions dès 2000, des grandes entreprises plus spécialisées en bioinformatique comme Accelrys (600 employés, 150 millions de dollars de chiffre d'affaires), qu'une myriade de petites et moyennes entreprises (comme *SoftGenetics*, *DNAStar*, *DNAnexus* ou *NextBio*), proposant souvent des solutions ou des services spécifiques pour des marchés très porteurs. D'autres acteurs importants sont les grandes entreprises pharmaceutiques ou de biotechnologie, qui ont souvent investi dans des équipes de bioinformatique en propre plus ou moins développées, et les fournisseurs de technologies pour la biologie (comme Affymetrix ou Applied Biosystems), qui vendent de plus en plus de solutions bioinformatiques permettant de récupérer, de stocker et d'analyser les données produites par leurs technologies. Enfin, de nombreuses sociétés de biotechnologie intègrent des offres de bioinformatique en complément des produits qu'elles vendent pour la biologie, comme Kinexus Bioinformatics (Canada) qui vend des produits et des prestations de protéomique et de bioinformatique.

Du point de vue de la géographie, les Etats-Unis dominent largement le marché mondial, devant l'Europe. Certains pays d'Asie enregistrent une très forte croissance, comme l'Inde, qui bénéficie d'un très grand vivier d'informaticiens de qualité. Malgré ses efforts manifestes, depuis une dizaine d'années, pour développer la bioinformatique dans son secteur académique, la France reste malheureusement en retrait par rapport à ses concurrents directs dans ce secteur industriel porteur.

## LES DÉFIS À RELEVER

La bioinformatique est devenue une discipline omniprésente dans la recherche biomédicale et un secteur industriel en forte croissance. Cette croissance s'explique notamment par l'augmentation des volumes de données disponibles pour étudier les systèmes biologiques et par le basculement progressif de la biologie d'une science qualitative vers une science plus quantitative. Elle répond également à la nécessité d'améliorer la productivité des industries qui utilisent la biologie grâce à leur meilleure exploitation de ces données. De nombreux défis scientifiques et technologiques restent cependant à relever, qui représentent autant d'opportunités pour l'avenir.

Tout d'abord, les volumes de données générés en biologie croissent actuellement beaucoup plus vite que les capacités de stockage et la puissance de calcul des ordinateurs disponibles. Alors que celles-ci augmentent du double environ tous les dix-huit mois (selon la « loi » de Moore), le coût du séquençage a été divisé par 1 000 entre 2008 et 2012 (voir la figure 3 de la page suivante) et les infrastructures se sont rapidement développées. Fin 2011, le plus grand centre mondial de séquençage, basé en Chine, disposait de 167 séquenceurs capables de séquencer l'équivalent de 4 000 génomes humains par jour (voir la figure 4 de la page suivante) ! Nous sommes entrés brutalement dans une ère où le coût et les capacités de production des données s'effacent devant le coût de leur stockage, de leur transmission et (surtout) de leur analyse. Alors que l'on s'achemine rapidement vers la possibilité de séquencer un génome humain pour un coût de 1 000 \$ (2), de nombreux experts ont mis en avant récemment les coûts réels, beaucoup plus élevés si l'on prend en compte toute la chaîne des traitements des données nécessaires à leur exploitation. C'est ce à quoi fait allusion Bruce Korf, ancien président de l'*American College of Medical Genetics*, lorsqu'il dit "*the \$1000 genome, the \$1 million interpretation*" [6]. Des géants de l'Internet ont commencé à s'intéresser aux problèmes du stockage et de la dissémination de

(2) Le séquençage du premier génome humain (en 2001) a coûté 2,7 milliards de dollars.

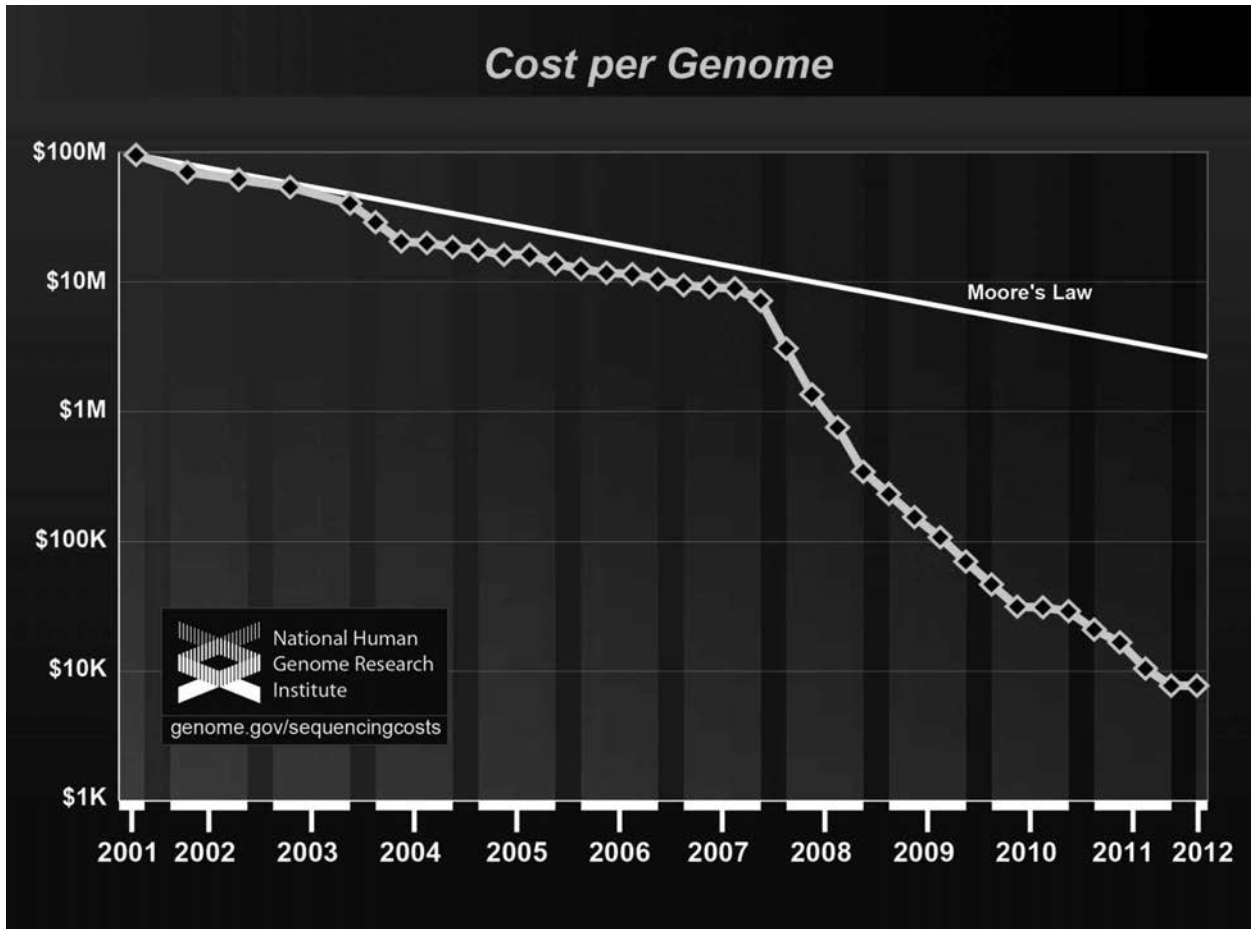


Figure 3 : Le coût du séquençage d'un génome humain est passé de presque 100 millions de dollars en 2001 à moins de 10 000 dollars en 2010. La brusque décroissance de coût à partir de 2007 correspond à l'arrivée sur le marché de techniques de séquençage massivement parallèles. En comparaison, la loi de Moore décrivant l'amélioration des performances des ordinateurs fait piètre figure (Source : KA Wetterstrand, NHGRI).



Figure 4 : L'institut BGI, basé en Chine, est le plus grand centre de séquençage génomique du monde. Il possède des centaines de séquenceurs de dernière génération qui sont capables de générer plus de 5 téraoctets de données par jour, équivalent aux données de séquençage des génomes de 4 000 êtres humains... (Source : BGI).

l'information biologique, comme Amazon qui met à la disposition de la communauté scientifique les données du projet *1000 Genomes* (correspondant aux génomes séquencés de 1 000 individus) sur son service de *cloud* (3). Il reste cependant évident que les questions de stockage, de transmission et d'algorithmes capables de s'adapter à la croissance vertigineuse des volumes de données que nous observons actuellement vont constituer très bientôt un fantastique défi à relever.

Par-delà les questions techniques liées à l'accroissement du volume des données, de nombreuses questions plus scientifiques sur la manière d'analyser les données restent ouvertes. Que faire, une fois que l'on aura cartographié systématiquement toutes les différences, au niveau moléculaire, entre des milliers d'individus, ou entre des milliers d'échantillons biologiques ? La dernière décennie nous a montré à maintes reprises que la biologie est une science d'autant plus complexe que

l'on observe la réalité à une échelle plus fine, et les modèles mathématiques permettant de modéliser cette complexité restent en grande partie à inventer.

---

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] STRATTON (M. R.) & *al.*, "The cancer genome", *Nature*, 458: 719-724, 2009.
- [2] TRINGE (S. G.) & *al.*, "Comparative Metagenomics of Microbial Communities", *Science*, 308(5721): 554-557, 2005.
- [3] NEUMANN (B.) & *al.*, "Phenotypic profiling of the human genome by time-lapse microscopy reveals cell division genes", *Nature*, 464: 721-727, 2010.
- [4] BARILLOT (E.) & *al.*, *Computational Systems Biology of Cancer*, CRC Press, 2012.
- [5] RNCOS E-Service Pvt. Ltd. Bioinformatics market outlook to 2015, mars 2012.
- [6] DAVIES (K.), "The \$ 1.000.000 Genome Interpretation", *Bio-IT World*, octobre 2010.

---

(3) <http://aws.amazon.com/1000genomes>



# INEXTRICABLY BOUND: MEASUREMENT AND THE BIOECONOMY

Synthetic biology has been described as the design and construction of biological devices and systems for useful purposes [1]. The synthesis of DNA is a critical part of this construction. Advanced measurements have been both enabling and motivating for advances in DNA synthesis chemistry. Building on decades of development of chemical synthesis of DNA [2] and the development of DNA microarrays [3], additional careful attention to minimizing rare side reactions and very small non-idealities in reaction yields has enabled unprecedented levels of synthesis perfection and throughput [4]. The industrialization of this advanced chemistry has been shown to serve as a robust and economical basis for highly sensitive and specific hybridization assays [5]. It has also been shown to serve as a robust and economical source of user defined DNA oligonucleotides of sufficient quality to be used for synthetic biology [6]. The availability of high quality DNA oligonucleotides, coupled with analogously industrialized processes for combining them into larger constructs, opens up the possibility of widespread adoption of synthetic biology methods. New measurement modalities are being developed as a consequence. These examples, along with others elaborated elsewhere in this journal, illustrate the close and sometimes unpredictable interplay amongst measurement, science, and biotechnology, and the foundational role of measurement in advancing the bio-economy.

By **Emily M. LEPROUST\***, **Derek LINDSTROM\***, **Maurice SANCIAUME\*\*** and **Stephen LADERMAN\***

---

\* Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, California 95051, Etats-Unis.

\*\* Agilent Technologies France, S.A.S., Diegem, BC B1813, Belgique.

## MEASUREMENT MOTIVATES AND ENABLES HIGH QUALITY DNA OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS

The function of synthetic DNA in the laboratory, like naturally occurring DNA, is determined by its sequence, or order in the polymer chain, of the bases (A, C, G or T). Over the years, a number of chemistries have been developed for the serial addition of bases to synthesize DNA, most notably the method developed by Marvin Caruthers [7]. In this approach, the synthesis of DNA is performed by the serial addition of bases (A, C, G or T) onto an attachment linker on a solid support. The incoming base is created to be a highly reactive moiety, which couples onto a particular chemical site, a hydroxyl group, on the growing DNA chain. The bond created between the two bases is an unnatural phosphite ( $P_{III}$  oxidation state), which is subsequently oxidized into a natural phosphate ( $P_{IV}$  oxidation state) bond. Following oxidation, the terminal end of the newly added base, previously protected by a Di O-Methyl Trytil (DMT) group, is de-protected to create a hydroxyl end. This step, called de-block, creates the attachment point for the next base addition. The combination of the coupling, oxidation, de-block steps is called DNA synthesis cycle, and as many cycles as necessary are performed to synthesize a DNA strand of a given length. This chemistry was advanced to an unprecedented level in the course of pursuing high performance DNA microarray assays [4].

By enabling complete flexibility of the synthesized sequences, chemical synthesis of DNA is also essential for synthetic biology applications. At the same time, many synthetic biology applications require longer lengths of DNA than can yet be achieved with chemical synthesis. These demands require a balance between chemical synthesis and subsequently combining the chemically synthesized oligonucleotides into longer constructs with enzymes. The longer and more perfect the initially chemically synthesized materials, the more universal and practical is the entire process. The overall length of the synthetic DNA strand is limited by the chemical efficiency of the DNA synthesis cycle, as any error in any step will result in a failed DNA synthesis. For each cycle, there is, even in the best chemistries, a small probability of failure. The overall yield of the synthesis is determined by compounding the errors in each cycle. The overall yield, then, is the yield of each cycle raised to the power of the length. Small effects become compounded very quickly. As an example, a cycle yield of 99% results in an overall yield of only 36% after 100 cycles, or 13% after 200 cycles. Typically, cycle yields of 99.8% and better are necessary to obtain synthetic DNA suitable for widespread application. To achieve high yields after two-hundred or three-hundred cycles required the development of creative chemistry and imagina-

tive engineering translatable to high precision, robust manufacturing processes, quality control, and quality assurance.

As with the manufacturing of DNA microarrays, the DNA synthesis cycle may be controlled spatially to enable the simultaneous synthesis of tens of thousands of different DNA sequences on a flat solid support, typically glass or silicon, enabling high throughput downstream applications [3]. One approach for such spatial control is the use of inkjet printing technology to print fluids containing coupling phosphoramidite derivatives of the four DNA bases: A, C, G and T; analogous to the four standard color inks: black, magenta, cyan, and yellow. Since only one step of the synthesis cycle needs to be spatially controlled, the other steps, oxidation and de-block, may be performed in a non-spatially controlled manner in a flow cell. In addition to a printing module and flow cell module, a DNA synthesis instrument would also contain an automation module to transfer the solid support to and from the printing and flow cell modules, as well as an inspection module to image the printed drops and detect any misprinting.

Engineering controls during DNA synthesis on an automated instrument are essential to achieve the high quality and robustness required for routine commercial operation. For example, during printing, the solid support is maintained at sub-millimeter distances from the print heads and displaced at speeds of about one meter per second (m/s) over more than a meter during printing of drops at millions of discreet locations and densities up to 1,000 features per  $mm^2$ . Since the droplets of all four bases must always be printed at the same location, relative alignment of the print heads is essential. This is achieved by three-dimensional, piezo-assisted precision movements of each print head, along with precision timing of the signals initiating delivery of ink from the print head nozzles. Similarly, in the flow cell, the thickness must be tightly controlled over the dimensions of the solid support to ensure uniform flow of the reagents.

The fluid or "ink" formulation is a key aspect of this technology. The ink composition must be optimized to ensure efficient 1. jetting, i.e. ejection of droplets from the print heads of uniform volume, speed and trajectory, 2. printing, i.e. landing of the droplets on the solid support without splashing or spreading, and 3. coupling, i.e. the chemical attachment of the incoming base onto the growing DNA chain. The surface tension and viscosity of the ink are the two examples of parameters affecting the droplet formation at the print head and the absorption of the droplet kinetic energy at impact, and are among those that must be tightly controlled. The chemical composition of the ink must also be controlled to ensure high reaction rates, low side reactions and the physical integrity of the reaction area despite the large hydrodynamic forces accompanying the process.

The solid support used during the synthesis also has key characteristics that must be tightly controlled, such as its dimensions, to ensure reproducible and effective movement by transfer robots and to avoid even slight bowing in flow cells. The active surface must have an optimum and reproducible loading of DNA attachment points where DNA synthesis is initiated. To that end, glass, or a silicon oxide layer on silicon, is treated to achieve a durable attachment of a monolayer of a material with optimized physical and chemical properties. Its quality must be carefully measured to insure utility.

High quality DNA synthesis writers must be fully automated. An efficient and automated machine that can process twelve wafers simultaneously has a printing capacity of 1 Giga bases per day. To balance printing and flow chemistry, such a machine is composed of one printing module linked to twelve flow cell modules so that there is always one wafer ready to print as soon as printing of a previous wafer is completed. The instrument can be run asynchronously where a wafer can be added or removed from the synthesis instrument, and scheduler software can be used to optimize the transfer of wafers from module to module in order to minimize waiting times, similarly to logistics software optimizing the inventory of goods between a warehouse and stores. Finally, each module can be driven by an independent logic center, which interfaces with the scheduler to exchange status, and with a central data storage to capture log information for future traceability. After synthesis, the wafers are de-protected in basic solution, to finalize the synthetic DNA into its natural structure, and washed. Each wafer can then be diced, for example, into approximately 25 mm by 75 mm slides using non-contact laser dicing, after each slide has been individually labeled.

Multiple layers of quality control of the synthetic DNA are critical to ensure accurate and reproducible results for downstream applications. First, during incoming inspection, the DNA synthesis reagents are tested analytically and functionally prior to use in manufacturing to ensure that they contain the intended active ingredients at the appropriate concentration, and that they do not contain any known detrimental contaminants. Second, during in-process quality control of the synthesis on the instrument, the instrument checks the correct execution of the process by measuring reaction times, reagent pressures and temperatures, as well as by imaging every printed droplet to ensure its correct location and volume. If any deviation is observed, the instrument is stopped and corrected immediately, ensuring that a minimal, if any, quantity of product has to be discarded. Third, during destructive testing, a portion of each wafer is analyzed in a way similar to downstream use to ensure that the synthesized DNA meets specification. This test usually involves the hybridization of the synthetic DNA with a mixture of simple and complex labeled targets to measure background signal, linearity of

binding, lower level of detection and the extent of any side reaction such as de-purination. Fourth and finally, all the manufacturing and QC parameters are studied using statistical process control methodologies to detect any drift from standard behaviors. This ensures ongoing and continuously improving control of the processes and provides early warning of any quality control issues. All data acquired for each reagent lot, wafer and slide can be stored to provide a device history file that can be queried later, if needed, in the course of routine or special troubleshooting.

---

## SYNTHETIC BIOLOGY MOTIVATES AND ENABLES NEW MEASUREMENTS

Single celled organisms such as bacteria have long been the focus for synthetic biology because of their simplicity: They are easy to manipulate genetically and environmentally. By growing large populations of identical cells under defined conditions, a wealth of RNA, protein, and metabolite data has been collected and analyzed using *in vitro* measurements. Interestingly, measuring the number of RNA or protein molecules in a single cell often shows a population average which is an incomplete description of an individual cell. Part of the discrepancy is due to how RNA is produced from DNA: RNA messages are not always churning out constantly from a DNA template like a smooth-running printing press. Instead, many are produced in discreet bursts of activity [8]. Thus, the concentration of a given message will spike and decline over time due to bursts of synthesis followed by degradation and dilution. This dissonant production schedule is further confounded by the fact that many RNAs exist at very low copy number. A burst may produce 10 copies of RNA, which can decline to zero before the next burst of synthesis. Low copy numbers lead to high stochastic variation, especially during cell division. If a cell contains only a handful of molecules of a particular RNA, when it divides it can often give birth to one cell with the entire handful and a second cell with none. These variations in RNA levels can also be compounded during their translation into protein, which can exhibit the same burst-like mode of synthesis. The end result is wide cell-to-cell variation of these molecules within a population. These variations in molecular components translate into differences in phenotype. The fact that genetically identical cells can behave so differently can profoundly affect our ability to predict the outcomes of modifications such as introducing new metabolic systems or genetic circuits. Measuring the phenotypic probability distributions of individual RNAs, proteins and metabolites in single cells has become an important source of data needed to accurately model gene expression, systems-level interactions, and even whole cell behavior [9]. Indeed, the understanding of basic biology has been

changed by the results of single-cell measurements on populations of genetically identical cells grown in the laboratory. Dramatic differences are seen between the DNA instructions (the genotype, identical in each cell) and the products of those instructions (the phenotype, or resulting behaviors) [10]. These differences have not only changed the implications of genetic inheritance, they have also contributed significantly to the refinement and success of synthetic biology. The realization that phenotype is not a simple value derived from the product of genetics and environment, but is better described as a probability function derived from these inputs, has led to more robust predictive modeling of systems and even whole cells [11].

If a given phenotype is derived from a probability distribution of certain RNAs and proteins, what set of measurements should be made to determine phenotype at the single-cell level? Predictive approaches first identify all of the RNAs and proteins that contribute to a particular phenotype and then measure them all to predict the phenotypic outcome. While becoming more tractable over time as measurement and computation advance, both making and fully interpreting more than a few measurements on a single cell remains slow and expensive.

At the other extreme, if the phenotype can be defined by a single molecule, a single measurement would suffice. If that single molecule is an RNA or protein, it is already known how to genetically encode fluorescent reporters for most such molecules. But if the molecular phenotype of interest is best represented by a metabolite, there is not yet a systematic method for generating reporters for these chemically diverse molecules. Here, using synthetic biology as a means for generating new tools shows great promise for developing precise measurement devices, or biosensors, to measure metabolite levels in single cells. Biosensors are genetically encoded molecules that provide two functions: An input function accomplished by binding to the molecule of interest and an output function comprising the generation of a measurable signal. Many modular outputs have been developed for biosensors, but a predictable way to generate a desired input for any molecule of interest is still lacking. Inputs have been appropriated on an *ad hoc* basis from natural sources, for example a protein known to bind to a particular metabolite. With the advent of high throughput sequencing, many DNA sequences encoding potential binding proteins have never actually been physically isolated. Synthetic biology now enables the testing of such a large number of candidate inputs from natural sources by enabling their construction and testing. Moreover, synthetic biology approaches can be used to generate large libraries of variations on a theme: to create new candidates based on variations of a single natural source that can be screened for new functions. Ultimately, libraries of completely novel protein sequences can be screened for new functions [12]. In this way, advanced synthesis

provides an opportunity to overcome a lack of prior knowledge, accelerating the development of compelling new measurements.

## BIBLIOGRAPHY

- [1] ENDY (D.), Foundations for engineering biology, *Nature*, 438, 449-453, 2005.
- [2] CARUTHERS (M.H.), Chemical Synthesis of DNA and DNA Analogues, *Acc. Chem. Res.*, 24, 278-284, 1991.
- [3] FRIEND (S.H.) and STOUGHTON (R.B.), The Magic of Microarrays, *Scientific American*, 286, 44-53, 2002.
- [4] LEPROUST (E.M.), PECK (B.J.), SPIRIN (K.), MCCUEN (H.B.), MOORE (B.), NAMSARAEV (E.) and CARUTHERS (M.H.), Synthesis of high-quality libraries of long (150mer) oligonucleotides by a novel depurination controlled process, *Nucleic Acids Research*, 38, 2522-2540, 2010.
- [5] BARRETT (M.T.), SCHEFFER (A.), BENDOR (A.), SAMPAS (N.), LIPSON (D.), KINCAID (R.), TSANG (P.), CURRY (B.), K BAIRD (K.), MELTZER (P.S), YAKHINI (Z.), BRUHN (L.) and LADERMAN (S.): Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarrays and total genomic DNA, *PNAS*, 101, 17765-17770, 2004.
- [6] KOSURI (S.), EROSHENKO (N.), LEPROUST (E.M), SUPER (M.), WAY (J.), LI (J.B) and CHURCH (G.M.), Scalable gene synthesis by selective amplification of DNA pools from high-fidelity microchips, *Nat Biotechnol*, 28, 1295-1299, 2010.
- [7] CARUTHERS (M.), Gene Synthesis Machines: DNA Chemistry and Its Uses, *Science*, 230, 281-285, 1985.
- [8] SEGAL (E.) and WIDOM (J.), From DNA sequence to transcriptional behavior: a quantitative approach, *Nat Rev Genet*, 10, 443-456, 2009.
- [9] KARR (J.R), SANGHVI (J.C.), MACKLIN (D.N.), GUTSCHOW (M.V.), JACOBS (J.M.), JR BOLIVAL (B.), ASSAD-GARCIA (N.), GLASS (J.I.), and COVERT (M.W.), A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype, *Cell*, 150, 389-401, 2012.
- [10] NANDAGOPAL (N.) and ELOWITZ (M.B.), Synthetic biology: integrated gene circuits, *Science*, 333, 1244-1248, 2011.
- [11] CARDINALE (S.) and ARKIN (A.P.), Contextualizing context for synthetic biology - identifying causes of failure of synthetic biological systems, *Biotechnol J*, 7, 856-866, 2012.
- [12] CHERNY (I.), KOROLEV (M.), KOEHLER (A.N.) and HECHT (M.H.), Proteins from an Unevolved Library of *de novo* Designed Sequences Bind a Range of Small Molecules, *ACS Synth Biol*, 1, 130-138, 2012.

# Les biofuels de seconde génération (2G) : un accélérateur de la transition énergétique vers une économie H<sub>2</sub> énergie

Le développement d'une bioéconomie, en particulier pour les transports, passe par le développement d'une filière biocarburant. Outre la voie biologique, la production de biocarburants de deuxième génération (2G) s'opère par la voie thermochimique, aussi appelée BtL (*Biomass to Liquids*). Les acteurs de la filière, dont Air Liquide, se mobilisent pour faire émerger une feuille de route technico-économique garantissant à terme la compétitivité de cette filière émergente.

Cette voie thermochimique, basée sur la gazéification de la biomasse, permet également d'obtenir de l'hydrogène à grande échelle. L'industrialisation de cette filière émergente et la production associée de bio-hydrogène à prix compétitifs constituent un levier majeur pour accélérer la transition vers des solutions de mobilité hydrogène.

Par **Olivier DELABROY\***

---

\* Directeur R&D, Air liquide.

## BIOMASSE ET TRANSPORTS : LES BIOCARBURANTS

Selon l'Agence Internationale de l'Énergie (AIE) [1], la part de la biomasse représente aujourd'hui environ 10 % de la demande totale d'énergie primaire. Selon les projections de l'AIE (jusqu'en 2035), sa part suivra l'augmentation de la demande globale en énergie dans les scénarios conservatifs, et cette contribution devrait excéder 15 % dans les scénarios limitant la concentration de gaz à effet de serre dans l'atmosphère.

Au niveau global, les ressources potentielles de la biomasse sous ses différentes formes seraient largement suffisantes pour répondre à la demande attendue, sans forcément entrer en concurrence avec la production d'aliments et tout en garantissant un usage durable des terres mobilisées. Cependant, aux niveaux local et régional, des disparités entre production et demande sont avérées, entre autres pour des raisons sociologiques, climatiques ou réglementaires. Ainsi, il est prévisible que des régions importatrices nettes d'énergie (comme l'Europe ou le Japon) augmenteront de façon importante leurs importations de biomasse (à partir de régions comme l'Amérique du Sud ou l'Afrique).

### Transports et biocarburants

En 2010, le secteur des transports a consommé environ 2 200 millions de tonnes d'équivalent pétrole (Mtep) [2] de produits pétroliers (kérosène, essence, gazole), un secteur représentant un quart des émissions mondiales de CO<sub>2</sub> et connaissant, ces dernières années, une croissance soutenue (plus forte dans les pays émergents) en particulier dans le transport de marchandises et le transport aérien.

Entraînés par des considérations liées aux objectifs de réduction des émissions de CO<sub>2</sub>, d'indépendance énergétique et de développement économique rural, les biocarburants peuvent, aujourd'hui, remplacer partiellement les produits issus du pétrole dans le secteur des transports. La pénétration des biocarburants progresse, elle était de 1,11 million de barils d'équivalent pétrole (Mbep) en 2009, soit ~3 % des carburants mondiaux consommés. Et les projections des experts s'accordent pour reconnaître que cette substitution devrait atteindre les 8 % autour de 2030-2035. Dans le secteur de l'aviation, la substitution de biocarburants liquides au kérosène issu du pétrole est un enjeu majeur, car les contraintes imposées au carburant sont strictes et réduisent le nombre des alternatives possibles. Des expériences réalisées avec du bio-kérosène se sont avérées concluantes. C'est ainsi qu'une norme de l'*American Society for Testing and Materials* (ASTM) autorise des mélanges pouvant en

comporter jusqu'à concurrence de 50 %. En ce qui concerne le secteur du transport de marchandises par route ainsi que par bateau, le pétrole continuera à prédominer, mais les solutions alternatives pour une substitution partielle sont plus nombreuses : biocarburants, moteurs à gaz, électrification et recours à des piles à combustible.

### LES FILIÈRES BIOCARBURANTS

La pénétration des biocarburants dits de première génération (éthanol obtenu à partir de sucres ou d'amidon, ou biodiesel issu des huiles végétales) a été facilitée par leur bonne compatibilité avec les produits pétroliers, permettant ainsi l'utilisation des infrastructures existantes. Cependant, ces mêmes plantes peuvent également être utilisées pour l'alimentation humaine. Leurs méthodes de culture posent la question de leur impact sur la disponibilité des terres, sur la biodiversité et sur la déforestation, leur bilan global doit inclure ces externalités. Toutefois, dans certains pays qui possèdent des disponibilités locales importantes et un climat approprié, des considérations relatives à l'indépendance énergétique (voire de coût) soutiennent toujours des investissements industriels.

### Les biocarburants de deuxième génération

Les filières des biocarburants de deuxième génération (2G) utilisent comme matière première la plante entière, et en particulier les déchets agricoles et sylvicoles, élargissant ainsi considérablement la ressource disponible, cela sans même concurrencer les usages alimentaires. Elles permettent une réduction bien plus significative (allant de 60 à 120 %) des émissions de gaz à effet de serre du puits à la roue, par rapport aux carburants fossiles de référence [3].

Deux grandes filières de production de biocarburants 2G se sont ainsi développées :

- une voie biologique, qui permet de transformer les composants celluloseux et hémicelluloseux de la biomasse en sucres fermentescibles, puis en éthanol. Elle a comme étapes principales un prétraitement, une hydrolyse enzymatique, une fermentation des sucres hydrolysés, une séparation de l'éthanol produit et, enfin, une déshydratation ;
- une voie thermo-chimique, aussi appelée BtL (pour *Biomass to Liquids*), dont les étapes principales sont la préparation de la biomasse, suivie d'une gazéification et d'une épuration du gaz de synthèse produit, puis d'une synthèse catalytique Fischer-Tropsch (FT), elle-même suivie d'un hydrotraitement, le tout pour produire du biodiesel ou du bio-kérosène de synthèse.

D'autres voies (en cours de mise au point), comme la production d'huiles à partir d'algues, nécessitent des avancées de la recherche fondamentale pour arriver à des ordres de grandeur de compétitivité qui soient acceptables pour le marché de gros des carburants. Des voies de biologie de synthèse avancées pour obtenir des carburants liquides à partir de sucres affichent des avancées spectaculaires, mais leur adaptation à l'utilisation d'un éventail de substrat plus élargi est nécessaire pour afficher des performances environnementales probantes.

Les biocarburants 2G ne sont pas encore compétitifs

Aujourd'hui, ces filières n'en sont encore qu'au stade de la démonstration technologique. Pour qu'elles puissent devenir des filières industrielles de production de carburants à grande échelle, leur compétitivité en termes de coût et de capacité à mobiliser des volumes de ressources à la hauteur de l'enjeu doit encore être améliorée.

Le coût de production des biocarburants 2G est aujourd'hui considérablement plus élevé que celui des carburants fossiles (voir la figure 2 de la page suivante). Des avancées technologiques au niveau des procédés (qui se traduisent en des gains d'efficacité, d'échelle et de productivité) et des approvisionnements optimisés en biomasse (dont l'exploitation rationnelle et élargie devrait permettre de minimiser les coûts

pour de gros volumes) doivent être mises en œuvre simultanément, afin de réduire ces coûts.

L'élaboration de la courbe d'apprentissage industriel nécessite la construction et le retour d'expérience de premières unités de développement et de démonstration, dans un cadre législatif et économique privilégié. Ensuite, un cadre incitatif durable s'appuyant sur une feuille de route industrielle pourra favoriser l'effet d'échelle et un déploiement conséquent permettant à terme l'instauration d'une filière compétitive.

#### LA FILIÈRE THERMOCHIMIQUE

(BTL – *BIOMASS TO LIQUID*) : LA GAZÉIFICATION DE LA BIOMASSE

L'approche thermochimique est basée sur la déconstruction thermique de la biomasse à haute température en présence d'un oxydant (tel que la vapeur et/ou l'oxygène), produisant un gaz de synthèse composé majoritairement d'hydrogène (H<sub>2</sub>), de monoxyde de carbone (CO), de gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) et de vapeur d'eau.

Comme l'étape de synthèse catalytique de carburant (Fischer-Tropsch, ou FT) opère à des pressions supérieures à 30 bars, l'optimisation économique veut que la gazéification opère également à pression élevée et que la quantité de gaz inerte en amont de l'étape FT soit minimale, ce qui implique une utilisation majoritaire de l'oxygène comme oxydant à la place de l'air.

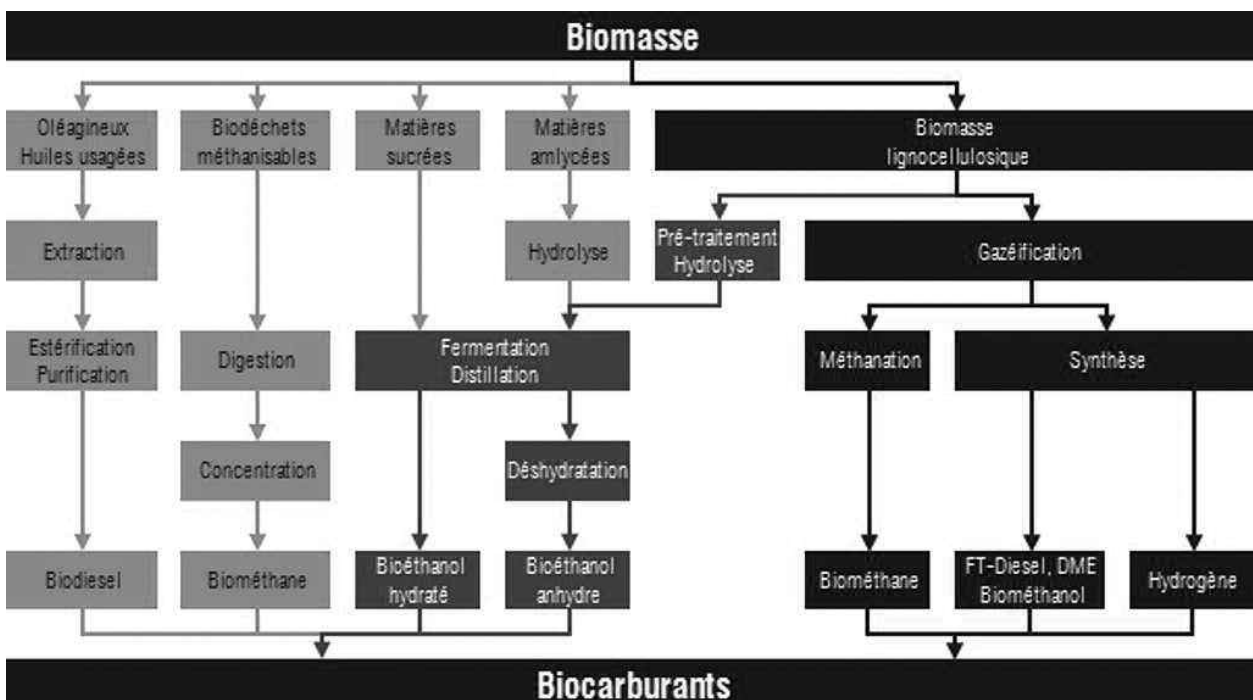
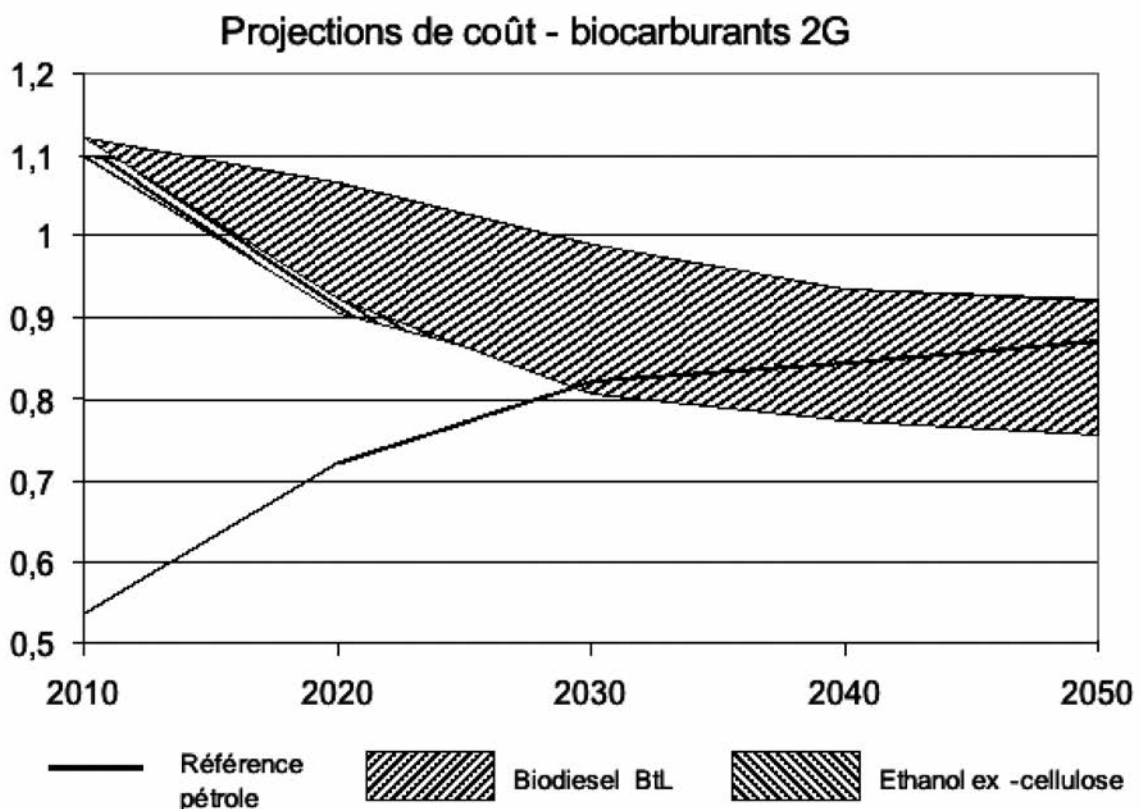


Figure 1 : Arborescence des processus industriels de transformation de la biomasse en biocarburants.

Source : Plateforme biocarburants Suisse



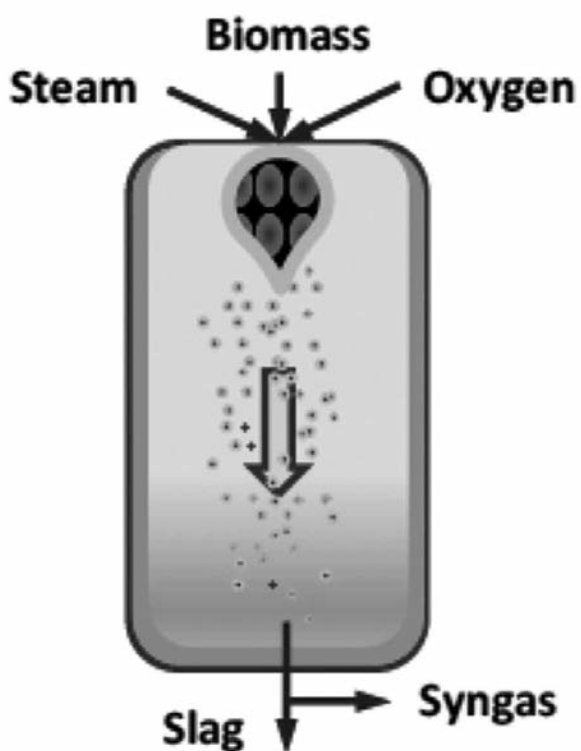
**Figure 2 :** Projection (jusqu'en 2050) des coûts du biodiesel BtL et de l'éthanol obtenu à partir de cellulose (on remarquera qu'en raison de l'augmentation du prix du pétrole, le biodiesel BtL et l'éthanol deviennent compétitifs dès 2030).  
*Source : IEA - Biofuels for transport 2011 [3].*

Les technologies de gazéification à lit entraîné à haute pression utilisant l'oxygène comme oxydant sont matures pour des combustibles fossiles (charbon, résidus pétroliers ou gaz naturel). Ces réacteurs opèrent à des pressions élevées (allant jusqu'au-delà de 60 bars) et à de hautes températures (de 1 200 à 1 500°C), et permettent d'atteindre des productivités très élevées grâce à des temps de résidence réduits à quelques secondes seulement. Par contre, leur fonctionnement nécessite un débit fiable du combustible, avec pour les combustibles solides, une granulométrie contrôlée autour de 100 microns, ce qui, dans le cas de la biomasse, représente un verrou technologique. En effet, le broyage du bois ou des plantes herbacées est difficile et gourmand en énergie. De plus, une fois broyée, la biomasse a tendance à s'agglomérer, ce qui rend difficile son introduction dans un réacteur sous pression.

#### Les prétraitements de la biomasse

Nécessaires, des prétraitements de la biomasse ont donc été proposés, notamment :

- la torréfaction qui est un traitement thermique réalisé en absence d'oxygène, à une température modérée (200-300°C), pendant un temps long



**Figure 3 :** Schéma de la synthèse du biogaz à partir de biomasse, d'oxygène et de vapeur, avec élimination de scories.





(15-60 minutes) et à la pression atmosphérique. Ce procédé est relativement efficace (85-95 % de rendement) et délivre une matière plus friable (dont le broyat peut être comparé à celui du charbon) ;

– la pyrolyse rapide, qui est un autre traitement thermique consistant à chauffer à des températures moyennes (400-500°C) et très rapidement (en quelques secondes) la biomasse, avec à la clef la production d'un gaz. La majeure partie de ce gaz est condensée sous la forme d'une « huile de pyrolyse ». Afin d'atteindre de bonnes efficacités énergétiques (85-90 %), la phase solide résultante peut être remélangée à cette huile, formant ainsi une *bio-slurry*, une suspension liquide présentant une densité énergétique élevée. Cette *bio-slurry* peut ensuite être portée à haute pression par un simple pompage, pour être ensuite introduite dans le gazéifieur.

Ces procédés et leur intégration dans une chaîne délivrant le gaz de synthèse sont en cours de développement et des pilotes ont été ou sont en train d'être construits.

### Les procédés aval

L'aval du gazéifieur profite directement des technologies et procédés éprouvés pour les combustibles fossiles. Une adaptation aux spécificités et à la taille des unités BtL est néanmoins nécessaire à l'échelle de démonstrateurs industriels.

À la sortie du gazéifieur, le gaz de synthèse généré doit être refroidi, lavé, nettoyé et purifié avant de pouvoir être introduit dans des réacteurs, en présence de catalyseurs. En effet, les catalyseurs utilisés dans la réaction FT peuvent être facilement empoisonnés par des impuretés (telles que des métaux alcalins, des halogénures, des composés soufrés ou azotés, du CO<sub>2</sub>, etc.) et à des concentrations de l'ordre des parties pour mille (ppm), voire des parties pour un milliard (ppb) pour certains composés.

Le ratio H<sub>2</sub>/CO dans le gaz de synthèse est souvent déséquilibré en faveur du CO et doit donc être ajusté en amont du réacteur FT pour obtenir une conversion optimale. Cet ajustement peut se faire soit lors d'une étape de conversion catalytique de CO en H<sub>2</sub> à la vapeur d'eau, soit par l'ajout d'H<sub>2</sub> extérieur, un ajustement qui permet d'augmenter la productivité de l'unité BtL.

### AIR LIQUIDE, PARTIE PRENANTE DE LA FILIÈRE BTL

Air Liquide, en partenariat avec le Karlsruhe Institute of Technology (KIT), développe une chaîne technologique, BtL (*bioliq*<sup>®</sup>), qui transforme la biomasse cel-

lulosique en carburants de synthèse. L'unité pilote d'une puissance de 500 kg/h opère une pyrolyse de la biomasse pour produire un *bio-slurry* liquide, il s'agit de la première étape de cette chaîne (*bioliq* 1). Le pilote, d'une capacité d'une tonne horaire correspondant à la deuxième étape (*bioliq* 2), celle de la gazéification en lit entraîné de la *bio-slurry*, a été démarré en 2012. Ces deux projets sont fortement soutenus par les pouvoirs publics allemands (BMELV-FNR) (*Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz – Die Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe*).

En plus des technologies de production d'oxygène, Air Liquide possède également les technologies nécessaires pour l'aval de la chaîne :

– le nettoyage et la purification du gaz de synthèse (Rectisol) ;

– la conversion catalytique par vapeur d'eau, ainsi que le portefeuille complet de production d'hydrogène afin d'ajuster le ratio H<sub>2</sub>/CO ;

– la technologie avancée de synthèse Fischer-Tropsch (GTL.F1) basée sur un catalyseur à base de cobalt en phase *slurry* (démontrée avec succès en Afrique du Sud).

L'ensemble de ces briques technologiques permet à Air Liquide de proposer des chaînes complètes et optimisées permettant la production des biocarburants 2G de demain.

### LES TECHNOLOGIES BTL POUR LA PRODUCTION D'HYDROGÈNE « VERT »

Pour la filière BtL, l'effet d'échelle est fondamental pour atteindre des performances économiques ; cela impose une réflexion sur les moyens d'assurer une mobilisation massive de la ressource biomasse. Un projet commercial type (200 000 tonnes de biocarburant par an) mobiliserait, par an, environ 700 000 tonnes de biomasse sèche.

Les premières étapes de la chaîne de production BtL visant à produire des biocarburants à grande échelle dans le futur seront directement applicables pour produire de l'hydrogène à partir de biomasse. En effet, une fois le gaz de synthèse obtenu et purifié, les technologies existent à l'échelle industrielle pour une conversion catalytique approfondie (à la vapeur) du CO en H<sub>2</sub>, puis pour en séparer un produit H<sub>2</sub> pur, typiquement par adsorption.

Ainsi, si les technologies associées à une filière biocarburants BtL deviennent matures, et si la filière devient compétitive et déployable à grande échelle, les bases compétitives seront posées pour une production d'hydrogène « vert » à des volumes importants. Le projet évoqué ci-dessus permettrait une production de 103 000 normaux mètres cubes par heure (Nm<sup>3</sup>/h) d'hydrogène.

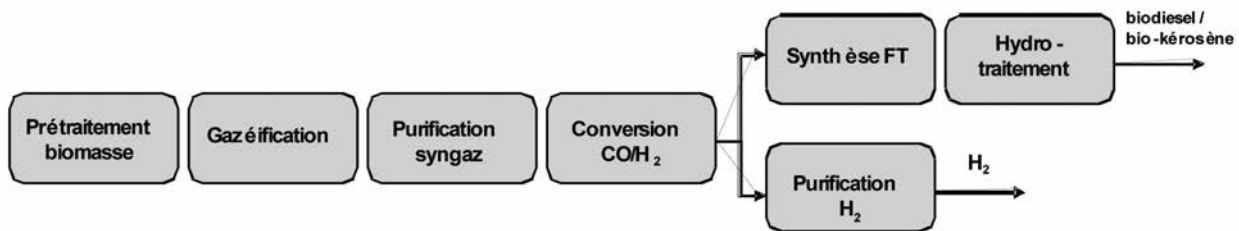


Figure 4 : Enchaînement des processus industriels conduisant de la biomasse à la production d'hydrogène pur ou à la production de biodiesel au moyen d'une synthèse de Fisher-Tropsch.

Ensuite, grâce à la versatilité du gaz de synthèse, et selon le profil du projet et la demande de produits, des logiques d'optimisation multi-produits (biocarburants, hydrogène, bioénergie, produits chimiques) peuvent être envisagées pour un même site.

### L'ÉCONOMIE « HYDROGÈNE ÉNERGIE »

L'hydrogène est massivement utilisé comme produit de base dans l'industrie chimique et dans le raffinage. Il est très majoritairement produit par reformage de gaz naturel (Air Liquide a produit plus de 10 milliards de normaux mètres cubes (Nm<sup>3</sup>) d'hydrogène en 2011).

L'économie Hydrogène Énergie est fondée sur l'utilisation de l'hydrogène comme vecteur énergétique et sur sa valorisation en électricité *via* des piles à combustible, qui présentent des atouts certains par rapport à des systèmes thermomécaniques classiques, en raison :

- d'un rendement électrique élevé (~50 %),
- d'un rendement énergétique global (électricité et chaleur) supérieur à 80 %,
- de l'absence d'émission de gaz à effet de serre au point d'utilisation (les piles à combustible ne dégagent que de la vapeur d'eau),
- d'un fonctionnement n'émettant aucun bruit.

De plus, l'hydrogène permet de stocker l'énergie électrique renouvelable sur de longues périodes, et il fait le lien entre la production d'électricité renouvelable et les transports électriques décarbonés.

Depuis dix ans, les progrès technologiques réalisés en matière de piles à combustible ont été significatifs et de nombreux projets de démonstration de leurs performances ont été lancés. Ils ont permis aux acteurs de la filière de définir une feuille de route technico-économique ambitieuse, mais réaliste, pour la décennie à venir.

Air Liquide participe à travers le monde à un grand nombre de projets visant à accompagner le déploiement de cette technologie et à favoriser l'acceptation sociétale de cette filière innovante.

### Des marchés précoces

Les avantages de l'hydrogène et des piles à combustible leur permettent d'ores et déjà d'être compétitifs sur des marchés précoces. Les plateformes logistiques aux Etats-Unis et en Europe en sont un parfait exemple, avec plus de 2 000 chariots élévateurs équipés d'une pile à combustible permettant un gain d'efficacité de 10 % par rapport à leurs homologues à batterie électrique classique. D'autres applications commerciales incluent la fourniture combinée d'électricité et de chaleur pour répondre à des besoins résidentiels (près de 10 000 références installées au Japon) et pour la fourniture d'électricité à des sites isolés (notamment l'alimentation d'antennes de télécommunications, en Europe).

De premières références commerciales de déploiement du stockage d'énergie électrique renouvelable au moyen de stockages d'hydrogène de grande capacité sont envisagées pour les années 2020, elles seront associées à des électrolyseurs de grande taille (100-300 mégawatts). Des projets de démonstration sont en cours de démarrage en Allemagne. En parallèle, des unités émergent qui sont destinées à des stockages d'énergie décentralisés en vue de répondre à des besoins locaux.

### Mobilité

Dans le domaine des transports, en particulier pour les véhicules légers, la volonté de diminuer les émissions de CO<sub>2</sub> conduira à une électrification progressive du parc automobile et à une utilisation accrue de sources d'énergie renouvelables. À court et à moyen termes, cela se traduira par le recours aux biocarburants et à des véhicules électriques à batterie, puis, à moyen-long terme, par l'utilisation de véhicules électriques à pile à combustible, et roulant de fait à l'hydrogène.

Ces motorisations électriques à pile à combustible présentent dès aujourd'hui des performances remarquables, et des objectifs d'amélioration ont d'ores et déjà été identifiés et balisés :

- consommation : 1 kg d'hydrogène pour 100 km,
- autonomie : supérieure à 500 km, avec des réservoirs en composite contenant de 5 à 6 kg d'hydrogène gazeux à la pression de 700 bars,
- durée de vie de la pile : plus de 2 500 heures (en 2012), avec pour objectif 5 000 heures à l'horizon 2020,
- une température de démarrage pouvant descendre jusqu'à -30°C.

Au-delà des développements technologiques sur les véhicules eux-mêmes, il est nécessaire de développer et de déployer l'infrastructure de distribution et d'approvisionnement en hydrogène (les stations service). La technologie de remplissage des réservoirs d'hydrogène à haute pression commence à être déployée : les temps moyens de remplissage du réservoir d'un véhicule sont de l'ordre de 3 à 5 minutes. Cette technologie est mise en œuvre dans plusieurs dizaines de stations service à travers le monde, avec l'objectif d'un déploiement de plusieurs centaines de stations service fournissant de l'hydrogène en 2020.

#### L'approvisionnement en hydrogène décarboné : un enjeu pour la filière

Le bilan carbone au kilomètre parcouru pour un véhicule roulant à l'hydrogène d'origine fossile (obtenu par reformage de gaz naturel) est déjà inférieur d'environ 20 % à celui d'un véhicule à essence. La production d'hydrogène à partir d'énergie décarbonée permettra de réduire encore plus drastiquement l'empreinte carbone de ces véhicules.

Pour les marchés précoces évoqués précédemment, le reformage de biogaz et l'électrolyse de l'eau à partir d'électricité renouvelable peuvent fournir les volumes d'hydrogène nécessaires. De surcroît, la production d'hydrogène à partir d'électrolyse permettra, demain, de stocker de l'électricité renouvelable et de contribuer ainsi à l'équilibrage du réseau électrique. Cet hydrogène sera valorisé dans des applications mobilité (véhicules électriques à pile à combustible) ou dans des applications stationnaires (comme la génération combinée de chaleur et d'électricité).

Pour des marchés de masse comme celui de la mobilité, le volume d'hydrogène requis exigera de surcroît un changement d'échelle des moyens de production d'hydrogène « vert ». En plus des électrolyseurs de grande taille (actuellement en cours développement), une technologie de gazéification de la biomasse amenée au stade industriel peut contribuer à fournir les

volumes requis. En effet, le projet de gazéification de l'exemple cité précédemment peut fournir l'hydrogène nécessaire pour alimenter plus de 500 000 véhicules électrique à pile à combustible. Les avancées requises pour que la filière BtL devienne compétitive conduiraient à des coûts de production d'hydrogène fortement avantageux. Les retombées de la filière BtL seraient ainsi décuplées tant en termes d'efforts de développement que de coûts d'opération et d'investissement.

#### CONCLUSION

Le développement d'une bioéconomie doit inclure la production des biocarburants avancés pour permettre de faire face à l'accroissement du volume des transports, contribuant ainsi à obtenir une certaine indépendance énergétique nationale et une meilleure préservation de l'environnement.

Ce secteur particulier de la bioéconomie cible la production de grands volumes de biocarburants à partir de ressources somme toute finies. Sa compétitivité doit être améliorée grâce à des solutions technologiques avancées et à une exploitation rationnelle et élargie de la ressource. Son développement et son déploiement doivent être favorisés par un cadre incitatif durable devant permettre l'établissement d'une filière compétitive à terme.

L'économie Hydrogène Énergie, qui est basée sur l'hydrogène comme vecteur énergétique, possède des atouts certains en termes d'efficacité et de respect de l'environnement. Cette filière est d'ores et déjà une réalité pour certains marchés spécifiques.

L'industrialisation massive de certaines technologies de production de biocarburants avancés permettra de produire du bio-hydrogène à des prix compétitifs. La levée de ce verrou, accompagnée de la réalisation des infrastructures adaptées, accélérera la transition énergétique vers des solutions de mobilité H<sub>2</sub>.

[Remerciements : L'auteur remercie chaleureusement Denis Cieutat et Ivan Sanchez Molinero pour leur expertise et leur forte contribution à cet article].

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] IEA (2012) – *World Energy Outlook*, 2012.
- [2] IEA (2012) – *Key World Energy Statistics*, 2012.
- [3] IEA (2011) – *Biofuels for transport*.

# Les perspectives de la biologie de synthèse dans la production de carburants issus de la biomasse

LES SECTEURS INDUSTRIELS  
PORTEURS ET LEURS  
TECHNOLOGIES PHARES

La biologie de synthèse appliquée à l'ingénierie du métabolisme des microorganismes étend considérablement le spectre des biomolécules que l'on peut produire à partir des sucres, et bientôt à partir de la biomasse non alimentaire. Ce faisant, elle relie les marchés des biocarburants à ceux de la chimie *via* un tronc commun technologique, et démultiplie les voies de transformation possibles de différents types de biomasse en différents produits, permettant une plus grande flexibilité des stratégies de développement, et à terme des opérations industrielles. Cette ouverture est la bienvenue, à l'heure où l'environnement économique et sociétal n'est guère favorable aux biocarburants. Quelques années et des efforts de R&D significatifs restent nécessaires pour amener à maturité industrielle ces nouvelles voies vers des biocarburants avancés, qui seront les derniers bioproduits à passer les seuils de rentabilité hors subventions.

Par **Vincent SCHÄCHTER\***

## INTRODUCTION

La recherche de solutions durables pour approvisionner la planète en énergie tout en maîtrisant les émis-

\* Total Énergies Nouvelles.

(1) La biomasse recouvre la fraction biodégradable des produits, déchets et résidus d'origine biologique et des déchets industriels, domestiques et urbains.

sions de gaz à effet de serre constitue un enjeu économique et sociétal majeur à l'origine de nombreuses initiatives et de débats passionnés.

La biomasse (1), qui pèse aujourd'hui 10 % de la consommation mondiale en énergie (mais essentiellement sous forme de bois, pour le chauffage et la cuisson) figure en bonne place parmi les pistes explorées. En sus de ses usages traditionnels, elle représente en effet la seule alternative renouvelable aux ressources fossiles pour produire des carburants

liquides pour les transports ou des molécules pour la chimie.

Les dernières décennies ont vu se développer l'utilisation de technologies matures de conversion de biomasse en biocarburants. Les deux grandes filières industrielles opérationnelles aujourd'hui, dites de *première génération*, visent, d'une part, l'éthanol pour les moteurs à essence (130 millions de m<sup>3</sup> en 2011) et, d'autre part, le biodiesel pour les moteurs diesel (27 millions de m<sup>3</sup> pour la même année).

L'éthanol est produit *via* la fermentation de sucres (canne à sucre, betterave sucrière) ou d'amidon (issu de céréales, comme le maïs ou le blé).

En Europe, le biodiesel est surtout produit à partir d'huiles végétales extraites de graines de colza ou de tournesol ; ailleurs dans le monde, il est produit à partir de palme ou de soja.

Les politiques publiques ont créé les marchés des biocarburants et continuent d'en rythmer le développement à la faveur d'objectifs d'incorporation très

variables d'un pays à l'autre (mais globalement en progression).

L'Europe a ainsi fixé en 2009 un objectif contraignant de 10 % de renouvelables à l'horizon 2020 dans la consommation d'énergie des transports, un objectif assorti de critères de durabilité.

De tels objectifs, en vigueur dans plus de cinquante pays, tirent leur légitimité politique d'une combinaison de grandes causes : la valorisation de l'agriculture locale, la création d'emplois, une volonté d'indépendance (ou, tout au moins, de diversification des ressources énergétiques) ou encore l'impératif de la réduction des émissions de CO<sub>2</sub>.

Un consensus s'est construit, depuis 2008, sur le fait que les filières de « première génération » montrent des limites que seuls des progrès significatifs – dans les technologies de transformation, dans les rendements et les pratiques agricoles, et dans l'intégration de la chaîne agriculture-collecte & transport-transformation-formulation permettront de dépasser :

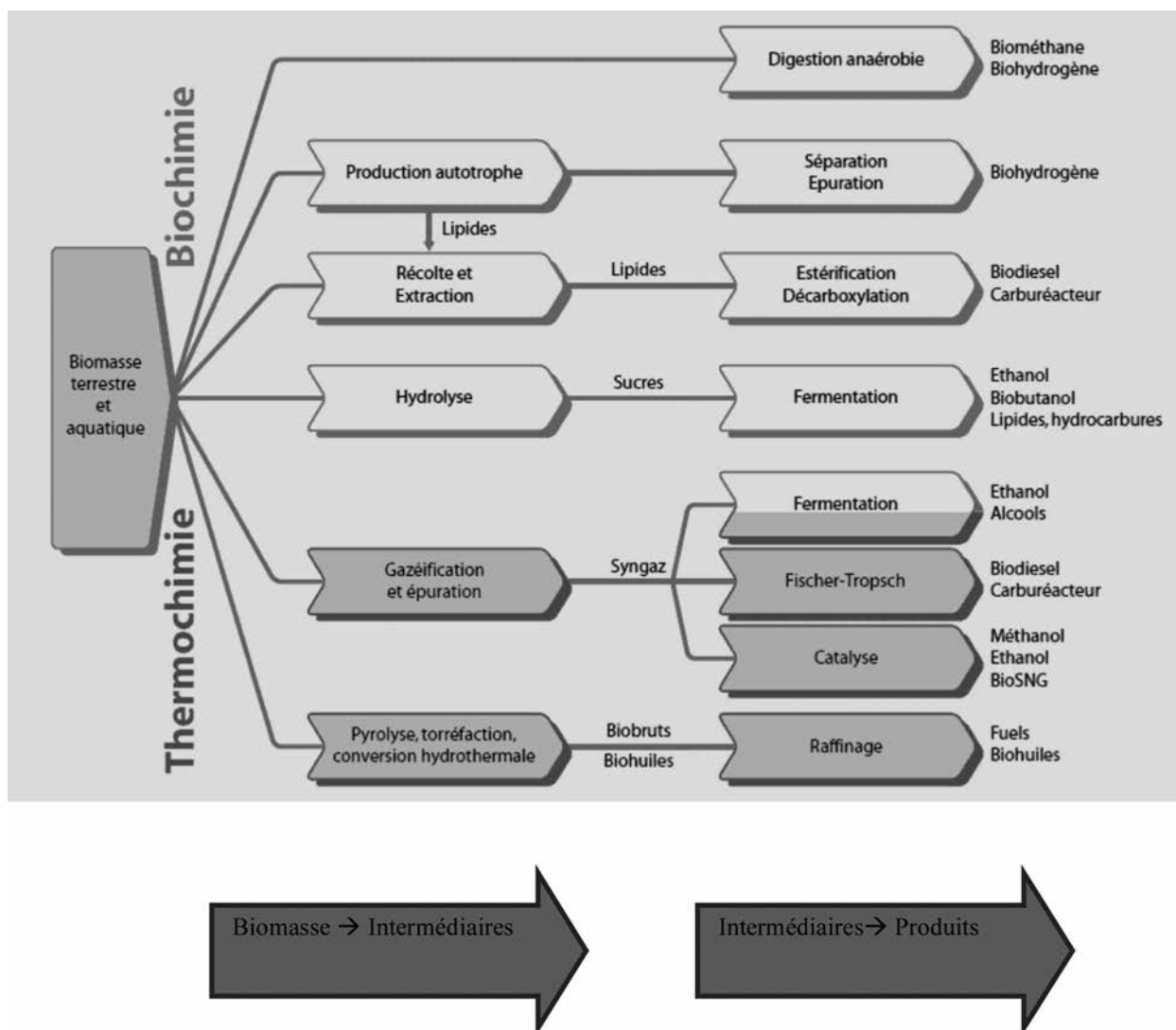


Figure 1 : Cartographie des procédés classiques et avancés de production de biocarburants.

– Suivant le type de biomasse utilisé, les compétitions d'usage, notamment avec l'alimentaire, sont parfois trop élevées (maïs, aux Etats-Unis (en 2008), huiles végétales, de manière générale) ;

– Les performances environnementales elles-mêmes ne sont pas toujours au rendez-vous : dans certains cas (comme pour une partie de l'éthanol issu de maïs américain), les émissions de gaz à effet de serre sont comparables, voire supérieures, à celles qui auraient été produites pour des quantités équivalentes de carburants d'origine fossile ; dans d'autres (déforestation, en Indonésie, liée à l'utilisation accrue de l'huile de palme), les écosystèmes pâtissent de la création d'exploitations agricoles destinées à produire des biocarburants ;

– Les molécules produites (éthanol ou esters méthyliques d'huiles végétales) ne sont pas aussi performantes que les carburants d'origine fossile, et ne s'intègrent pas parfaitement dans les infrastructures existantes, ce qui limite leur taux d'incorporation (principalement dans les transports routiers), voire même les rend inutilisables (aviation).

Des efforts de R&D conséquents ont donc été engagés pour développer de nouveaux procédés de transformation. Ceux-ci sont souvent catégorisés en deux voies, suivant la nature des procédés utilisés, la voie *thermochimique* et la voie *biochimique* (voir la figure 1 de la page précédente). Les procédés thermochimiques adaptent des technologies relativement matures à la production de biocarburants : ainsi, la gazéification produit, par exemple, un gaz de synthèse (2) qui peut être transformé en biodiesel par des réactions chimiques de type Fischer-Tropsch.

Les procédés biochimiques utilisent des cellules vivantes (levures ou bactéries) pour transformer, par fermentation, des sucres en éthanol et en d'autres molécules d'intérêt pour l'industrie, ou pour produire des enzymes, qui serviront à transformer la lignocellulose en sucres susceptibles d'être à leur tour fermentés. La taille critique et les investissements nécessaires pour les unités de production utilisant ces procédés biochimiques sont typiquement moindres par rapport à ce qui est observé pour les unités recourant aux voies thermochimiques.

On peut également cartographier les recherches existantes en fonction de la position dans la chaîne de valeur des transformations qu'elles développent. La majeure partie des efforts de R&D déployés à ce jour vise à élargir la gamme des ressources utilisables en l'ouvrant notamment à l'utilisation de la partie non alimentaire des plantes (la lignocellulose), aux déchets organiques ou encore aux algues et autres phototrophes (3) aquatiques.

Ils portent sur le premier segment « Biomasse à Intermédiaires » de la chaîne de transformation de la biomasse de la figure 1 de la page précédente. La déconstruction de la lignocellulose permet ainsi d'accéder à des macromolécules qui peuvent ensuite être

transformées en sucres *via* des procédés d'hydrolyse (chimique ou biochimique) ; les sucres ainsi obtenus peuvent alimenter des procédés de fermentation (classiques ou non). Les biocarburants obtenus à partir de lignocellulose sont dits de *seconde génération* (ou 2G) et l'on en attend une réduction des compétitions d'usage, de meilleures performances environnementales et de meilleurs rendements surfaciques, puisqu'ils permettraient de valoriser l'intégralité de la plante.

## LES POTENTIALITÉS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Une autre partie de ces efforts de R&D, plus récente et moins connue, vise non pas à rendre possible l'utilisation de ressources différentes, mais à permettre la production de molécules nouvelles, mieux adaptées à une utilisation comme carburants et aux infrastructures existantes, à partir d'intermédiaires comme les sucres et le gaz de synthèse. Cela correspond au second segment « Intermédiaires à Produits » des chaînes de transformation illustrées par la figure 1 de la page suivante. Les procédés visés sont essentiellement de nature biochimique et sont issus des progrès récents de l'ingénierie métabolique, dont la biologie de synthèse. Parmi les molécules visées, on peut citer les alcools lourds (comme le butanol), mais également des lipides, des isoprénoïdes, ou même des alcanes.

« La biologie de synthèse est l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie d'éléments existants » (4).

Cette définition peut être complétée par deux caractéristiques, plus précises, que propose Jay Keasling (5) :

– « la conception et la construction de composants essentiels (parties d'enzymes, circuits génétiques, voies métaboliques, etc.) qui puissent être modélisés, compris et fabriqués, afin de satisfaire à des critères opérationnels particuliers » ;

– « l'assemblage de ces composants dans des systèmes intégrés plus grands, en vue de résoudre des problèmes spécifiques ».

(2) Mélange d'hydrogène et de monoxyde de carbone (également appelé *syngaz*).

(3) Organismes vivants qui tirent leur énergie de la lumière, notamment par photosynthèse, c'est-à-dire en utilisant l'énergie des photons pour réduire le carbone minéral du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) en produisant du carbone organique.

(4) Définition proposée par le consortium européen de recherche Synbiology (6<sup>e</sup> PCRD), reprise dans FIORASO (2013).

(5) Professeur à l'Université de Californie - Berkeley, pionnier de la biologie synthétique appliquée aux biotechnologies industrielles et fondateur d'Amyris.

Lorsqu'elle est appliquée aux biotechnologies industrielles, la biologie de synthèse alimente et renforce l'*ingénierie métabolique*, qui est définie comme « l'amélioration des activités cellulaires par la manipulation des réseaux métaboliques *via* l'utilisation d'ADN recombinant » (TAI, 2012) et qui a émergé au début des années 1990.

Depuis, les sciences du vivant ont vécu une véritable révolution : décryptage de séquences de génomes complets, développement de technologies de mesure à haut débit des phénotypes cellulaires et de la synthèse d'ADN à bas coût, essor de modèles globaux du métabolisme et de la régulation, arrivée d'une génération de chercheurs désireux d'appliquer à la biologie moléculaire des méthodologies issues de l'informatique... La palette de méthodes et des outils disponibles pour manipuler à des fins utilitaires les réseaux de réactions chimiques se produisant au sein des cellules vivantes s'est considérablement enrichie.

La biologie de synthèse ouvre la perspective d'une reprogrammation plus systématique et plus rapide du métabolisme de différentes espèces de microorganismes (bactéries, levures, algues hétérotrophes...) dans des usines chimiques spécialisées dans la transformation de sucres en molécules d'intérêt pour les marchés des carburants, de la chimie, des matériaux ou encore des cosmétiques (voir la figure 2, extraite de KEASLING, 2010).

Les sucres passent donc du statut d'intermédiaires issus des plantes sucrières ou céréalières sur la voie vers l'éthanol, à celui de *molécules plateformes* : à partir de sucres issus aujourd'hui de la partie alimentaire des plantes (et, demain, de la biomasse lignocellulosique), de nombreux produits deviennent accessibles. Ce champ des possibles évolue au rythme des progrès accomplis dans la compréhension de la chimie du vivant – c'est-à-dire dans la compréhension de la diversité des réactions chimiques que la nature sait catalyser à l'aide d'enzymes encodés dans le génome de telle ou telle espèce –, et de l'ingénierie métabolique, qui permet d'assembler ces enzymes afin de constituer des voies métaboliques fonctionnelles. Pour chaque molécule visée, il s'agira d'imaginer des voies biochimiques de synthèse qui permettront de la produire *in vivo*, de tenter leur construction jusqu'à la réussite apportant ainsi la preuve de concept, puis d'optimiser le fonctionnement des souches ainsi obtenues pour en améliorer le rendement et la productivité, jusqu'à l'obtention de coûts de production atteignant les seuils de rentabilité.

Ces avancées scientifiques ont des conséquences parfois assez radicales sur les chaînes de valeur économiques. Ainsi, si le biodiesel n'est produit, aujourd'hui, qu'à partir d'huiles végétales, une matière première dont la production peine à croître au rythme de la demande alimentaire sans s'accompagner de

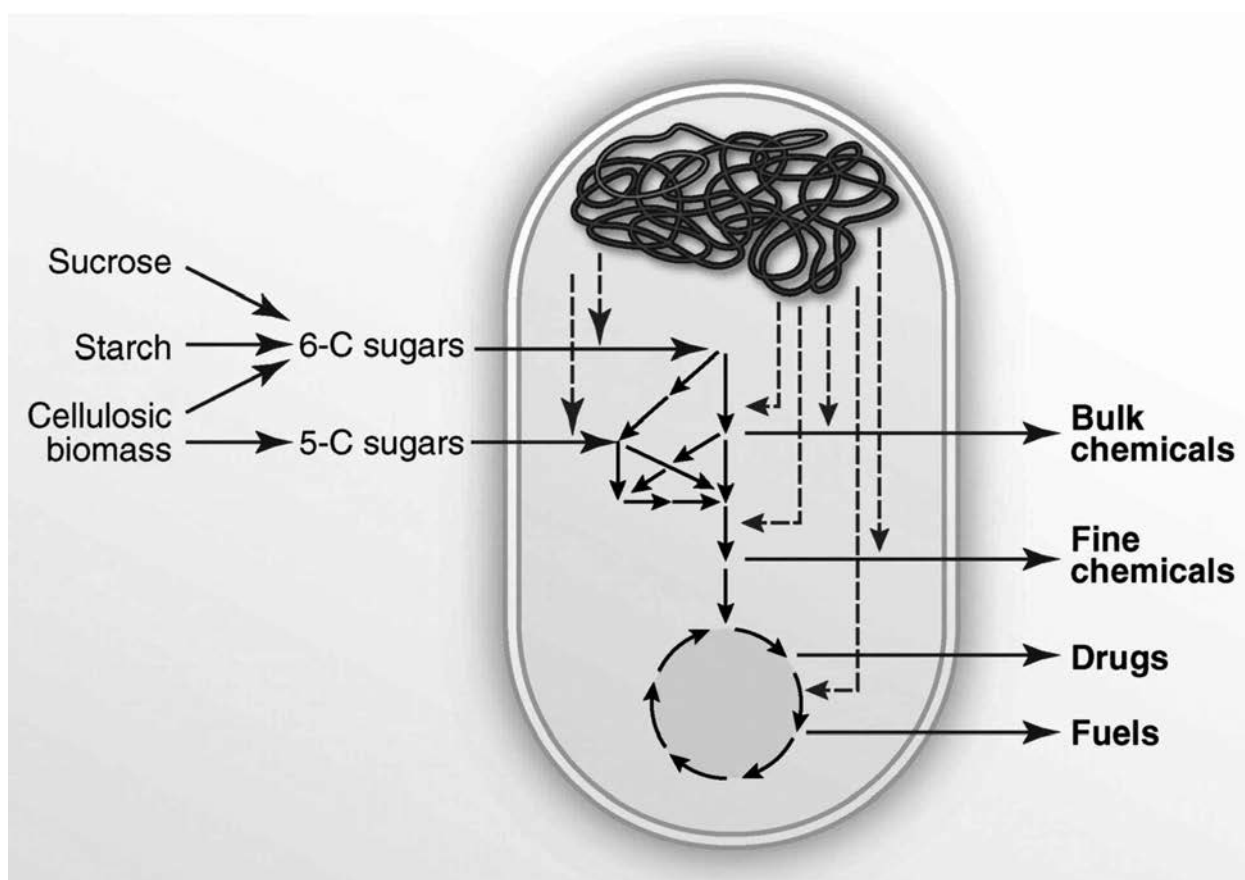


Figure 2 : Conversion biochimique de sucres en produits d'intérêt.

conséquences fortes sur l'environnement, la biologie de synthèse permettra demain de le produire à partir de sucres, et donc à partir de ressources en biomasse pour lesquelles les équations agricoles, les équilibres offre-demande et les dynamiques de prix sont très différents.

Une autre conséquence notable des premiers succès de la biologie de synthèse est un brouillage des frontières entre les biocarburants et la chimie du végétal. Les molécules issues de la fermentation de souches génétiquement modifiées sont en effet souvent des produits intermédiaires (terpènes, alcools lourds, acide gras) que des transformations chimiques simples permettent de convertir en carburants, mais également en produits pour la chimie. Ainsi, par exemple, le farnésène, un alcène à quinze atomes de carbone, qu'Amyris synthétise à partir de levures génétiquement modifiées, peut être transformé aisément en diesel, en huile de base pour lubrifiants, en bases pour les parfums, en composants de fluides de forage ou encore en cosmétiques. Par ailleurs, la panoplie des méthodes et des outils de l'ingénierie métabolique est pour partie indépendante des molécules spécifiques visées. Le savoir-faire acquis pour développer une voie de synthèse vers un bioproduit est réapplicable à d'autres voies.

## DU POTENTIEL À SA RÉALISATION

Quatre défis jalonnent le chemin qui mène des promesses technologiques de la biologie de synthèse à des filières industrielles rentables et durables : a) le développement de marchés pour les biocarburants et pour d'autres biomolécules, b) la disponibilité d'une quantité suffisante de biomasse, c) la performance environnementale des filières complètes et, enfin, d) le développement des technologies de conversion à des coûts et à des volumes de production industriels. Nous n'esquisserons ici que le premier et le dernier points, seuls en rapport direct avec la biologie de synthèse.

### Le développement des marchés

Comment les marchés des biocarburants incorporables, respectivement, à l'essence et au diesel, sont-ils susceptibles d'évoluer ? Les scénarios à long terme divergent largement : de 4 à 27 % de la consommation d'énergie pour les transports en 2050 (*International Energy Agency*, 2011), une amplitude qui s'explique par la nature et par l'horizon éloigné de ces exercices prospectifs portant sur le mix énergétique.

On peut toutefois noter quelques éléments de réflexion :

- les biocarburants pour les transports terrestres seront à terme en concurrence avec les véhicules électriques ou hybrides fonctionnant à l'électricité « propre » ;
  - le marché favorisera des biocarburants, dits *drop-in*, qui sont dotés de propriétés très proches de celles des carburants d'origine fossile. À l'inverse, l'entrave à l'adoption de solutions nécessitant un changement global des infrastructures sera forte.
  - l'industrie aéronautique soutient de manière très audible le développement des bio-kérosènes, voyant en eux la seule solution potentielle au problème des émissions de CO<sub>2</sub>. Les vols de démonstration les utilisant se multiplient. La résolution de l'équation économique est toutefois beaucoup plus lointaine que pour les véhicules terrestres, car il n'y a pas aujourd'hui de soutien ou de réglementation pour contribuer à l'essor de la filière.
- Les marchés de la chimie du végétal sont tirés par les développements technologiques et par une certaine préférence des clients pour le biosourcé, qui peuvent se traduire par des gains de parts de marché pour les premiers entrants. En revanche, les réglementations sont balbutiantes et les clients ne sont pas encore prêts à payer plus cher.

### Développement technologique, réduction des coûts et industrialisation

Les voies de bioconversion issues de la biologie de synthèse sont nées, il y a très peu de temps, dans des laboratoires universitaires. Ainsi, la démonstration de la production d'artémisinine avec des bactéries *E. coli* génétiquement modifiées date de 2003 (MARTIN *et al.*, 2003) ; la production de butanol remonte à 2008 (ATSUMI *et al.*, 2008) et celle de farnésène, avec des levures, à 2007.

Ces travaux ont prouvé la capacité de l'ingénierie métabolique à construire des souches de laboratoire qui soient capables de produire la molécule recherchée. Mais les rendements de la conversion de sucres vers la cible sont faibles, les souches sont instables, et les coûts de production, pour peu qu'on les extrapole du laboratoire à l'usine, sont incompatibles avec une activité industrielle. À partir de ces preuves de concept, de longs efforts de R&D ont été engagés pour développer des procédés de fermentation robustes, et des procédés chimiques, en amont et en aval, intégrés dans une chaîne logistique fonctionnelle, le tout pour un coût de production compétitif avec celui des produits similaires d'origine fossile.

Les coûts de production industriels dépendront de la chaîne complète des transformations : de la biomasse en sucres, puis des sucres en biomolécules issues de leur fermentation et, enfin, de ces biomolécules en produits d'intérêt. Dans cette chaîne successive, c'est



le coût de la biomasse qui pèse le plus lourd (80 % pour l'éthanol obtenu à partir de maïs, 60 % pour le biodiesel produit à partir de soja). Le rendement de la transformation détermine la quantité de biomasse nécessaire pour produire un volume donné de biocarburant, ce qui en fait l'indicateur clef de l'efficacité de la technologie concernée. La productivité de la fermentation est également un indicateur important : elle détermine le volume des fermenteurs, et donc les investissements nécessaires pour un débit-cible donné. Le coût des sucres est un déterminant du coût global tout aussi important que les rendements des procédés de conversion.

L'amélioration des rendements et de la productivité de la phase de fermentation passe par l'optimisation du métabolisme des souches génétiquement modifiées, un processus qui tenait, jusqu'à très récemment, de l'artisanat, mais que l'ingénierie métabolique et la biologie de synthèse s'attachent à rendre plus systématique et plus efficace. Les cellules vivantes sont en effet des systèmes d'une très grande complexité qui fonctionnent en un équilibre dynamique encore mal compris. Chaque tentative d'ingénierie du génome visant à en faire de meilleures « vaches à lait » perturbe ces systèmes de manières peu prévisibles. L'effort d'optimisation procède donc par tâtonnements, par itérations successives. Le passage d'un schéma métabolique au suivant peut se faire en testant un grand nombre de modifications aléatoires, ou un petit nombre de nouveaux schémas mûrement pesés, fondés sur des modèles détaillés du métabolisme ou de la structure 3D des enzymes qui catalysent les réactions biochimiques concernées. Beaucoup des nouvelles souches ainsi conçues ne seront pas viables, mais certaines amélioreront le rendement, la productivité ou la robustesse : elles serviront de point de départ à l'itération suivante. Les souches les plus prometteuses seront testées en conditions réelles. Mais elles se comporteront alors souvent différemment, produisant moins, mutant vers des équilibres plus « confortables », voire mourant. Il faudra alors soit les modifier pour corriger le défaut ainsi apparu, soit ajuster les conditions et les procédés de fermentation, soit revenir en arrière.

Bref, le vivant est capricieux, et le chemin nécessaire pour amener des microorganismes de synthèse à un certain niveau de performance est difficile à prévoir en l'état actuel de nos connaissances. La difficulté et l'incertitude s'accroissent lorsque la performance visée se rapproche des capacités limites théoriques de la cellule considérée.

Ces difficultés ont été sous-estimées par les *start-ups* du domaine, qui ont souvent été fondées par des scientifiques souvent plus familiers avec la recherche de pointe en laboratoire qu'avec les opérations industrielles. Leurs programmes de R&D avancent, mais moins vite que ce qu'elles avaient promis aux investisseurs et aux marchés. C'est ainsi qu'Amyris, Gevo,

LS9 et Solazyme sont toutes en retard par rapport à leur calendrier industriel et que plusieurs autres *start-ups*, moins bien dotées, ont mis la clef sous la porte. Leurs investisseurs et leurs partenaires, des industriels expérimentés dans ces domaines, ont déjà commencé à corriger le tir...

---

## LA STRATÉGIE DE TOTAL ÉNERGIES NOUVELLES EN MATIÈRE DE BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Si Total incorpore des biocarburants traditionnels à ses essences et à ses diesels depuis 1993, c'est en 2008 que le groupe s'est engagé activement dans le développement d'énergies complémentaires des hydrocarbures fossiles et moins émettrices de gaz à effet de serre que ces derniers.

Après une phase, très ouverte, d'exploration et d'analyse des différents types de renouvelables, de leurs perspectives industrielles et commerciales, et de leurs synergies avec les compétences préexistantes de notre groupe, nous avons choisi de nous focaliser sur le solaire photovoltaïque et sur la valorisation de la biomasse, notamment par des voies biotechnologiques. Les biotechnologies sont donc devenues pour Total un axe stratégique de développement vers des voies industrielles durables conciliant performance environnementale, acceptabilité sociale, performances techniques et rentabilité économique.

Le défi est de taille : d'une part, les biotechnologies industrielles sont en pleine évolution technologique et, d'autre part, elles sont prises dans un réseau de contraintes économiques, réglementaires et sociales complexe et fluctuant. Outre les *start-ups*, qui sont souvent porteuses des innovations les plus audacieuses, nombre d'acteurs industriels de la chimie, de l'agroalimentaire et de l'énergie se positionnent sur divers segments des chaînes de valeur, existantes ou pressenties, avec des stratégies d'investissement et des niveaux d'appétence au risque très variables. Au sein de cet écosystème émergent, des partenariats se nouent, mais les choix entre compétition et coopération restent le plus souvent ouverts. Autant dire que de nombreuses stratégies coexistent, que toutes ne seront pas gagnantes, et que la manière de préparer l'avenir pourrait être déterminante pour le succès d'ici à 5 ans.

La démarche que nous avons retenue découle de notre vision de cette industrie émergente (que nous avons esquissée ci-dessus), une vision qui découle de la culture d'industriel de l'énergie et de la chimie de Total, mais aussi de deux choix structurants :

- le souhait de Total de développer une activité industrielle intégrée sur l'ensemble (ou au moins une grande partie) de la chaîne de valeur,

– la poursuite de la différenciation par les technologies dans le but d'en faire un avantage compétitif.

### Développer dans la durée en privilégiant la flexibilité

Nous pensons que quelques années de R&D seront encore nécessaires pour aboutir à une production rentable de biocarburants avancés, et nous nous préparons donc à un effort dans la durée.

Au fur et à mesure de la décroissance des coûts de production d'intermédiaires, comme le farnésène, certains acides gras ou le butanol, différents produits aux prix et aux marges plus élevés que ceux des biocarburants atteindront les seuils de rentabilité. C'est le pari que font déjà les pionniers du domaine : ainsi, Solazyme vend aujourd'hui des nutraceutiques et des cosmétiques, et Amyris commercialise des cosmétiques et des bases pour parfums, même si ces deux entreprises visent à terme les biocarburants.

Beaucoup de choses peuvent advenir en cinq ans : des évolutions et des surprises technologiques, bien sûr, mais également des modifications de la conjoncture économique, une évolution du prix des matières premières ou du pétrole brut, un ajustement des grands équilibres énergétiques de la planète, une évolution de l'opinion publique quant à l'acceptabilité de telle ou telle solution, une modification des priorités politiques dans un sens favorable ou défavorable aux biocarburants...

Pour nous y préparer au mieux, et optimiser ainsi nos chances de succès, nous privilégions une triple flexibilité :

- une flexibilité en matière de marchés et de produits visés (pouvant être obtenus à partir des sucres ou d'un intermédiaire, comme le farnésène),
- une flexibilité en matière de voies technologiques suivies pour accéder à un marché donné, condition du succès pour les développements technologiques,
- enfin, une flexibilité dans le choix de la ressource biomasse, notamment afin de préparer la transition vers la deuxième génération de molécules à partir de ressources non alimentaires.

### Une R&D ambitieuse, organisée en réseau de partenariats

Nous avons conçu notre R&D comme un réseau de partenariats avec des *start-ups* et des laboratoires académiques, un réseau qui nous donne à la fois les moyens de développer des briques technologiques différenciantes et de jouer le rôle d'un intégrateur sur l'ensemble de la chaîne de valeur (voir la figure 3 de la page suivante). Le développement de nouvelles

voies de production fait en effet appel à plusieurs domaines scientifiques et technologiques. Pour chacun de ces domaines, il n'existe qu'une poignée de laboratoires ou de *startups* qui soient réellement à la pointe. Nous définissons et conduisons conjointement des programmes de R&D avec certains d'entre eux, *via* des équipes communes. Ce dispositif vise à nous permettre de développer rapidement un ensemble de briques technologiques (parfois uniques), de gérer le risque technologique *via* un portefeuille d'approches complémentaires ou alternatives, de construire notre compétence propre en vue d'une intégration ultérieure de ces briques dans des filières industrielles et, enfin, de piloter les efforts de R&D au plus près de nos objectifs industriels, en fonction des aléas technologiques, économiques et réglementaires.

En 2010, nous avons noué un partenariat stratégique – combinant prise de participation, collaboration R&D et accord industriel – avec Amyris, la *startup* californienne déjà évoquée plus haut. Ce choix était motivé par la qualité des équipes scientifiques, le savoir-faire accumulé sur les modifications d'une voie métabolique particulière (celle des terpénoïdes), à la suite des travaux du fondateur d'Amyris, mais aussi, et surtout, par la plateforme de biologie de synthèse industrielle développée par cette société. Il s'agit d'un ensemble de procédés, d'outils et d'équipements permettant d'accélérer considérablement le processus de reprogrammation des microorganismes, tel que décrit plus haut. Cette plateforme est potentiellement applicable à un large éventail d'espèces microbiennes et de voies métaboliques, ce qui en fait un remarquable outil technologique pour obtenir la flexibilité que nous souhaitons en matière de produits et de voies métaboliques.

Cette plateforme ne remplit sa fonction que lorsqu'elle est alimentée par un flux suffisant de schémas métaboliques, à tester ou à améliorer, provenant d'experts dans différents domaines de l'ingénierie métabolique et de la biologie cellulaire, ou encore de spécialistes de différentes espèces microbiennes potentiellement utilisables. Nous nous efforçons d'y pourvoir *via* notre réseau de collaborations dans la R&D. L'ensemble représente un effort annuel de plusieurs dizaines de millions d'euros.

En parallèle de nos efforts de R&D, nous explorons les modalités d'un accès durable et rentable à la biomasse, pour des volumes et à des coûts compatibles avec les produits visés, et en minimisant les compétitions d'usage ainsi que les impacts négatifs sur les écosystèmes.

Enfin, la réduction des impacts sur l'environnement est l'une des deux motivations essentielles de notre stratégie en matière de renouvelables : les critères de performance environnementale et d'acceptabilité sociétale guident donc nos choix au même titre que les critères de performance technologique. Les ana-

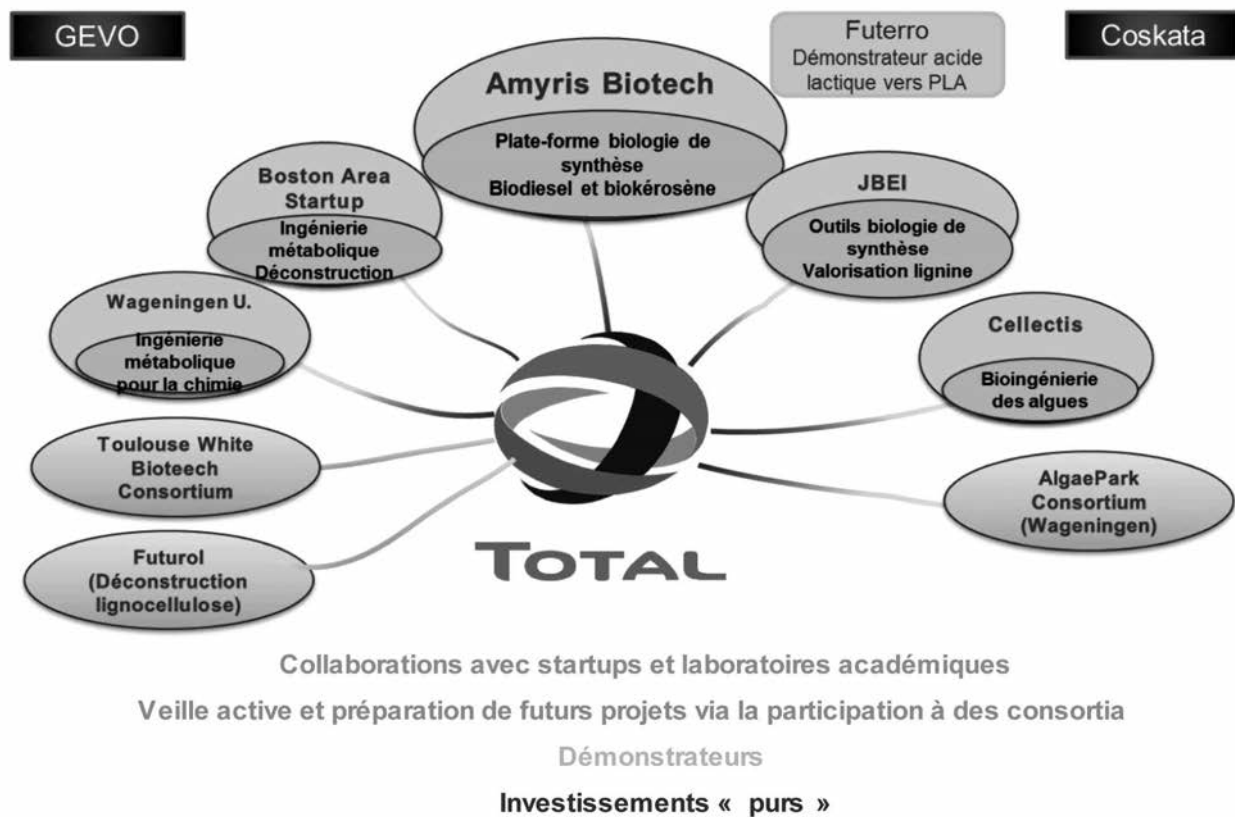


Figure 3 : Le réseau de partenariats de Total dans les biotechnologies.

lyses de cycle de vie sont, dans ce domaine, des outils précieux.

## CONCLUSION

Les progrès récents de l'ingénierie du métabolisme microbien, dont la biologie de synthèse, ont considérablement ouvert le champ des applications possibles des biotechnologies industrielles.

Nombre de *startups* et certains grands industriels commercialisent déjà des bioproduits. Pour la pharmacie, bien sûr, mais également pour la cosmétique, la chimie de spécialité, voire la chimie de base.

Les carburants sont les cibles les plus difficiles à atteindre, car elles correspondent aux volumes les plus importants, et aux prix les plus bas.

L'enjeu des prochaines années est de réduire les coûts de production associés à ces nouvelles technologies. Le ratio prix du pétrole/prix des matières premières végétales et le rythme relatif de cette réduction des coûts non seulement entre les différentes voies biotechnologiques, mais aussi thermochimiques, décideront du succès des produits biosourcés et fixeront leurs seuils de rentabilité. Pour les acteurs du domaine, les deux défis majeurs à relever seront de mener les

développements technologiques à leur terme, tout en ajustant leur calendrier industriel et commercial à la courbe de la réduction des coûts.

Des politiques incitatives et des dispositifs de soutien, lisibles et stables, seront indispensables pour accompagner les filières émergentes dans leur développement vers la maturité industrielle et commerciale.

Une des leçons des cinq dernières années est qu'il vaut mieux fonder les mécanismes incitatifs sur des objectifs de performance (par exemple, de réduction des émissions de CO<sub>2</sub>), plutôt que de favoriser des technologies ou des filières particulières, car le paysage, en la matière, change vite. Les pouvoirs publics américains l'ont appris à leurs dépens, forcés qu'ils ont été de réduire à plusieurs reprises les objectifs ambitieux d'incorporation de biocarburants celluloseux qu'ils avaient définis en 2008, face aux très faibles quantités industrielles disponibles. Le *Department of Energy* et l'*Environmental Protection Agency* ont fini par redéfinir la cible des obligations : les « biocarburants avancés » définis par un taux de réduction des émissions supérieur à 50 %.

Pour le législateur comme pour les acteurs industriels, c'est la combinaison d'un cap à long terme stable et d'une grande flexibilité en matière de moyens qui augmentera les chances d'arriver à bon port.

---

## BIBLIOGRAPHIE

ADEME (2011), Feuille de route biocarburants avancés.  
ATSUMI (Shota), HANAI (Taizo) & LIAO (James C.), “Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels”, in *Nature*, 451 (7174), pp. 86-89, 2008.  
FIORASO (G.), Rapport de l’OPECST, *Les enjeux de la biologie de synthèse*, 2012.  
International Energy Agency, Biofuels for Transport, Paris, OECD Publishing, 2011.

KEASLING (J. D.), “Manufacturing Molecules Through Metabolic Engineering”, in *Science*, 330 (6009), pp. 1355-1358, 2010.  
MARTIN (Vincent J. J.), PITERA (Douglas J.), WITHERS (Sydnor T.), NEWMAN (Jack D.) & KEASLING (Jay D.) (2003), “Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids”, in *Nat. Biotechnol.*, 21 (7), pp. 796-802.  
TAI (M.) & STEPHANOPOULOS (G.N.), “Metabolic engineering: enabling technology for biofuels production”, in *WIREs Energy Environment* 1, pp. 165-172, 2012.

# Vers une chimie biosourcée

Certaines matières premières fournies par la pétrochimie à l'industrie chimique peuvent poser, à plus ou moins long terme, des problèmes d'accessibilité. Une chimie biosourcée est-elle une alternative viable à la pétrochimie classique reposant sur la transformation des ressources fossiles ? À quelles conditions ? Quel pourrait être le rôle des pouvoirs publics dans ce domaine ?

Par **Olivier APPERT\*** et **Fabio ALARIO\*\***

## LE NOUVEAU CONTEXTE PÉTROCHIMIQUE

### Généralités

La pétrochimie est l'industrie qui transforme des ressources fossiles en grands produits intermédiaires pétrochimiques de base, qui seront transformés par l'industrie chimique pour produire de multiples produits finis, tels que les engrais (ammoniac), les caoutchoucs, les solvants, les détergents, les peintures, les matières plastiques, etc.

Les principales ressources fossiles transformées par l'industrie pétrochimique sont aujourd'hui l'éthane (un coproduit du gaz naturel) et le naphta (qui est une coupe pétrolière obtenue grâce au raffinage du pétrole brut). Ils permettent de produire les deux grandes familles de grands intermédiaires pétrochimiques que sont, d'une part, les oléfines (regroupant notamment l'éthylène, le propylène, les butènes et le butadiène) et, d'autre part, les aromatiques (tels que le benzène, le toluène et les xylènes, essentiellement) (voir la figure 1 de la page suivante).

\* Président d'IFP Énergies nouvelles.

\*\* Ingénieur Économiste à la Direction Économie et Veille d'IFP Énergies nouvelles.

Les deux grandes technologies mises en œuvre pour les produire sont : le vapocraquage, qui produit principalement des oléfines à partir du gaz éthane ou du naphta, et le reformage catalytique du naphta, qui produit exclusivement des hydrocarbures aromatiques. Le propylène et les butènes sont également produits, en proportions plus faibles, par un procédé propre à la raffinerie qui est le craquage catalytique en lit fluidisé.

Les différentes molécules issues de la pétrochimie, amenées au degré de pureté requis, sont ensuite traitées par les polyméristes et les chimistes au travers d'étapes de transformations complexes qui conduiront aux produits finis utilisables par les industriels spécialisés ou le consommateur final. Ces produits concernent les principaux secteurs d'activité que sont l'emballage, le bâtiment, les transports, l'électricité/électronique, etc.

### Une industrie cyclique

L'économie de cette industrie dépend étroitement, d'une part, de la disponibilité et du prix des matières premières qu'elle traite (gaz naturel et pétrole brut) et, d'autre part, de l'état de l'offre et de la demande en grands intermédiaires pétrochimiques (oléfines et aromatiques), qui sont elles-mêmes liées à la demande de

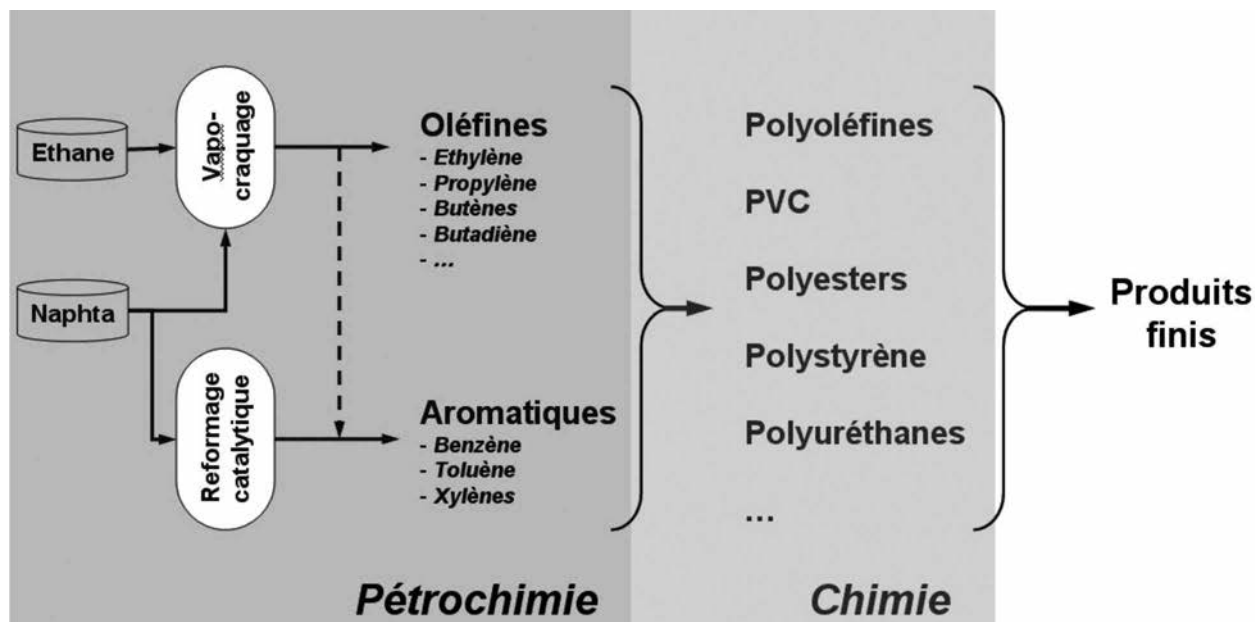


Figure 1 : Production des grands intermédiaires pétrochimiques.

produits finis, dont la croissance est largement tributaire de l'évolution de la richesse mondiale. Les capacités de production de la pétrochimie augmentent de leur côté par paliers successifs, plus ou moins brutaux, en fonction des décisions d'investissement dans de nouvelles capacités qui sont prises d'autant plus facilement que la santé économique de la filière est bonne. La mise en production de ces capacités n'intervenant que deux à trois années plus tard, il en résulte l'existence de phases de surcapacité pendant lesquelles la rentabilité du secteur est dégradée : au final,

la rentabilité présente un caractère cyclique (voir la figure 2 ci-dessous).

Les années récentes en sont une illustration : après 2008 et 2009, qui ont marqué le début d'une crise économique majeure à l'échelle planétaire, le secteur pétrochimique a connu en 2010 et 2011 des marges honorables, avec des retours sur actifs supérieurs à 9 %. Ces bons résultats sont en partie dus à une demande restée soutenue en Asie, ainsi qu'à une reconstitution des stocks écoulés durant les deux années précédentes. Bien que l'année 2011 ait été très

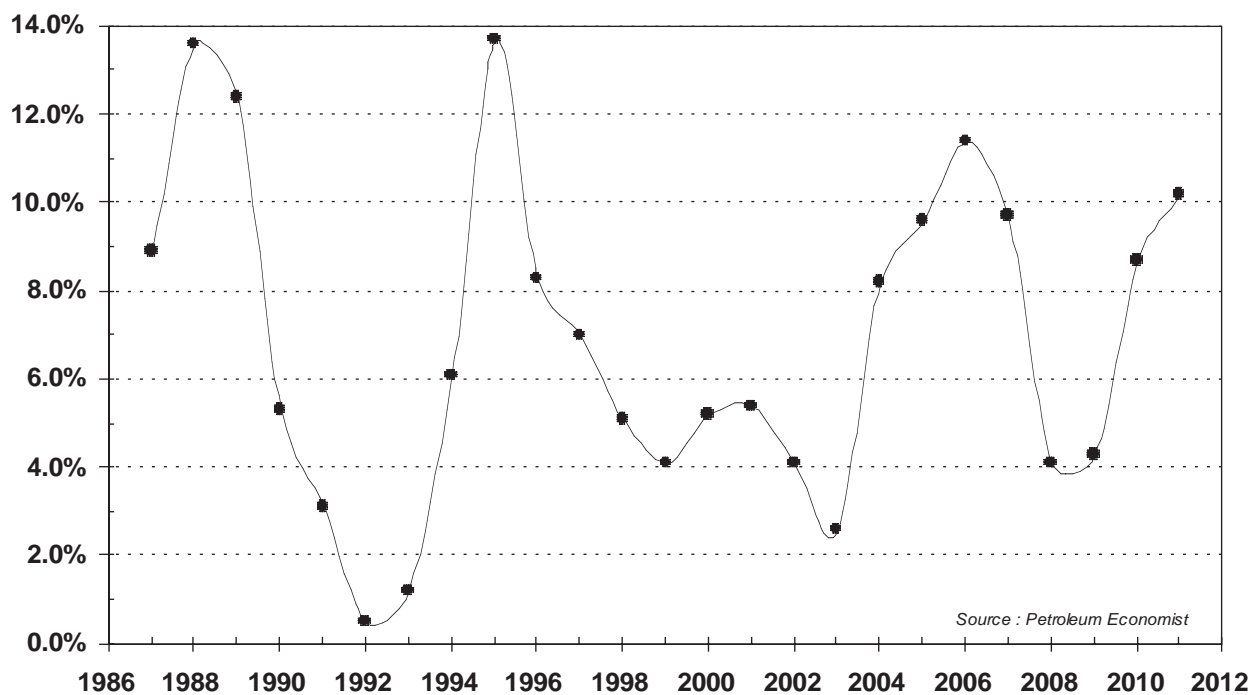


Figure 2 : Retour sur actifs du secteur pétrochimique.

bonne (en moyenne), le deuxième semestre a été marqué par un fléchissement, qui s'est confirmé au premier semestre 2012. Les années 2012 et 2013 seront sans doute encore difficiles, avec le ralentissement de l'activité économique mondiale.

Mais ce paysage *a priori* bien établi risque d'être bouleversé dans les prochaines années si l'industrie chimique cliente de la pétrochimie parvient à diversifier ses sources d'approvisionnement en développant une chimie biosourcée, s'affranchissant ainsi de matières premières non renouvelables (pétrole ou gaz).

#### Des bouleversements récents accentuent cette tendance

L'Amérique du Nord (les États-Unis notamment) devrait voir dans les prochaines années sa capacité de production augmenter de manière inhabituelle et très significative en raison d'un différentiel de prix de plus en plus favorable (et ce, durablement) entre le gaz et les intermédiaires pétrochimiques oléfiniques. Le développement des gaz de schiste a rendu les prix du gaz particulièrement attractifs dans cette région du monde : les prix sur le marché "Henry Hub" (la réf-

rence régionale) ont évolué en 2012 entre 2 et 3 dollars/Mbtu (*milliers de British Thermal Units*), soit à un niveau bien inférieur aux prix de référence européens (voir la figure 3) et asiatiques.

Un parallèle peut être fait avec le Moyen-Orient, où les opérateurs de cette région souhaitent capter davantage de valeur en privilégiant la transformation de l'éthane pour la pétrochimie au détriment de son utilisation comme simple combustible. Le gaz auquel ont accès ces opérateurs est abondant et les prix seraient particulièrement attractifs.

Les prix des grands intermédiaires pétrochimiques, tels que l'éthylène, le propylène ou le benzène, ont suivi les mêmes évolutions, à l'exception notable du butadiène. Dans le même temps, conséquence de la crise économique et de la hausse du prix du pétrole brut, le ratio entre le prix de ces produits et celui du naphta s'est continuellement dégradé depuis 2008 (voir la figure 4 de la page suivante), entraînant une forte érosion des marges.

La conséquence de toutes ces évolutions est l'accélération de la montée en puissance de la pétrochimie ex-gaz naturel, qui est *a priori* plus rentable. Cette tendance a un impact important sur la disponibilité des différentes oléfines produites, leurs rendements étant directement liés à la nature des charges. Ainsi, la part croissante des vapocraqueurs de gaz est en partie res-

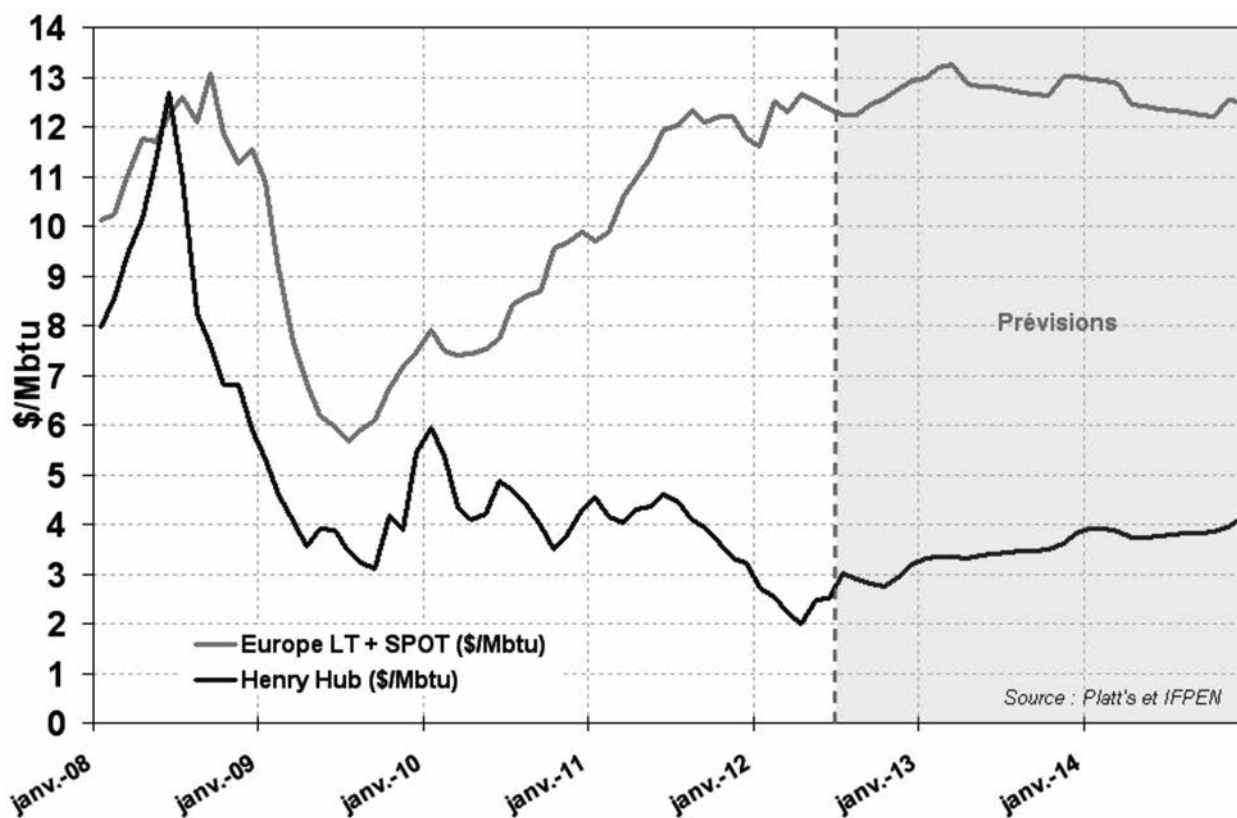


Figure 3 : Prix moyens mensuels du gaz en Europe et aux États-Unis.

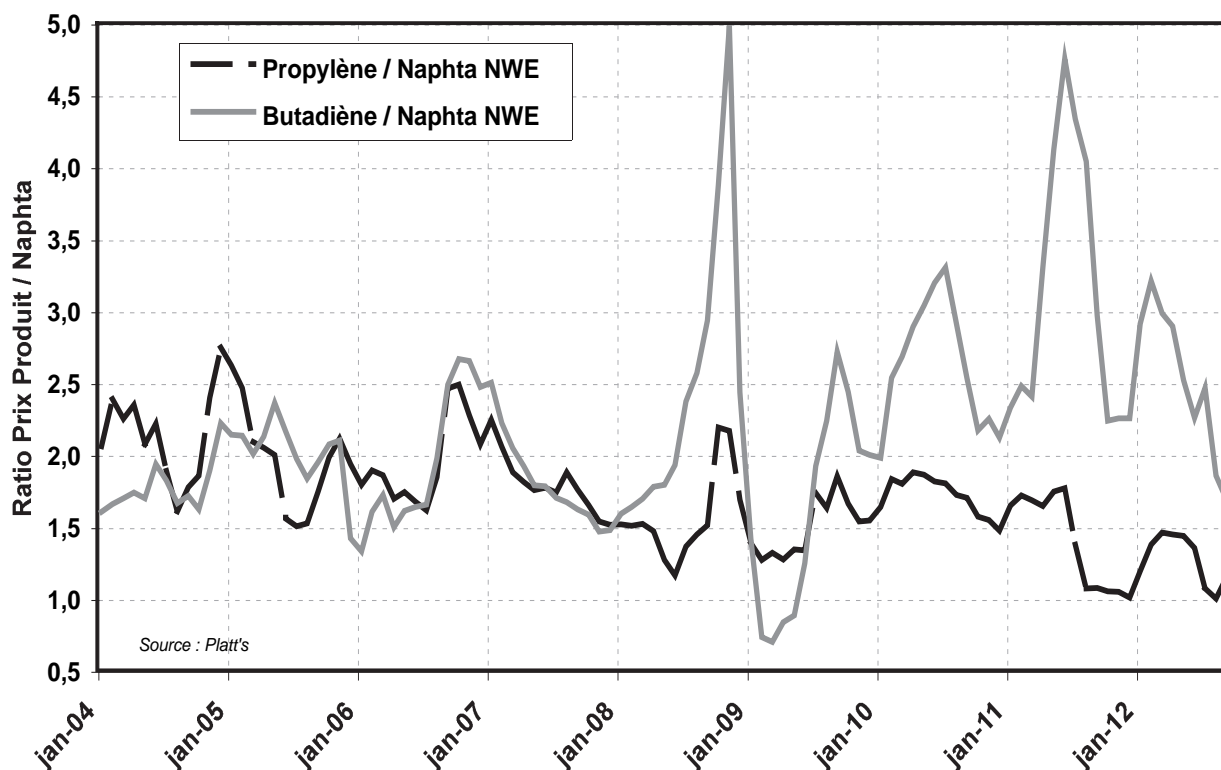


Figure 4 : Prix des produits par rapport au naphta en Europe du Nord-Ouest.

ponsable des fortes tensions observées sur les prix du butadiène (voir la figure 4 de la page suivante), qui a atteint, en moyenne, au mois de juin 2011, plus de 3 000 €/t en Europe, soit au moins trois fois son prix « historique ».

Par conséquent, les industriels utilisant ce type d'oléfines sont soucieux de sécuriser et de diversifier de plus en plus leurs sources d'approvisionnement. De plus, la pression croissante sur les contenus en gaz à effet de serre (et plus généralement sur les impacts environnementaux) de tous ces composés pousse les acteurs du secteur à rechercher des solutions alternatives. Pour atteindre ces deux objectifs, une des stratégies possibles est la transformation de la biomasse en produits directement utilisables par les polyméristes et les chimistes : c'est la chimie biosourcée. Nombre d'industriels ont d'ores et déjà opté pour cette orientation stratégique.

#### CHIMIE BIOSOURCÉE : QUELS DÉFIS MAJEURS À RELEVER ?

Lorsque l'on cherche à identifier les principaux moteurs de développement d'une chimie biosourcée, plusieurs axes émergent fortement :

- la perspective d'un accès de plus en plus difficile (en termes de prix ou de quantité) aux matières premières fossiles pour les industries chimiques transformatrices ;
- la limitation des émissions de gaz à effet de serre, au sens de l'analyse du cycle de vie, en principe favorisée par l'utilisation de ressources renouvelables et, plus généralement, la demande récurrente d'une réduction de l'ensemble des impacts environnementaux (toxicité, déchets, etc.) ;
- la disponibilité géographique et économique de la biomasse, à un prix acceptable, et ce malgré l'anticipation de l'augmentation de son exploitation ;
- une demande plus importante en produits « verts » exprimée par les utilisateurs ;
- des politiques publiques incitatives.

#### La ressource biomasse (agricole et forestière)

La biomasse utilisée aujourd'hui (qui est estimée à 6 Gt) ne représente qu'environ 3,5 % des 170 Gt de biomasse totale disponible sur la planète. On estime que seules 17 Gt de cette biomasse sont accessibles, c'est-à-dire physiquement et économiquement exploitables. Près des deux tiers de ces 6 Gt utilisées sont dévolus à l'alimentation, et une faible partie (300 Mt)



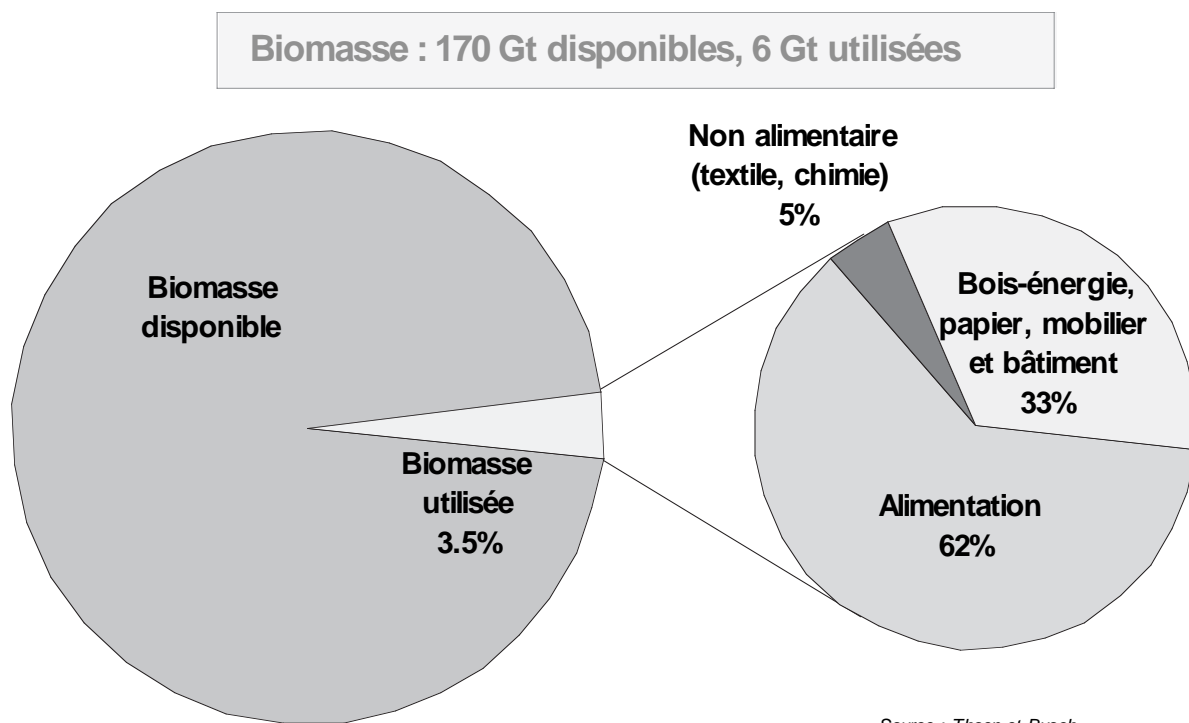


Figure 5 : Disponibilité et utilisation de la ressource biomasse.

est destinée aux industries textiles et chimiques (voir la figure 5 ci-dessus).

Pour les (bio)chimistes, la biomasse représente un extraordinaire réservoir de molécules offrant à l'industrie de nouvelles opportunités en termes de produits et de marchés. La chimie biosourcée peut théoriquement produire la plupart des intermédiaires (oléfines ou alcools, par exemple) aujourd'hui issus de la pétrochimie. Ces bioproduits (chi-

miquement identiques aux produits de la pétrochimie) viennent ainsi se substituer aux molécules issues de ressources fossiles dans les schémas de production actuels.

La biomasse permet aussi de développer de nouvelles molécules intermédiaires qui, combinées ou non aux intermédiaires existants, permettraient de développer de nouveaux produits finis (voir la figure 6 ci-dessous) présentant de nouvelles propriétés.

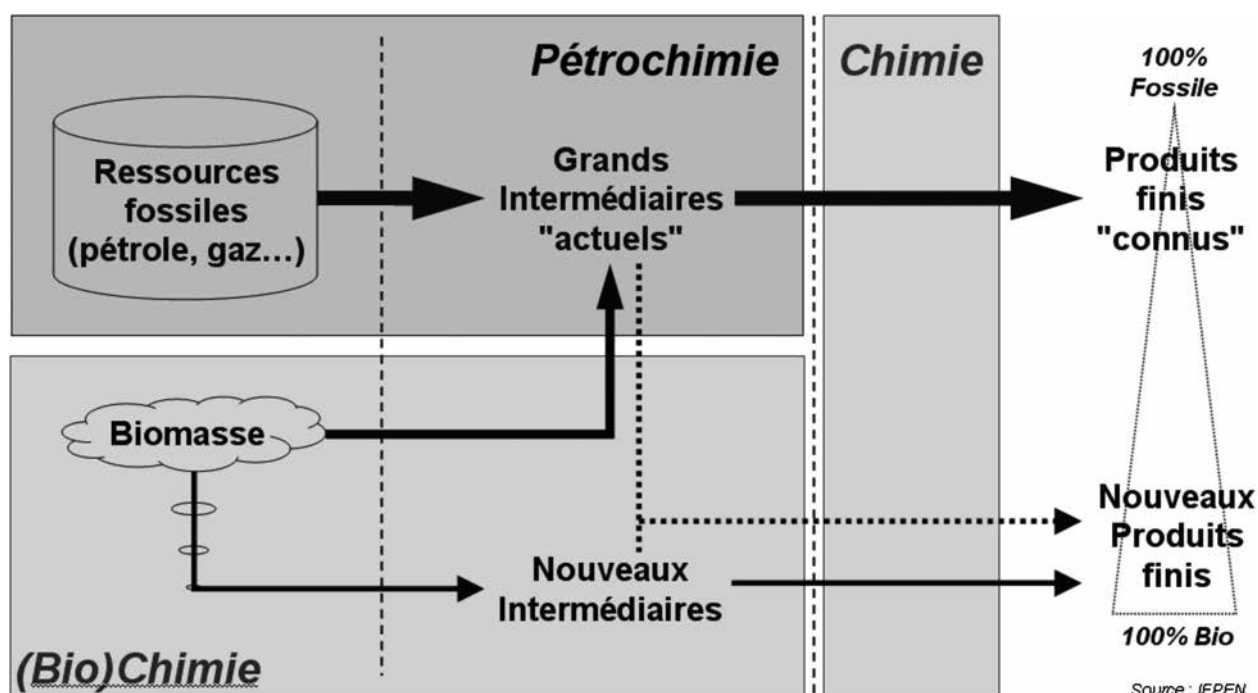


Figure 6 : Intégration de la biomasse dans les schémas de production.

Dans tous les cas de figure (intermédiaires biosourcés équivalents aux grands intermédiaires actuels, ou nouveaux intermédiaires), les voies chimiques ou biotechnologiques de transformation de la biomasse en sont encore, le plus souvent, au stade de la recherche ou du développement, avec un besoin de les améliorer du point de vue technologique et économique. Peu de nouvelles filières, hormis certaines applications spécifiques ou traditionnelles (textile ou cosmétique), sont déjà à maturité industrielle.

Au-delà de la nécessaire identification des biomolécules les plus intéressantes à développer, l'optimisation des procédés industriels et la diminution des coûts de production sont de vrais défis, que la chimie biosourcée doit relever.

### Le développement des produits biosourcés

Les verrous que doit lever la chimie biosourcée sont d'ordres stratégique, technologique et économique :

- la disponibilité de la ressource végétale en quantité pérenne et sous une forme exploitable reste un problème majeur ;
- ayant été développé et optimisé pour traiter des composés d'origine fossile, l'outil industriel existant n'est pas toujours adapté à une mutation (parfois profonde) des procédés, des filières (recyclage) et des produits (maintien de la qualité des performances) ;

- les rendements globaux de certains procédés encore au stade de la recherche sont insuffisants ;
- les coûts de production peuvent être, dans des cas extrêmes, dix fois supérieurs à ceux des voies pétrochimiques classiques, alors que le marché n'est pas prêt à accepter un tel surcoût.

Les défis que doit relever la chimie biosourcée expliquent en grande partie le faible taux de pénétration actuel des produits fabriqués à partir de biomasse. Dans le cas des matières plastiques, qui représentent environ 40 % (en volume) de l'activité pétrochimique (280 Mt produits en 2011 dans le monde – source : *Plastics Europe*), ce taux n'est estimé qu'à 0,5 % en 2012, ce qui correspond à une production mondiale de matières plastiques biosourcées inférieure à 1,4 Mt. Un certain nombre de scénarios envisagent que la production de plastiques biosourcés pourrait se situer entre 1,6 Mt et 2,3 Mt en 2013 et entre 3,5 Mt et 5 Mt en 2020. Malgré un taux de croissance annuel moyen record entre 2010 et 2020 estimé à 20 %, le taux de pénétration des matières plastiques biosourcées dans la production totale de plastiques devrait rester à un niveau très faible (inférieur à 2 %).

La répartition géographique des capacités de production devrait être hétérogène (voir la figure 7). En 2020, les parts de capacité de production de bioplastiques de l'Europe et des États-Unis devraient être voisines, avec respectivement 27 % et 24 %. L'Amérique du Sud serait capable de produire 18 % des bioplastiques dès 2020, alors qu'elle n'en produisait prati-

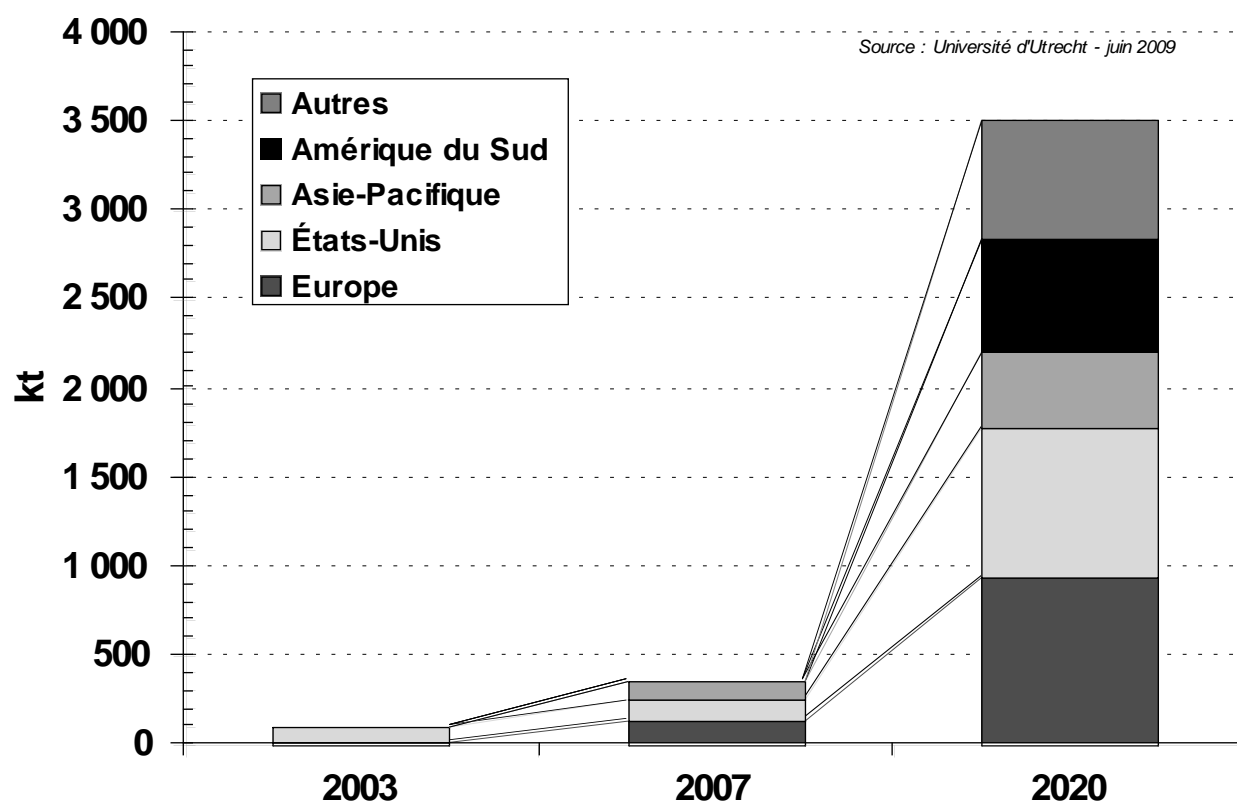


Figure 7 : Prévisions d'accroissement de la production de plastiques biosourcés par région.

quement pas en 2007. Leur taux de croissance annuel moyen pourrait y atteindre 50 % sur la période 2007-2020, grâce notamment à un coût de production modéré de l'éthanol brésilien issu de la canne à sucre. Malgré les défis technologiques et économiques majeurs que devra relever la chimie biosourcée durant la prochaine décennie, certains produits d'origine renouvelable ont toutefois réussi à s'imposer industriellement. Les trois principales clés de ce succès sont une économie favorable, un produit performant et/ou une volonté des entreprises concernées de se construire une image éco-responsable.

### Un exemple industriel : l'acide succinique

Les biopolymères représentent aujourd'hui le principal débouché des intermédiaires biosourcés, qui sont surtout utilisés en substitution des monomères ou des co-monomères ex-fossiles constitutifs du polymère correspondant.

C'est le cas de l'acide succinique (AS), une molécule plateforme (synthon) conduisant à la fabrication de nombreux produits de commodité ou de spécialité dans les domaines des revêtements de surface, des solvants, des résines, des composés chimiques pour l'agriculture, du placage de métaux, des additifs alimentaires ou de la pharmacie.

L'AS peut être obtenu par voie pétrochimique (a) ou biosourcée (b) :

(a) – à partir de benzène ou de n-butane, par oxydation *via* les anhydrides maléique et succinique ;

(b) – à partir d'un hydrate de carbone (le glucose, par exemple) par fermentation, séparation et purification.

Le développement de cette voie fermentaire de production d'AS repose sur les éléments suivants :

– un prix le plus bas possible de la matière première biomasse qui est très fortement dépendant de la nature, de la qualité et de l'origine géographique du sucre utilisé ;

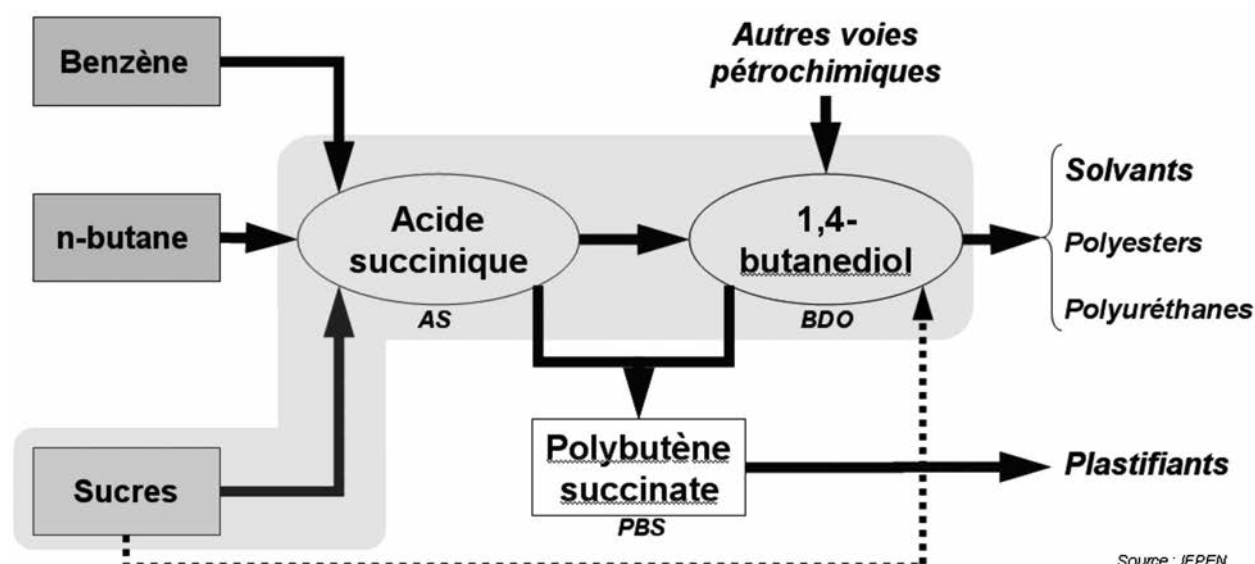
– un microorganisme actif et sélectif dans la synthèse d'AS ;

– enfin, une séparation/purification de l'AS suffisamment performante pour atteindre le degré de pureté requis par l'industrie, en aval.

Les prix de plus en plus élevés des matières premières pétrochimiques et la toxicité du benzène ont favorisé le développement d'une voie biosourcée pour la production d'AS. Ainsi, on estime que la capacité de production par voie bio, qui n'était que de 2 kt (soit 3 % de la capacité totale) en 2010 contre 56 kt pour la voie pétrochimique, pourrait atteindre 420 kt en 2016, pour une capacité totale de production voisine de 470 kt au titre de la même année, soit une part de l'ordre de 90 %.

Ces prévisions très optimistes s'appuient sur un fait avéré : les coûts de production de l'AS par voie fermentaire sont devenus compétitifs, voire inférieurs à ceux de la voie pétrochimique, grâce notamment à un coût de la matière première plus faible. Par exemple, mi-2011, les coûts de production nord-américains de l'AS étaient en moyenne de 2 000 dollars/t par voie fermentaire et atteignaient 2 700 dollars/t dans le cas de la voie pétrochimique.

Les freins au développement de l'AS biosourcé sont principalement liés au contexte des produits qu'il concurrence, et donc à celui des marchés aval auxquels il s'adresse. En effet, l'AS peut être utilisé dans la fabrication d'un intermédiaire chimique important, le 1,4-butanediol (BDO), qui sert à la fabrication des solvants (le tétrahydrofurane, notamment), des polyesters et des polyuréthanes (voir la figure 8). Dans l'hypothèse où cette voie de production de BDO à



Source : IFPEN

Figure 8 : Production et utilisation de l'acide succinique.

partir d'AS ne serait pas concurrencée technologiquement et économiquement par une nouvelle voie de synthèse directe d'un BDO biosourcé, elle pourrait être amenée à se développer très rapidement pour s'imposer sur le marché du BDO, qui est estimé à 1 400 kt/an.

L'AS et le BDO sont également utilisés conjointement comme matières premières dans la fabrication du polybutène succinate (PBS) qui est utilisé en tant que plastifiant. Il s'agit d'un concurrent direct des phtalates, dont l'avenir est très incertain en raison du durcissement des réglementations en vigueur dans les pays développés (pour ce qui concerne l'emballage alimentaire et les jouets, notamment). Le PBS est d'ores et déjà considéré comme une alternative crédible aux phtalates, et s'il devait s'imposer à terme, alors le marché de l'AS se développerait très significativement.

Par conséquent, si aucune voie biosourcée directe ne vient concurrencer économiquement la production du BDO issu de l'AS et si le PBS s'impose comme une alternative durable aux phtalates sur le marché des plastifiants, la demande en AS pourrait dépasser les 400 kt/an à l'horizon 2016, tirée par le BDO et le PBS, qui représenteraient respectivement environ 57 % et 14 % de cette demande.

Certains industriels ont déjà fait le pari d'un accroissement rapide de la demande en AS biosourcé à court et moyen terme. À titre d'exemple, les sociétés *BASF* (1<sup>er</sup> producteur mondial de BDO) et *CSM* ont annoncé qu'elles travaillaient conjointement sur l'augmentation de la capacité de production d'AS biosourcé, souhaitant la porter à 25 kt en 2013 sur le site espagnol de Purac (filiale de CSM). Une unité de production de 50 kt/an est également envisagée à l'horizon 2014.

L'exemple de l'AS montre qu'un des premiers moteurs de développement de la chimie biosourcée est son attractivité économique par rapport aux voies pétrochimiques existantes. Mais cet intérêt économique peut aussi être indirectement illustré au travers de l'image que certaines sociétés souhaitent renvoyer au consommateur, notamment en termes d'éco-responsabilité.

### Éco-responsabilité et approche commerciale

Il est assez emblématique que la société *Coca-Cola* ambitionne de produire à l'horizon 2020 toutes ses bouteilles en plastique à partir de polyéthylène téréphtalate (PET) d'origine 100 % renouvelable, alors qu'aujourd'hui elles sont très majoritairement produites à partir de matières premières pétrochimiques. *Coca-Cola* s'est associée à la société indienne *JBF Industries* pour construire, au Brésil, une unité de production de 500 kt/an de glycol (possible précurseur du PET) à partir de canne à sucre. Cette unité

devrait être opérationnelle fin 2014. Aujourd'hui, *Coca-Cola* produit des bouteilles contenant environ 23 % de PET biosourcé issu d'un partenariat avec la société américaine *Gevo* visant à utiliser du PET produit à partir de paraxylène issu d'isobutanol biosourcé (2011).

Adoptant une démarche qui peut sembler analogue à celle retenue par *Coca-Cola*, la société *Nike* a commercialisé en 2012 un modèle de chaussures de sport s'adressant surtout aux sportifs de haut niveau, des chaussures dotées de semelles contenant pour moitié un thermoplastique (*a priori* à base de polyamide) fabriqué par la société *Arkema* à partir d'huile de ricin, l'autre moitié étant constituée de polyuréthane. Il s'agit d'un cas encore rare d'une innovation due à l'amélioration des propriétés physiques des polymères biosourcés : *Nike* revendique le fait que ses nouvelles chaussures sont plus légères et d'une flexibilité améliorée par rapport à l'existant.

Mais si, en première analyse, les approches des sociétés *Coca-Cola* et *Nike* apparaissent similaires, l'introduction de matières premières renouvelables dans les produits commercialisés par ces deux sociétés est le résultat de stratégies différentes.

En effet, *Coca-Cola* souhaite se bâtir une image éco-responsable en utilisant des bouteilles plastiques biosourcées, mais sans modifier la nature même de cet emballage, qui reste constitué de PET. La cible-marché de cet éco-emballage est très large puisqu'il s'adresse à tous les consommateurs de boissons produites par *Coca-Cola*.

*Nike* est allé plus loin dans sa démarche, car cette société a réussi à améliorer les propriétés d'un de ses produits en y introduisant de nouveaux élastomères biosourcés. Si, potentiellement, la cible-marché se veut être la plus large possible, cette nouvelle chaussure très « technique » s'adresse surtout aux sportifs de haut niveau, avec un prix élevé permettant d'inclure facilement un éventuel surcoût.

### En résumé

Les industries qui n'arrivent plus à maîtriser la disponibilité et le prix des matières premières fossiles qu'elles utilisent, ou qui souhaitent acquérir une image éco-responsable en améliorant éventuellement les propriétés de leurs produits, diversifient leurs approvisionnements et s'orientent vers des matières premières renouvelables. Certaines d'entre elles cherchent aussi à maîtriser cet approvisionnement pour s'affranchir le plus possible des incertitudes liées à la disponibilité de ces matières premières agricoles en s'implantant dans des régions productrices.

Ce mouvement devrait s'amplifier si de nouvelles voies de transformation de la biomasse voient leurs

technologies et leur rentabilité économique s'améliorer ou se confirmer, à l'instar de la production d'acide succinique biosourcé.

Même si aucune prévision ne peut anticiper précisément les conséquences chiffrées d'une crise économique majeure telle que celle que connaît l'Europe depuis 2008, toutes les tendances montrent néanmoins un accroissement significatif de la part des produits biosourcés dans les produits chimiques conventionnels, comme l'illustrent les exemples précédents. Mais le rythme de cette augmentation reste encore incertain et dépendra étroitement, entre autres, des politiques publiques incitatives et des réglementations qui seront mises en place.

### DES POLITIQUES PUBLIQUES INCITATIVES

Si la chimie biosourcée a de fortes probabilités de développement pour les raisons stratégiques et économiques qui viennent d'être exposées, il n'en reste pas moins que cette montée en puissance s'appuiera aussi sur un accompagnement volontariste des pouvoirs publics.

Dans le paysage réglementaire et incitatif qui existe aujourd'hui, on peut tout d'abord citer, au niveau européen, la réglementation *REACH* (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals*), qui est entrée en vigueur en 2007. Elle vise à enregistrer, évaluer, autoriser et restreindre les substances chimiques afin de protéger la santé humaine et l'environnement. Son objectif est également de renforcer la compétitivité et l'innovation en substituant des produits non nocifs aux produits actuellement les plus critiques. Cette réglementation n'a, en revanche, pas particulièrement été élaborée dans l'idée de promouvoir la chimie biosourcée.

En France, dans le cadre du Grenelle de l'Environnement, les pouvoirs publics ont incité l'industrie chimique à définir des objectifs chiffrés d'introduction de composés biosourcés, à un horizon temporel défini. Ainsi, par exemple, l'industrie chimique française s'est engagée à introduire 15 % de matières premières renouvelables dans ses approvisionnements en 2017, doublant ainsi ce pourcentage sur dix ans. On estime que ce taux était de l'ordre de 12 % (hors fibres naturelles) en 2011.

En dehors de ces cadres et de quelques autres initiatives européennes ou nationales, il n'existe pas aujourd'hui de politique industrielle globale visant à intensifier durablement le développement d'une industrie chimique biosourcée, cette initiative relevant aux seuls industriels du secteur. Il est par conséquent important que les pouvoirs publics (nationaux ou internationaux) se positionnent encore davantage et agissent au travers des trois types d'actions suivants.

La cohérence des actions de soutien public avec une politique industrielle de long terme

Il apparaît nécessaire, au préalable, de réaffirmer la politique industrielle qu'un État (ou un groupe d'États) souhaite mener et voir aboutir au bout d'une durée déterminée, à différents termes. S'agissant de la chimie biosourcée, la sécurisation de l'accès aux matières premières, le progrès technologique au service d'une rentabilité économique (le développement industriel) et la diminution de l'impact des filières fossiles actuelles sur l'environnement sont des nécessités partagées par le plus grand nombre.

La cohérence des différentes actions à lancer à l'échelle nationale ou internationale doit être assurée de manière à ce que les divers financements soient alloués aux filières les plus porteuses. Un certain nombre de grands projets de recherche et développement ont été engagés ces dernières années, et il convient de maintenir une gouvernance vigilante quant au choix des projets futurs.

### Le soutien à la recherche et développement

Le développement de nouvelles filières est un processus relativement long qui nécessite des années de recherche et de développement et, par conséquent, une continuité dans l'effort et le soutien apporté. Un des rôles des pouvoirs publics est de favoriser l'émergence de nouvelles idées au travers de la recherche. Ces idées doivent ensuite pouvoir être développées afin d'en valider la faisabilité technique, sous la forme d'un pilote démonstrateur. Enfin, l'étape d'industrialisation peut intervenir à la fois *via* des PME (en particulier dans les filières biotechnologiques) et de grands groupes industriels commercialisant ces produits.

L'ensemble de ce processus est particulièrement coûteux en temps et en moyens humains et matériels, mais reste incontournable pour assurer l'avenir de l'industrie à moyen et long termes. Aussi, il est indispensable que les pouvoirs publics sécurisent et pérennisent les financements aux divers stades de développement, comme, par exemple, la construction de pilotes préindustriels, qui nécessite d'importantes levées de fonds.

### L'incitation par la réglementation

Une bonne réglementation doit respecter deux critères complémentaires : limiter (voire interdire) et inciter (voire obliger).

La chimie biosourcée, qui sera dans quelques années à un tournant de son développement, a besoin d'un cadre réglementaire qui, par exemple, interdise la commercialisation de substances chimiques dange-

reuses, à l'instar du règlement REACH, qui existe déjà au niveau européen. Mais elle doit aussi pouvoir s'appuyer sur un cadre qui prenne en compte le caractère recyclable et/ou biodégradable des produits, cela d'autant plus qu'un produit biosourcé n'est pas implicitement biodégradable (le polyéthylène, qui est très largement utilisé dans le secteur de l'emballage, peut être biosourcé, mais il reste non biodégradable). Des travaux de normalisation au niveau du Comité Européen de Normalisation sont en cours sur ces questions d'évaluation des produits biosourcés.

La chimie biosourcée a peut-être aussi besoin d'un cadre incitatif qui, d'une part, favorise l'incorporation de produits biosourcés dans les produits classiques actuels et, d'autre part, facilite l'émergence de nouvelles voies conduisant à de nouveaux produits.

Par exemple, au-delà des aspects majeurs de santé publique, cette réglementation pourrait définir :

- un niveau d'incorporation de carbone biosourcé par filière ou par grande famille de produits,
- des facteurs d'impact environnemental et un taux de recyclage effectif pour la plupart des biens de consommation,
- des labels et un processus de certification transparent permettant au grand public d'identifier la présence de produits biosourcés,
- un cadre fiscal incitant à la production et à l'achat de produits biosourcés.

Enfin, ce cadre réglementaire, voire normatif, doit se construire progressivement, en veillant à ne pas altérer la compétitivité économique du tissu industriel.

## CONCLUSION

La pétrochimie est une industrie mature qui connaît aujourd'hui de profonds changements. Le développement des gaz de schiste, aux États-Unis, et celui d'une pétrochimie à partir du gaz, au Moyen-Orient, modifient le contexte économique pour les acteurs européens et créent des tensions sur la disponibilité et le prix de certains intermédiaires pétrochimiques.

Une des solutions qui s'offrent à l'industrie chimique cliente de la pétrochimie pour diversifier et sécuriser ses approvisionnements, est d'utiliser, voire de produire elle-même, des matières premières alternatives biosourcées. Le développement de cette chimie biosourcée est conditionné par la conjonction de plusieurs facteurs d'ordres économique, technologique et commercial : le coût de l'accès aux matières premières, l'efficacité des procédés de transformation de cette biomasse et la volonté des sociétés productrices d'acquiescer une image éco-responsable. S'y ajoute l'expression nécessaire de la volonté des clients de consommer des produits biosourcés. Un autre élément déterminant va être la demande réelle du marché vis-à-vis de ces produits.

Sur le plan technologique, les procédés de transformation de la biomasse en intermédiaires chimiques sont en grande partie des procédés basés sur la fermentation. Leur rentabilité économique ne peut être atteinte que si les microorganismes mis en œuvre sont suffisamment actifs et sélectifs pour prévenir autant que faire se peut la formation de coproduits et ainsi limiter le coût de l'étape ultérieure de séparation et de purification. Dans le cas de certaines voies parallèles de production d'un même intermédiaire chimique, il a été possible d'atteindre des coûts de production du bioproduit inférieurs à ceux du même produit obtenu par voie pétrochimique, grâce notamment à un différentiel de prix très attractif entre les matières premières biosourcées et les matières premières fossiles. Ce différentiel favorable pourrait toutefois se dégrader dans le cas où les prix de la biomasse viendraient à augmenter sensiblement, notamment à cause de sa plus grande exploitation.

Malgré quelques réussites notoires, la chimie biosourcée industrielle n'en est qu'à ses débuts, et est encore largement immature. De grands développements sont attendus dans la décennie à venir, pour une maturité qui pourrait être atteinte à l'horizon 2030. Pour cela, au-delà des initiatives de développement qui ont été déjà prises, une politique industrielle incitative s'avère nécessaire pour assurer l'avenir de cette alternative réelle à la pétrochimie.

# Les virus de synthèse et leurs perspectives thérapeutiques – Le point de vue de la nano-médecine

Après des années de recherche en biologie ayant consisté à analyser, compartiment après compartiment, les relations entre la structure et les fonctions des composants cellulaires, nous assistons à une révolution conceptuelle : le vivant devient système ; des technologies sophistiquées, comme la biologie de synthèse, transforment le génome en produits chimiques.

Dans ce contexte, des virus hautement pathogènes sont maîtrisés à des fins thérapeutiques et les nanotechnologies nous offrent des outils de vectorisation pour cibler et optimiser leurs effets.

Par **Thierry FUSAI\***

**A**près des années de recherche en biologie consistant à analyser, compartiment après compartiment, les relations entre la structure et les fonctions des différents composants cellulaires, nous assistons depuis une dizaine d'années à une véritable révolution conceptuelle : le vivant est appréhendé dans sa totalité et le chercheur s'essaie à des rapprochements entre l'information biologique obtenue et des pathologies connues. Cette approche a bénéficié, d'une part, dans un premier temps, de la

démarche des technologies convergentes (dites « NBIC », pour Nano-Bio-Info-Cogno) et, aujourd'hui, de la biologie de synthèse et, d'autre part, d'outils d'analyse de plus en plus performants, mais complexes.

Les sciences dites « -omiques » ont bouleversé la conception de la biologie en développant une biologie des systèmes.

S'appuyant largement sur les technologies de pointe et les avancées des technologies de l'information, ces sciences « -omiques » regroupent des champs d'étude de la biologie qui s'intéressent aux interactions dans et entre des ensembles vivants complexes (espèces, populations, individus, cellules, protéines,

\* Médecin en chef, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, chef de la division Appui Scientifique.

ARN, ADN) en prenant en compte l'environnement auquel ces ensembles vivants sont exposés et l'écosystème dans lequel ils vivent. Les « -omiques » les plus connues sont la génomique, la protéomique, la transcriptomique et la métabolomique (voir la figure 1).

Les sciences « -omiques » permettent le développement et l'application de nouvelles technologies pour la prévention de maladies (biocapteurs, outils diagnostiques, nouveaux traitements...). Il s'agit de comprendre comment les gènes, les protéines, etc., interagissent pour former des circuits biochimiques, et d'en avoir une vision causale et dynamique. Ces circuits biochimiques sont soit régulateurs (influences multiples entre des gènes et leurs produits), soit métaboliques (séries de transformations de molécules par des enzymes), auquel cas ils font l'objet de la métabolomique [1, 2, 3].

## LA MÉTABOLOMIQUE

À l'instar de l'étude du transcriptome et du protéome, la métabolomique (l'étude du métabolome) s'inscrit dans un contexte post-génomique.

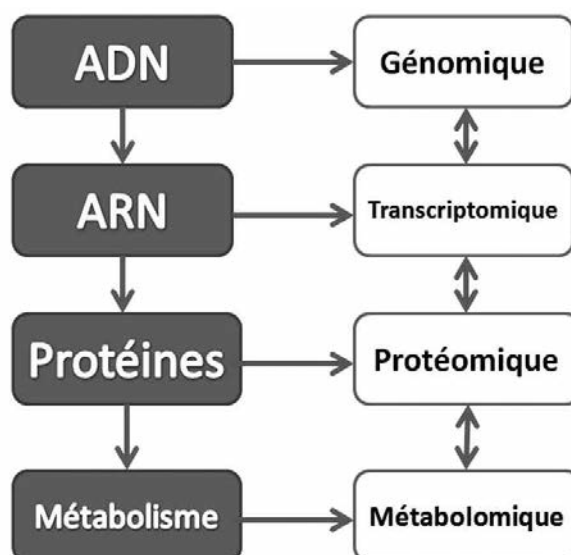


Figure 1 : La taxonomie des sciences « -omiques ».

Le métabolome représente l'ultime réponse d'un organisme à une altération génétique, à une pathologie, à une exposition à un toxique ou à tout autre facteur susceptible de perturber son fonctionnement. Comme le protéome, le métabolome est dépendant du contex-

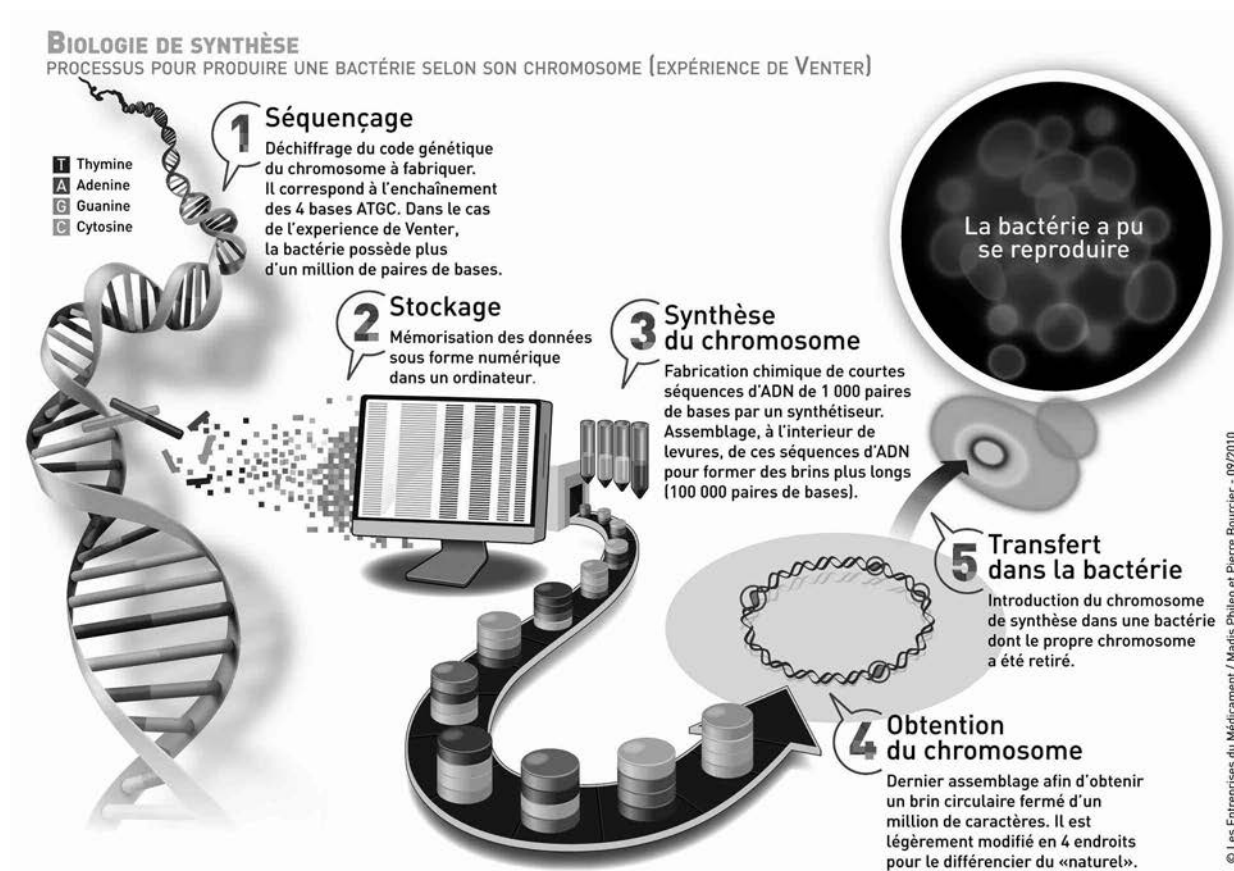


Figure 2 : La biologie de synthèse (Dossier de presse, biologie de Synthèse, publication GENOPOLE, décembre 2010).



te, c'est-à-dire que les taux de protéines ou de métabolites sont modifiés en fonction de l'état physiologique, développemental ou pathologique d'une cellule, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme.

La métabolomique repose sur l'obtention d'empreintes métaboliques obtenues à l'aide de différentes méthodologies analytiques, dont la spectrométrie de masse qui est l'une des principales techniques à ce jour.

L'analyse différentielle des empreintes issues de différents groupes d'échantillons vise à caractériser les répercussions de la modification d'un facteur externe et à visualiser la manière dont un système biologique réagit à cette modification. Elle permet, ainsi, une meilleure compréhension de la biologie des systèmes en mettant en évidence des interrelations métaboliques qui n'auraient pas pu être détectées par les approches biochimiques traditionnelles. Les approches métabolomiques trouvent des applications en médecine (recherche de biomarqueurs en toxicologie, en pharmacologie ou en nutrition, étude du métabolisme des xénobiotiques) ainsi que dans l'agroalimentaire ou en matière d'environnement (phénotypage, caractérisation d'organismes modifiés, suivi de procédés de fabrication).

Sur le plan fondamental, la compréhension du fonctionnement de la cellule ou de l'organisme requiert plus qu'une simple liste de leurs composants, telle que la fournissent certaines technologies « -omiques ». Cette compréhension, qui progresse grâce à des approches dites de biologie systémique, fournit les outils conceptuels requis. Par la suite, dans le cadre de la biologie de synthèse, on parlera d'ingénierie régulateur (ou métabolique), à la fois pour le *design* et la construction rationnelle de circuits biochimiques.

## LA BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE

La biologie synthétique consiste, en utilisant des composants ou systèmes biologiques, à modifier des cellules vivantes pour leur conférer des fonctions non « naturelles ». Deux démarches sensiblement différentes relèvent de la biologie synthétique :

- la construction de systèmes métaboliques minimaux, de dispositifs ou de systèmes artificiels biochimiques ou biomécaniques ayant un comportement spécifié au moyen de l'assemblage de « briques » standardisées et réutilisables,
- la synthèse de génomes minimaux, afin de mieux appréhender le fonctionnement des cellules et afin de créer des cellules hôtes (châssis) capables d'une bio-production efficace ou de fonctions simples prédéterminées (par exemple, la synthèse complète d'un petit génome bactérien et sa transplantation dans une bactérie hôte, telles que les réalisées la société Craig Venter).

## LA VIROLOGIE À L'ÈRE DE LA SYNTHÈSE DE GÈNES

Des progrès sans précédents dans la synthèse et dans l'analyse des séquences de l'ADN sont au cœur de la transformation récente de la biologie moléculaire et de l'émergence de la biologie synthétique. Le séquençage d'un brin d'ADN de la taille d'une méga-base est désormais à la portée des chercheurs. La synthèse, quant à elle, peut atteindre de 8 à 30 milliers de paires de bases, ce qui représente la taille du génome de la plupart des virus à ARN et de celui de l'ADN.

Les virus ne possèdent qu'un seul type d'acide nucléique (soit de l'acide désoxyribonucléique, ADN, soit de l'acide ribonucléique, ARN). Ils se reproduisent à partir d'un seul acide nucléique, alors que les autres organismes vivants se reproduisent à partir de la somme de leurs constituants. Ils sont incapables de croître et de subir des divisions binaires. Ils ne contiennent aucune information génétique concernant les enzymes du métabolisme. Enfin, la multiplication des virus implique l'utilisation des structures des cellules hôtes, et plus spécifiquement de leurs ribosomes [4].

Avec une telle définition des virus il n'est pas surprenant que la synthèse de génomes viraux, en l'absence d'un modèle naturel, ait trouvé toute sa place au sein de la biologie de synthèse. La synthèse chimique des génomes viraux constitue un nouvel outil, puissant, pour étudier la fonction et l'expression des gènes viraux, ainsi que leur potentiel pathogène et leur implication dans le métabolisme de la cellule hôte. Cette méthode est particulièrement utile si le modèle naturel viral n'est pas disponible. Elle permet également la modification génétique des génomes viraux sur une échelle qui serait impossible à atteindre par les méthodes classiques de la biologie moléculaire.

Comment un virus à ARN peut-il s'intégrer dans les mondes de la synthèse de l'ADN et du séquençage de l'ADN ?

La réponse à cette question réside dans la « génétique inverse ». Dans leur article de référence de 1978, Weissmann et ses collègues [5, 6] ont transformé l'ARN génomique (comportant 4 127 nucléotides) du phage Q $\beta$  ARN en ADN double-brin, à l'aide de la transcriptase reverse, un enzyme (des rétrovirus) qui transcrit l'ARN en ADN complémentaire (ADNc). Après intégration de cet ADNc dans un plasmide et la transfection dans une bactérie, un phage Q $\beta$  authentique a été obtenu.

Mais cette méthode avait un faible rendement. L'explication résidait dans la nature de l'ARN du virus (à polarité brin positif, dans le cas où son génome était de la même polarité que l'ARNm [L'acide ribonucléique messenger (ARNm) est une copie d'un gène, destinée à être lue par les ribosomes pour permettre la synthèse d'une protéine (Source : <http://www.futura-sciences.com/>)] , ou à polarité brin négatif, dans le cas contraire).

L'ADNc peut aujourd'hui être facilement préparé et utilisé par différentes stratégies pour régénérer le virus parental à ARN, et ce avec un haut rendement.

L'utilité de la génétique inverse a été rapidement reconnue et, sans surprise, elle a été mise au point pour presque toutes les familles connues de virus à ARN, comme par exemple le virus de la rage (1994), le virus respiratoire syncytial (1995), le virus de la grippe A (1999), le virus de la rougeole (2002), le virus Ebola (2002) et les bunyavirus (2006).

En 2002, Cello et ses collègues [7] ont publié la synthèse chimique acellulaire du poliovirus de type 1 (SPV1). En introduisant volontairement des modifications dans la séquence de son ADNc, ces auteurs ont constaté que ce virus ne se développait que peu, ou pas du tout. Ainsi lorsqu'un virus infecte une cellule, il détourne pour sa propre synthèse les voies métaboliques de la cellule hôte, alors que le poliovirus complet synthétisé chimiquement est capable de se développer dans les cellules hôtes.

Ces travaux permettent d'envisager de nouveaux types de vaccins à partir de virus de synthèse. Ces principes ont été utilisés en 2009 lors de l'épidémie de grippe A H1N1 pour l'élaboration des vaccins. Mais également pour comparer les séquences virales des virus H1N1 provenant de l'épidémie de 1918 [8] avec celles des virus H1N1 provenant de l'épidémie de 2009, qui ont été obtenus à partir de tissus. Ces travaux ont permis de mieux comprendre le rôle de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA), deux enzymes impliquées dans la virulence des virus de la grippe de 1918 et de celle de 2009, ainsi que les points de mutation impliqués dans le virus de la grippe aviaire H5N1, à partir de la séquence de l'HA et de sa capacité de liaison avec les membranes endothéliales.

D'autres virus à ARN ont été synthétisés chimiquement, comme le virus HIV (agent pathogène du sida) et le *SARS-like* coronavirus.

En 2003, l'Institut de Craig Venter a assemblé le génome du virus bactériophage (virus à ADN) PhiX174 (5 386 paires de bases) en seulement deux

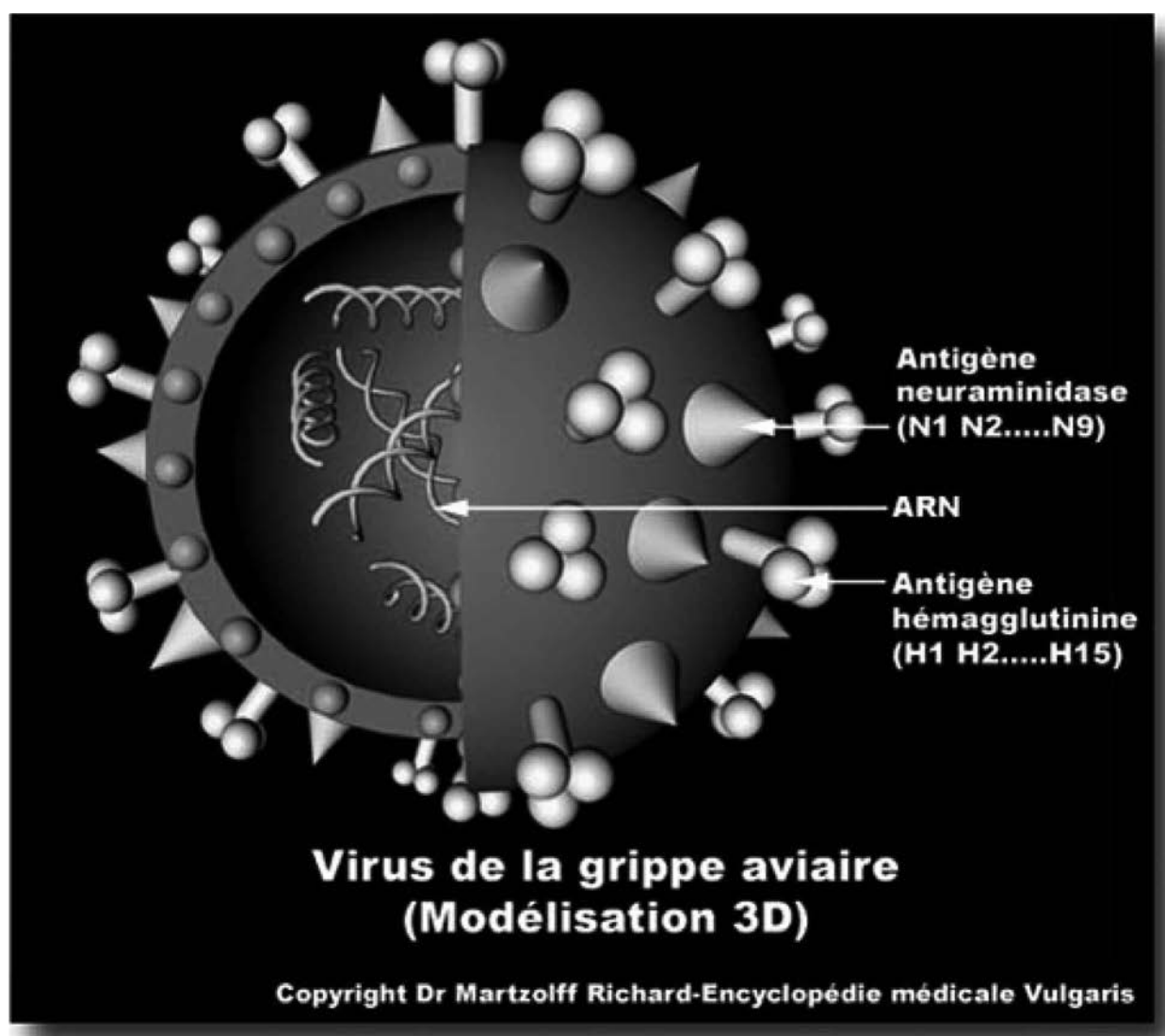


Figure 3 : Le virus de la grippe aviaire.

semaines [9] (c'est le virus de la vaccine (2002 et 2005)). Actuellement, par biologie de synthèse, on peut construire des génomes chimères utilisant telle ou telle séquence du génome d'un virus pour en comprendre l'implication dans la virulence du virus et l'action sur le métabolisme de la cellule hôte, et ce afin de développer des contremesures médicales, thérapeutiques ou prophylactiques.

### LES MOTEURS ACTUELS DE L'ÉVOLUTION DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse trouve ses modes d'action dans différentes avancées technologiques :

- Les convergences « NBIC » (Nano-Bio-Info-Cogno) entre les nano-techno-sciences, les sciences de la vie et les sciences de l'information et de la cognition caractérisent une tendance de fond, depuis 2005,
- L'amélioration des méthodes computationnelles appliquées en biologie. Aujourd'hui, l'état avancé de l'art permet de concevoir et de réaliser des protéines-enzymes et de nouveaux replis protéiques ; des modèles permettent de prédire le résultat de modifications des chemins métaboliques,
- La découverte assistée en biologie. Il ne s'agit plus seulement de robotiser l'expérimentation, mais bien d'assister l'ensemble du cycle cognitif de la découverte (formation d'hypothèses plausibles, déduction de conséquences testables, induction expérimentale),
- Parmi les technologies de miniaturisation/robotisation, la micro-fluidique offre la possibilité de diminuer drastiquement les coûts (étude de petits échantillons), de paralléliser et de mieux contrôler les processus. Cette technologie innovante en pleine expansion devrait permettre, à terme, d'appréhender la complexité biologique au niveau de la cellule et de la molécule,
- L'utilisation de codes génétiques ou de chimies différentes (« xénobiologie ») de l'existant présente l'intérêt de rendre les produits issus de la biologie de synthèse dépendants de composés absents de l'environnement. Elle permet aussi de mieux s'affranchir des interférences entre la cellule et un composant synthétique unique.
- L'hybridation entre nanoélectronique et nano-biologie commence à être envisagée. La biologie de synthèse peut ainsi (par exemple) permettre de réaliser un nano-capteur dans lequel la mesure est effectuée par des macromolécules biologiques hybridées avec des éléments nanoélectroniques servant au calcul et à l'affichage du résultat. Des applications existent déjà, comme ces « laboratoires » des pilules ou sur des puces.

Ces moteurs technologiques doivent être regroupés sur un même site afin de concentrer les plateaux techniques, d'optimiser les résultats et de constituer une masse critique en termes de personnels (sans oublier la formation). Ce type de concentration se retrouve, par exemple, au sein de l'Université de Berkeley, avec le

*Synthetic Biology Engineering Research Center* (SynBERC) » [10].

### UN PONT ENTRE LES NANOTECHNOLOGIES, LA NANO-BIOLOGIE ET LA BIOLOGIE

Les nanoparticules et les nano-objets mis en œuvre par les nanotechnologies sont des assemblages d'atomes ou de molécules ayant au moins une dimension inférieure à 100 nanomètres. À cette échelle, la matière présente souvent des propriétés physiques et chimiques spécifiques du fait de la petite taille des objets et de leur surface importante rapportée à leur volume. Ainsi, un nano-objet est généralement plus réactif au plan chimique que son homologue courant micro-structuré (c'est-à-dire au moins mille fois plus gros). Il peut aussi avoir une résistance mécanique et une conductivité thermique ou électrique beaucoup plus importantes. Sa capacité à s'associer avec d'autres molécules peut être modifiée et mise à profit, par exemple, pour transporter dans l'organisme des médicaments ou capturer des polluants dans l'environnement. Les nanoparticules sont incorporées (en général en petite quantité, dans la masse ou en surface) aux matériaux existants afin d'en améliorer les caractéristiques physiques et/ou chimiques.

### LES IMPLICATIONS DES NANOTECHNOLOGIES DE LA VIROLOGIE DE SYNTHÈSE – LE MÉTABOLOME EN PATHOLOGIE HUMAINE

Si nous considérons un schéma simple, dans lequel des nanoparticules, que l'on pourrait façonner afin qu'elles acquièrent un tropisme spécifique d'anticorps, de ligand, etc., joueraient le rôle d'un vecteur, c'est-à-dire d'un véhicule dans lequel on pourrait mettre tout ou partie d'un virus de synthèse (pour des vaccins, par exemple, ou encore pour transporter des activateurs de gènes déficients en utilisant la capacité des virus à s'intégrer dans les génomes ou de se reproduire dans le cytoplasme des cellules), serions-nous dans la science-fiction ?

Il n'y a pas d'exemple complet de ce schéma, mais des travaux de recherche existent qui démontrent que cela sera possible un jour.

La dengue, une arbovirose [c'est-à-dire une maladie causée par un arbovirus dont la transmission nécessite un arthropode vecteur, ndlr] est un problème mondial de santé publique : il n'existe ni médicament ni vaccin permettant de la traiter. Un candidat vaccin pourrait être obtenu à partir du domaine III de la protéine structurale majeure du virus de la dengue (DENVs) connue sous le nom de *domaine III enveloppe* (EDIII). L'utilisation de nanoparticules bio-composées de polypeptides recombinants EDIII viraux, associées à un

antigène recombinant issu du virus de l'hépatite B, permet d'obtenir une réponse protectrice vis-à-vis de EDIII plus rapidement que par une immunisation traditionnelle (les nanoparticules jouant dans ce cas le double rôle de transporteur et d'adjuvant). Les applications sont doubles : diagnostic de la dengue chez un patient et préparation de vaccins [11].

Certains paramyxovirus (virus à ARN) infectent la cellule après fusion membranaire. Cette fusion est la conséquence de la liaison d'une protéine virale (F) avec un récepteur endothélial (Ephédrine-B2, ou EFB2). Les auteurs de cette recherche ont imaginé de synthétiser un *protocell* constitué d'une membrane nano-poreuse porteuse du récepteur EFB2. En ajoutant ce *protocell* à une culture cellulaire en présence de virus, ils ont constaté que les virus se fixaient sur le *protocell* préférentiellement et y restaient, apportant ainsi la preuve du concept de bio-épuration du *protocell* [12].

La livraison de peptides et de protéines *via* les voies aériennes est l'une des applications les plus intéressantes de la nano-médecine. Ces macromolécules peuvent être utilisées pour de nombreuses applications thérapeutiques, comme la délivrance d'anticorps à visée thérapeutique. Fait intéressant : non seulement les mécanismes facilitant leur dissémination et leur action sur les cellules pourraient impliquer la polarité des peptides et des variations de pH, mais la composition interne de NP pourrait également jouer un rôle dans la détermination de leur efficacité en tant qu'outils d'administration des protéines à différents compartiments cellulaires [13].

L'hépatite C (VHC) est susceptible de perturber les différentes facettes du métabolisme des lipides. Ceux-ci semblent jouer un rôle crucial dans le cycle de vie du virus. Une étude en cours permettra une meilleure compréhension des altérations du métabolisme des lipides provoquées par des infections à tropisme hépatique.

Les particules virales synthétiques (qu'elles soient ou non vectorisées) peuvent dans certaines conditions interagir directement avec les cellules dendritiques qui jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire, et accélérer de ce fait ladite réponse [14].

On peut combattre des bactéries pathogènes grâce à la fabrication de phages (des virus). Il s'est agi d'éradiquer des bio-films, qui jouent un rôle crucial dans la pathogénèse d'importantes infections cliniques. Certains travaux ont ainsi consisté à modifier des bactériophages en vue de cibler les mécanismes de résistance aux antibiotiques utilisés contre les infections à la bactérie *Escherichia coli*.

## CONCLUSION

La biologie de synthèse représente bien un champ nouveau de la biologie, avec son approche méthodologique

mêlant l'analyse scientifique de la biologie à l'ingénierie des biotechnologies. Le diagnostic et la thérapeutique vont bénéficier des avancées biotechnologiques. Quant à la nano-médecine, elle n'en est qu'à ses débuts.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Biologie de synthèse : développements, potentialités et défis, stratégie nationale de recherche et d'innovation, [www.enseignementsup-recherche.gouv.fr](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr), 2011.

[2] FIORASO (G.), « Les Enjeux de la Biologie de Synthèse », Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, n°4554 *Assemblée nationale*, n°378 *Sénat*, France, 2012.

[3] Synthetic Biology: scope, applications and implications, the Royal Academy of Engineering, United Kingdom, 2009.

[4] GIRARD (M.) & HIRTH (L.), *Virologie générale et moléculaire*, Decitre Ed. 1998.

[5] WIMMER (E.) & *al.*, *Synthetic viruses: a new opportunity to understand and prevent viral disease*, Nat. Biotechnol., 27 (12), 2009.

[6] WEISSMANN (C.) & *al.*, *Reversed genetics: a new approach to the elucidation of structure-function relationship*, Ciba. Found Symp, 66:47-61, 1979.

[7] CELLO (J.) & *al.*, "Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template", 297:1016-1018, *Science*, 2002.

[8] TAUBENBERGER (J.K.) & MORENS (D.M.), *1918 Influenza: the mother of all pandemics*. *Emerg. Infect. Dis.*, 12:15-22, 2006.

[9] SMITH (H.O.) & *al.*, *Generating a synthetic genome by whole genome assembly: phiX174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides*, Proc Natl Acad Sci USA, 100:15440-15445, 2003.

[10] <http://www.synberc.org/>  
[http://synberc.org/sites/default/files/vol1\\_2012-02-24.pdf](http://synberc.org/sites/default/files/vol1_2012-02-24.pdf)

[11] ARORA (U.) & *al.*, "Chimeric Hepatitis B core antigen virus-like particles displaying the envelope domain III of dengue virus type 2", *Journal of Nanobiotechnology*, 13:10-30, 2012.

[12] POROTTO (M.) & *al.*, *Synthetic protocells interact with viral nanomachinery and inactivate pathogenic human virus*, PLoS One, Mar 1;6 (3):e16874, 2011.

[13] DOMBU (C. Y.) & BETBEDER (D.), "Airway delivery of peptides and proteins using nanoparticles", *Biomaterials*, 34(2):516-25, 2013 (Jan).

[14] SHARMA (R.), *Synthetic virus-like particles target dendritic cell lipid rafts for rapid endocytosis primarily but not exclusively by macropinocytosis*, PLoS One, 7(8):e43248, 2012.

# Virus recombinants et virus synthétiques

L'émergence de la biologie moléculaire et des technologies associées, qui ont constitué le terreau à partir duquel ont pu se structurer les prémices de la biologie de synthèse, est intimement liée à l'histoire de la virologie. Même si la biologie de synthèse ne s'est répandue dans la communauté scientifique qu'à partir des années 2000, l'ingénierie biologique a fait ses premières armes avec, et sur les virus, dès les années 1960. Aujourd'hui, les nombreux outils techniques à la disposition non seulement de la communauté scientifique, mais également de biologistes amateurs, qui structurent un nouvel espace d'échange libre (une sorte d'*open source*

biologique) et qui sont de plus d'un coût dérisoire, permettent de manipuler des virus existants, d'en créer de nouveaux, voire de faire « revivre » des virus disparus. Ces manipulations s'inscrivent souvent dans le cadre d'applications thérapeutiques, ou plus simplement participe à une meilleure compréhension du vivant. Au-delà des applications porteuses de promesses, ces nouveaux possibles soulèvent de nombreuses questions qui doivent être intégrées dans un dialogue sociétal permettant de prendre toute la mesure des enjeux, des implications et des risques associés.

Par **Ali SAÏB\***

---

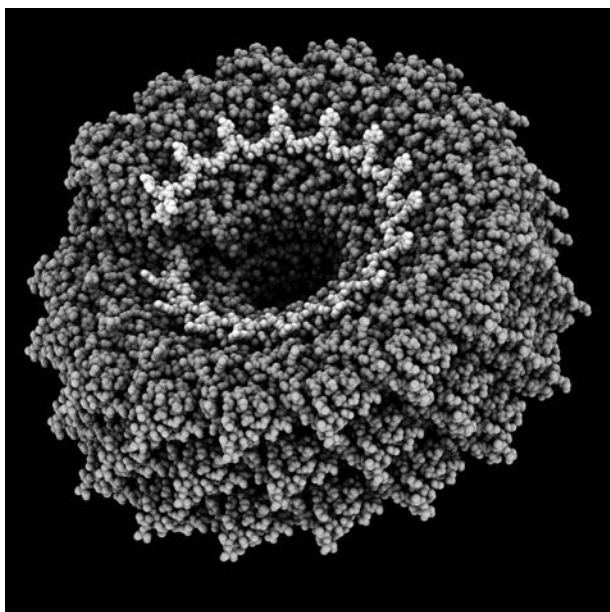
\* Recteur de l'Académie de Caen, professeur titulaire de la chaire de biologie du CNAM, directeur de la recherche du CNAM (2009-2012), coordinateur de l'Observatoire de la biologie de synthèse.

**Encadré 1**

La biologie de synthèse désigne un champ scientifique expérimental interdisciplinaire aux contours et aux objets en évolution qui allie, en particulier, les techniques de génie génétique, la chimie, les sciences de l'ingénieur et l'informatique. Cette ingénierie en biologie vise plusieurs objectifs, dont celui de créer (partiellement ou totalement) et/ou de réorienter des systèmes biologiques à des fins utilitaires ou en vue d'une meilleure compréhension du vivant et de ses origines.

Pour comprendre pourquoi les virus ont été des entités biologiques clés dans l'émergence de la biologie moléculaire et de la biologie de synthèse, il est essentiel de remonter le cours de l'histoire. La découverte du premier virus (le virus de la mosaïque du tabac, le VMT) par Martinus Willem Beijerinck, ingénieur chimiste et père conceptuel de la virologie, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, laisse la communauté scientifique sceptique. Ce n'est que quarante ans plus tard que les pre-

miers clichés obtenus par la microscopie électronique, une technique alors émergente, confirmaient l'existence des virus. On y voyait des particules de taille allant de 20 à 100 nanomètres (nm). Mais restait encore à découvrir la nature des virus. C'est là encore un chimiste, Wendell Stanley, qui permit pour la première fois d'avoir une idée de la nature d'un virus. En obtenant le premier cristal protéique du virus VMT en 1935 – cristal qui conservait les propriétés infectieuses du virus – Stanley conclut que le virus VMT est un simple assemblage protéique doté d'une activité catalytique. Ce travail lui a valu le Prix Nobel de Chimie en 1946, et non celui de Médecine et de Physiologie. Même si certaines conclusions furent infirmées par la suite (il a été rapidement démontré qu'un virus était constitué à la fois de protéines et d'acides nucléiques), les études en microscopie électronique et ce Prix Nobel ont conduit à considérer durablement les virus comme des entités particulières proches de l'inerte, comme de simples assemblages moléculaires reliant la chimie à la biologie. À cette époque, la structure des gènes était encore inconnue. Les généticiens les considéraient comme des entités purement théoriques, des unités algé-



© BIOSPHOTO-LAGUNA DESIGN-SCIENCE PHOTO LIBRARY

« La découverte du premier virus (le virus de la mosaïque du tabac, le VMT) par Martinus Willem Beijerinck, ingénieur chimiste et père conceptuel de la virologie, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, laisse la communauté scientifique sceptique. », virus de la mosaïque du tabac.



© Jacques Boyer/ROGER-VIOLETT

« En 1935, Stanley conclut que le virus VMT est un simple assemblage protéique doté d'une activité catalytique. Ce travail lui a valu le Prix Nobel de Chimie en 1946, et non celui de Médecine et de Physiologie. », portrait de Wendell Meredith Stanley (1904-1971), biochimiste américain, Prix Nobel de Chimie en 1946.

briques, sans en connaître le support matériel. Leur caractère moléculaire était loin de faire l'unanimité. C'est une série de découvertes réalisées entre les années 1940 et 1970 et issues en partie du travail de convergence de médecins, de biologistes, de chimistes et de physiciens qui considéraient le virus comme un « gène pur », et donc comme un modèle de choix pour l'étude du vivant sous sa forme la plus simple, qui ont jeté les bases de la biologie moderne, en particulier de la biologie moléculaire. C'était le cas, notamment, du « groupe du phage » coordonné par Salvador Luria et Max Delbrück, ce dernier étant un physicien qui avait orienté ses travaux vers la biologie afin de comprendre les fondements du vivant. La mise à nu de la structure de l'ADN par Watson et Crick et le décryptage du code génétique ont ouvert la voie au développement des techniques de l'ADN recombinant, qui permettent de manipuler le patrimoine génétique à volonté et de créer en laboratoire de nouveaux génomes issus d'organismes totalement différents (le code génétique étant universel). Les pionniers de la biologie moléculaire étaient persuadés d'avoir percé le secret de la vie en ayant découvert l'ADN et le code génétique. Le gène devenait dès lors le déterminant majeur du vivant et, pour certains, « l'essence même de la vie ». C'est donc tout naturellement que les virus, avec leur patrimoine génétique de taille réduite (quelques milliers de nucléotides pour une grande majorité d'entre eux) et le rôle qu'ils ont joué dans la découverte des principes fondateurs de la biologie moléculaire, devinrent les modèles d'étude et d'expérimentation les plus répandus dans les laboratoires académiques, ce qui a conduit à la « création/construction » d'une multitude de virus recombinants, principalement à des fins de recherche fondamentale.

### Encadré 2

Au croisement de la génétique, de la biochimie et de la physique, la biologie moléculaire vise à comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire. Elle s'attache en particulier à étudier les molécules porteuses de l'information génétique (ADN et ARN), les protéines produites à partir des gènes et la relation existant entre ces trois types de molécules.

Très rapidement, l'idée est venue d'assembler artificiellement des fragments d'ADN issus de différents organismes, comme par exemple des fragments d'ADN bactériens ou humains, tout d'abord pour s'assurer de l'universalité du code génétique, puis en vue d'utiliser ces nouveaux ADN recombinants dans le cadre de diverses applications. C'est ainsi que le concept de thérapie génique a émergé.

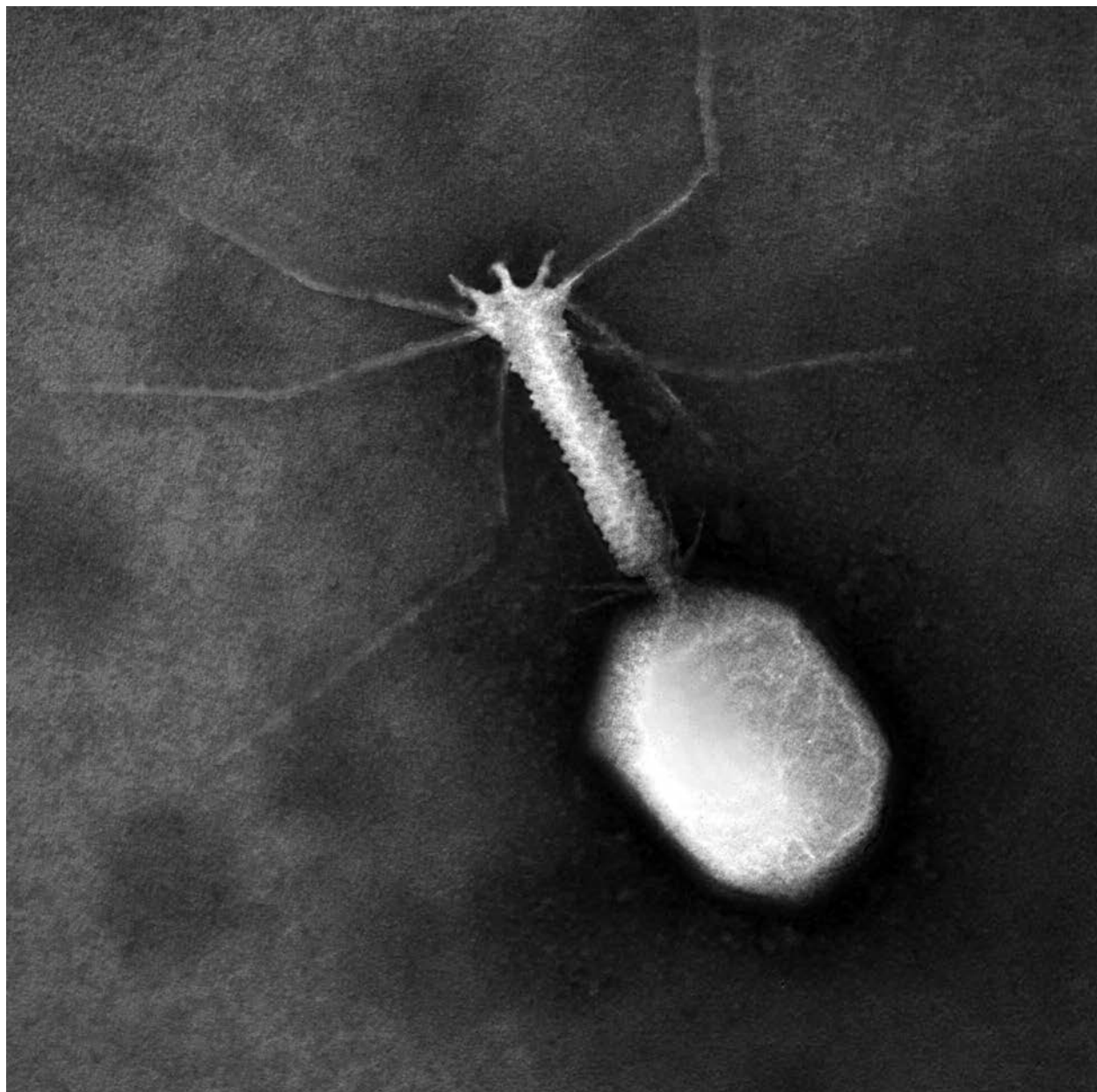
Considérée depuis plus de trente ans comme une approche thérapeutique prometteuse, la thérapie

génique a pour principe fondateur la correction d'une fonction cellulaire perdue ou altérée du fait d'une mutation génétique par l'apport d'une copie non modifiée du gène sain la générant. Il existe cependant une grande diversité des applications possibles qui dépassent le cadre du traitement de la maladie génétique. Si, en théorie, cela peut sembler aisé à réaliser, la pratique s'avère difficile à mettre en œuvre, car plusieurs conditions doivent être réunies pour espérer une amélioration clinique, comme par exemple le statut monogénique du caractère à corriger, ou encore l'efficacité du gène correcteur qui sera implanté dans les cellules qui en ont besoin. Pour cela, les virus ont très rapidement été perçus comme des « outils » de choix. En effet, la coévolution des virus et de leur cellule hôte pendant des milliers d'années a conduit à faire de ces entités biologiques d'excellents chevaux de Troie, franchissant aisément les barrières physiques pour transporter leur patrimoine génétique au sein d'un environnement cellulaire qui leur fournit toute la « machinerie » nécessaire à leur multiplication. Il suffisait alors de modifier à façon le patrimoine génétique d'un virus (pour lui enlever tout caractère délétère et y incorporer le gène « médicament ») et/ou de modifier les caractéristiques de surface de celui-ci (afin d'orienter son tropisme cellulaire, par exemple) pour en faire un virus recombinant doué des propriétés qui en font un vecteur efficace. Plusieurs types de virus ont ainsi été manipulés à des fins thérapeutiques (adénovirus, rétrovirus, herpesvirus, parvovirus...).

En 2000, trente ans après les prémices de ce concept, un communiqué de presse annonçait le premier succès de thérapie génique grâce à l'utilisation d'un rétrovirus murin. Une équipe de chercheurs français était parvenue à guérir des enfants atteints d'un déficit immunitaire grave qui les obligeait à rester confinés dans des enceintes totalement stériles. Même si des effets adverses graves stoppèrent temporairement les essais cliniques, une nouvelle génération de virus et des protocoles thérapeutiques modifiés allaient conduire à de nouveaux succès dans le traitement d'autres maladies génétiques.

Depuis quelques années, l'attention des scientifiques s'est également concentrée sur certains virus qui possèdent d'étonnantes propriétés. En effet, ces virus se multiplient préférentiellement dans les cellules tumorales conduisant à leur destruction ; on les appelle des virus oncolytiques. C'est le cas, par exemple, de certains parvovirus ou de certains adénovirus. Par les mêmes approches d'ADN recombinant décrites plus haut, il est possible de modifier ces virus pour les rendre plus spécifiques vis-à-vis des cellules tumorales et plus efficaces dans leur fonction destructrice.

De la même manière, il est possible d'utiliser des virus naturels ou recombinants pour détruire plus spécifiquement certaines bactéries pathogènes. Ces virus appelés bactériophages (ou tout simplement phages) sont actuellement utilisés pour traiter certaines infections bactériennes multi-résistantes.



© BIOSPHOTO-AMI IMAGES-SCIENCE PHOTO LIBRARY

« Il est possible d'utiliser des virus naturels ou recombinants pour détruire plus spécifiquement certaines bactéries pathogènes. Ces virus appelés bactériophages (ou tout simplement phages) sont actuellement utilisés pour traiter certaines infections bactériennes multi-résistantes. », virus bactériophage ciblant la bactérie Escherichia Coli.

D'autres applications sont possibles dans le domaine de la santé, comme en vaccinologie. Le principe est de modifier la structure génétique d'un virus donné (non pathogène pour l'homme) afin qu'il se mette à exprimer des antigènes spécifiques d'un autre virus (ou de cellules tumorales), qui activeront à leur tour le système immunitaire pour assurer une meilleure action anti-infectieuse (ou anti-tumorale).

Les progrès réalisés dans le séquençage de l'ADN, l'amélioration considérable des techniques de synthèse d'ADN ainsi que leur coût de plus en plus accessible ont révolutionné l'étude des génomes et leur manipulation depuis les années 1990. Et comme dans

le cas de l'émergence de la biologie moléculaire, la taille réduite du patrimoine génétique des virus et la rapidité avec laquelle ils se multiplient en ont fait les premiers « cobayes » pour être entièrement synthétisés. En 2002, l'équipe d'Eckard Wimmer synthétise entièrement un poliovirus constitué de 7 741 nucléotides qui, placé au sein d'une cellule, a conduit à la production de virus infectieux. Techniquement, il s'agit de synthétiser chimiquement le patrimoine génétique d'un virus, puis de l'insérer au sein d'une cellule hôte (par des techniques simples) afin que la machinerie cellulaire se mette au service du « programme » génétique viral pour le multiplier. Cette



publication faisait suite à un travail précédent de la même équipe, publié dix ans plus tôt, qui décrivait le poliovirus par une simple formule chimique :  $C_{332}H_{492}N_{98}O_{131}P_7S_2$  (le chiffre en indice correspondant au nombre de chaque atome). Cette avancée technique fut suivie, un an plus tard, par la synthèse d'un phage par l'équipe de John Craig Venter. Dans la foulée, en 2008, cette même équipe a réussi la synthèse d'un génome bactérien (381 gènes, sur 580 000 paires de bases) ayant la capacité de se multiplier lorsqu'il est placé dans un environnement adéquat (cette nouvelle bactérie créée en laboratoire a été baptisée *Mycoplasma laboratorium*). Plus récemment, la synthèse d'un génome bactérien de 1,08 million de paires de bases a été publiée (*Mycoplasma mycoides*) ! E. Wimmer et J.C. Venter ne sont pas les premiers scientifiques à avoir ainsi « créé » artificiellement un virus. Dans les années 1950, Arthur Kornberg, Prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1959, défrayait la chronique pour avoir synthétisé par des approches plus rudimentaires le premier phage en laboratoire. Les journaux américains titraient alors : « On a créé la vie dans un tube à essai ! », alors que le président Lyndon Johnson en personne qualifiait cette découverte de « réalisation remarquable ». Mais cette aventure ne faisait que commencer.

Contrairement à ce qui avait été énoncé, J.C. Venter n'a pas créé la vie en laboratoire, mais il a synthétisé un patrimoine génétique à façon qui a pu prendre les « commandes » d'une bactérie qui a été préalablement dépouillée de son propre génome. Les outils techniques que nous possédons aujourd'hui ne nous permettent pas encore de « créer » la vie en laboratoire, mais ils nous permettent d'agencer différemment les briques élémentaires du vivant à la manière d'un jeu de LEGO® pour créer de nouvelles entités vivantes autonomes. Après le réductionnisme biologique, utile initialement pour appréhender le vivant (mais dont on sait aujourd'hui qu'il ne permet pas de l'aborder dans toute sa complexité), nous entrons dans une phase de mécanisation du vivant. Mais tout n'est pas si simple, puisqu'en réaction se développe une nouvelle branche de la biologie, appelée biologie des systèmes, qui tente d'aborder les questions biologiques de manière holistique.

Grâce à ces progrès techniques, toutes les applications avérées ou envisagées mettant en œuvre des virus recombinants sont aisément déclinées *via* les versions synthétiques virales. La nouveauté réside dans le fait qu'il est maintenant techniquement possible de recréer de toutes pièces des virus pathogènes ayant existé par le passé mais totalement disparus, ou encore de créer de nouveaux virus. Les chercheurs à l'origine de ces travaux précisent que cela servira à mieux comprendre l'évolution des maladies virales et leur transmission face au développement des zoonoses. En 2005, ces avancées technologiques ont permis de

« ressusciter » un des virus les plus dévastateurs de l'histoire humaine, celui de la grippe espagnole, lequel a été reconstitué à partir d'un morceau de poumon d'un cadavre congelé retrouvé dans le Grand Nord canadien. Cette publication a donné lieu à un intense débat éthique parmi les scientifiques, débat qui s'est répété début 2012 conduisant à un moratoire sur la publication de deux articles de recherche explicitant la procédure à suivre pour créer un virus grippal potentiellement hautement pathogène pour l'homme. Rappelons qu'un tel débat avait déjà eu lieu en 1975 lors d'une conférence organisée par Paul Berg à l'*Asilomar State Beach* (qualifiée par certains de « conférence de la boîte de Pandore »), qui avait regroupé des médecins, des biologistes et des juristes sur la position à tenir face aux potentialités offertes par les techniques émergentes de l'ADN recombinant.

La santé n'est pas le seul terrain ciblé par l'utilisation de virus synthétiques. De par leur petite taille, leur structure et leurs propriétés d'auto-assemblage, certains chercheurs n'hésitent pas à qualifier les virus de « nano-objets naturels », faisant d'eux des outils privilégiés reliant les biotechnologies aux nanotechnologies. Ainsi, la mise au point de batteries électriques à base de protéines virales (pour les objets nomades, civils ou militaires) ou encore l'utilisation de virus comme matrice pour la fabrication de nanoconducteurs, de nanocapsules (transportant des principes actifs) ou de puces biocatalytiques sont autant d'applications qui sont en cours d'évaluation.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'objectif du projet de consortium international HUGO (*HUMAN Genome Organisation*) initié au milieu des années 1980 était d'établir la séquence du patrimoine génétique de l'homme pour tenter, entre autres, d'appréhender à travers les gènes la nature humaine. Nous connaissons aujourd'hui la séquence totale du génome humain, c'est-à-dire l'enchaînement complet des quatre « lettres » qui composent notre génome [les quatre bases : l'adénine, la guanine, la cytosine et la thymine, ndlr]. Mais nous ne sommes pas pour autant en mesure de comprendre avec précision le développement et le fonctionnement de notre organisme. Les gènes ne constituent qu'une partie d'un système plus vaste, qui contrôle le développement d'un organisme vivant. Les gènes collaborent entre eux, se régulent mutuellement et peuvent fonctionner en réseau ; les parties non codantes du patrimoine génétique jouent également un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes, comme viennent de le démontrer les premiers résultats du projet international ENCODE (*Encyclopedia of DNA Element*) lancé en 2003. De plus, les aspects épigéné-

tiques, héritables pour certains d'entre eux, ainsi que l'environnement, jouent également un rôle dans le devenir d'un organisme. Il est vrai que l'erreur des biologistes moléculaires de la première heure a été de confondre *codage* et *programme*. L'ADN porte bien un code : les séquences sont traduites en acides aminés par l'intermédiaire du code génétique. Mais il ne constitue pas un programme.

De la même manière, définir les virus uniquement par leur stade particulière (comme imposé par les clichés de microscopie électronique) ou par leur nature uniquement chimique (représentation issue des premières études de leur composition), en mettant de côté l'ensemble du cycle infectieux, qui passe par une étape cellulaire (pouvant aller jusqu'à l'intégration physique du patrimoine génétique viral dans celui de la cellule) au cours de laquelle des milliers d'interactions prennent place et qui se poursuit par un ensemble complexe d'autres interactions au niveau d'un organisme ou de toute une population (on parle alors d'écologie virale), procède d'une vision très réductionniste de ces entités biologiques. L'étude des génomes et de leur évolution a permis de préciser le rôle des virus non seulement dans les transferts génétiques horizontaux, et ce dans l'ensemble des trois règnes du vivant (eucaryotes, archées et bactéries) au cours de l'évolution, mais également dans la plasticité des génomes des organismes.

Une des caractéristiques fondamentales du vivant est d'être un processus dynamique en constante évolution, pas toujours prévisible. Bien sûr, toutes les précautions sont prises pour éviter la dissémination de ces nouveaux virus. Bien sûr, les modélisations mathématiques des voies cellulaires, voire d'une cellule entière dans un écosystème donné, se développent à grands pas pour tenter de prévoir les possibles dans ce monde de relations (y compris en développant de nouveaux ordinateurs basés sur le concept d'informatique inexacte, qui intègre un certain pourcentage d'erreurs dans le calcul des processeurs).

Comme pour toute technologie émergente, la capacité à produire des virus à façon par synthèse conduit à une multitude de questions. Qu'est-ce qui est souhaitable, acceptable ? Qui décidera ? Comment évaluer les risques inhérents à ces développements ?

Il est dès lors essentiel de structurer de manière durable, par une diversité de dispositifs, un dialogue entre toutes les parties prenantes afin d'évaluer les enjeux, les implications et les risques. La responsabilité des chercheurs, des pouvoirs publics et des citoyens est engagée.

C'est dans cette perspective d'une nécessaire structuration du dialogue entre sciences, technologies et société que l'Observatoire de la biologie de synthèse (OBS) a été créé, en janvier 2012, au sein du Conservatoire national des arts et métiers (CNAM).

### Encadré 3

De tailles généralement comprises entre 20 et 400 nm, les virus, sous leur forme particulière, sont constitués d'un acide nucléique support de l'information génétique virale (qui peut être ADN ou ARN – quelquefois ces deux types d'acide nucléique sont retrouvés dans la particule virale), protégé par une structure protéique spécifique au monde viral (appelée capsid). Tout en présentant des constituants biochimiques de base identiques, le monde des virus est extraordinairement hétérogène. Les particules virales présentent une multitude de tailles, de structures génomiques, de cycles réplicatifs, et elles sont présentes dans tous les biotopes. Contrairement à la grande majorité des bactéries, les virus sont des parasites obligatoires : ils ne se multiplient qu'au sein d'une cellule hôte. Ils ne présentent aucun métabolisme propre, l'énergie nécessaire à leur multiplication étant fournie par la cellule hôte.

L'OBS a pour mission de cartographier le paysage – français et international – (acteurs impliqués, recherches conduites, publications scientifiques...) de la biologie de synthèse et de suivre, en temps réel, les débats, les questionnements et les prises de positions suscités par l'émergence de ce domaine scientifique aux enjeux forts, encore marqués par l'incertitude.

La mise en place de cette plateforme d'information et d'échange répond au souci du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, mais aussi à celui des acteurs impliqués (académiques, industriels, associatifs...), de suivre l'évolution des sciences et des technologies émergentes afin de préparer, d'initier et de maintenir de manière durable un dialogue ouvert et équilibré avec toutes les composantes de la société.

Un site Internet (1) entièrement dédié à la biologie de synthèse, portail de convergence des connaissances et des questionnements, constitue le premier outil mis en place par l'OBS.

Cette première étape doit permettre, grâce à la circulation de l'information et à l'identification des acteurs et des lignes de force, de préparer la deuxième phase du processus (2), à savoir la mise en discussion de la biologie de synthèse dans le cadre d'un Forum qui sera initié en 2013.

(1) Site Internet de l'Observatoire de la biologie de synthèse : <http://biologie-synthese.cnam.fr>

(2) Ce processus s'inscrit dans le cadre des préconisations faites par l'Institut francilien recherche innovation et société (IFRIS) dans son étude « Biologie de synthèse, conditions d'une dialogue avec la société » (publiée en décembre 2011).

# Notre patrimoine génétique végétal est-il menacé par les biotechnologies ?

Les outils utilisés pour l'obtention de nouvelles variétés végétales sont nombreux et extrêmement variés. Ils ont aussi la particularité d'être plus ou moins bien perçus par la société. L'amélioration des plantes, même si elle reste fondamentalement le fruit du hasard, résulte de l'exercice de choix déterminés par les besoins des agriculteurs, des industriels ou des consommateurs finaux. Hasard, contraintes et exigences sont les maîtres-mots d'un dialogue qu'il convient d'instaurer entre tous les acteurs.

Par **Dominique PLANCHENAUT\***

---

## LES RESSOURCES GÉNÉTIQUES VÉGÉTALES DE LA FRANCE : UN PATRIMOINE NATIONAL

Si la naissance de l'agriculture se situe aux environs de 12 000 ans avant JC, c'est à la même époque que nous situons le début du processus de domestication des principales espèces végétales. Deux contraintes guident alors la transformation d'espèces végétales sauvages en espèces de plus en plus « domestiquées ».

---

\* Inspecteur général de la santé publique vétérinaire, membre du Conseil général de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Espaces ruraux (CGAAER).

La première de ces contraintes réside dans la nécessité d'obtenir un caractère différent de celui de la variété sauvage, et si possible aisé à repérer. Cette variabilité entre les individus est primordiale : des fruits plus gros, des graines plus nombreuses, une fleur de couleur différente et d'une plus grande précocité, une germination plus rapide. En d'autres termes, il ne peut y avoir de nouvelles variétés que s'il y a des caractères facilement repérables et/ou des outils qui permettent de les repérer. L'existence d'une variabilité et son maintien au fil des générations suivantes sont les composantes majeures d'une capacité d'amélioration génétique.

Mais pour pouvoir exercer un choix sur un caractère recherché, la deuxième contrainte est de pouvoir sélectionner et multiplier l'individu porteur. De



manière intuitive, la capacité de sélection est directement liée à la reproduction. Au cours de l'évolution, les plantes se reproduisant par autofécondation (autogames) avaient une sécurité quasi automatique de proliférer. En revanche, les plantes devant trouver dans leur voisinage une plante sœur pour pouvoir se multiplier se trouvaient défavorisées. Cependant, si les plantes autogames ont pu se développer rapidement dans des milieux stables, la chute de la variabilité concomitante au sein de l'espèce les rendait particulièrement vulnérables lors d'un changement affectant leur milieu. *A contrario*, les espèces allogames peuvent avoir plus de mal à se reproduire, mais la persistance d'une variabilité forte est la garantie d'une bonne adaptabilité. Le travail de l'homme va être de favoriser l'émergence des individus porteurs du caractère recherché en leur donnant des conditions favorables ou en les aidant à se reproduire s'ils ne peuvent le faire naturellement.

L'approche est alors relativement simple. À partir de ces deux exigences – la nécessité de préserver la variabilité (visible ou non) et celle de promouvoir la reproduction des individus porteurs du caractère recherché –, le sélectionneur va créer une plante non seulement porteuse de ces nécessités, mais également

à même de satisfaire les nouveaux besoins de l'homme.

À ce stade, deux autres points doivent être pris en considération.

a) Au cours des millénaires, les agriculteurs ont appris à conserver les semences des cultures qui leur semblaient les plus simples à transformer ou à stocker, les plus résistantes et/ou les plus savoureuses.

Plus de 7 000 espèces végétales ont été cultivées ou cueillies pour être consommées. Cependant, 30 espèces couvrent 95 % des besoins énergétiques humains et, parmi elles, quatre (le riz, le blé, le maïs et les pommes de terre) en assurent plus de 60 %.

S'il est indéniable que l'exploitation des espèces par l'homme est très réductrice, les exploitants (agriculteurs, jardiniers) ont parfaitement su garder la variabilité de celles-ci.

En France, plus de 7 800 variétés, toutes espèces confondues, étaient inscrites au Catalogue en 2004, avec près de 4 200 variétés destinées aux grandes cultures, plus de 2 200 variétés d'espèces potagères et plus de 1 400 variétés d'espèces fruitières et de vignes. Le nombre des variétés a été multiplié par treize en quarante ans, si l'on considère les 135 espèces aujourd'hui répertoriées au Catalogue.



© Jean-Claude N'Diaye/BIOSPHOTO

« La culture de tissus végétaux *in vitro* et les modifications génétiques au sens large, dont les prémices remontent au début du siècle dernier, ont été les deux premiers piliers, techniques et conceptuels, des biotechnologies végétales. », culture de jeunes pousses de blé transgénique *in vitro*.



Plus spécifiquement, dans le monde entier, le nombre des variétés de blé existantes avoisinerait les 25 000. En France, plus de 200 variétés de blé tendre sont cultivées sur un total disponible de plus de 350. Ces chiffres sont révélateurs d'un dynamisme important des divers acteurs : les sélectionneurs (qui ont su préserver la diversité), les agriculteurs (qui ont su préciser leurs besoins pour répondre aux demandes des industriels et des consommateurs).

b) Le deuxième point découle des définitions données dans la Convention sur la diversité biologique (CDB) de 1992. Celle-ci définit les ressources génétiques comme « le matériel génétique ayant une valeur effective ou potentielle », le matériel génétique étant lui-même défini comme « le matériel d'origine végétale, animale, microbienne (ou autre) contenant des unités fonctionnelles de l'hérédité ».

La définition des ressources génétiques est donc plus pointue que celle des ressources biologiques. Concrètement, pour ce qui concerne les végétaux, les ressources génétiques recouvrent les espèces (ou populations) sauvages, traditionnelles ou primaires, et les variétés standardisées.

Les ressources génétiques forment avec les écosystèmes et les espèces, les trois niveaux de la diversité biologique (appelée aussi biodiversité). Elles comprennent à la fois la diversité des gènes et des génomes, ces combinaisons originales qui constituent un organisme et en déterminent la capacité d'évolution et d'adaptation. En plus de cette information génétique, elles contiennent des éléments qui permettent à ladite ressource de s'exprimer de manière à satisfaire à une demande ou de répondre à un besoin. La ressource génétique est donc à la fois matérielle et immatérielle. Cette composante immatérielle est constituée du travail de l'homme au cours des siècles. Elle recouvre les techniques de culture, de traitement, de récolte, de conservation, de transformation industrielle ou de préparation culinaire. Cet ensemble de savoir-faire apportés par l'homme permet de considérer les ressources génétiques végétales nationales comme un véritable patrimoine national, qu'il faut gérer, protéger et valoriser.

#### L'INTÉGRATION DES DIVERS OUTILS DE LA SÉLECTION VÉGÉTALE

L'approche des outils servant à répondre aux besoins de la sélection variétale peut être abordée à travers deux périodes. La première, préscientifique, est très longue et va des débuts de l'agriculture jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle de notre ère. Sans avoir connaissance des modes de reproduction et des mécanismes génétiques en jeu, mais par une série de tâtonnements, d'essais et d'erreurs successifs, l'agriculteur, en choisissant et en isolant les plants intéressants, a pu mettre en place une

amélioration empirique des variétés utilisées. Cette sélection s'exerçait sur des critères essentiellement visibles (hauteur de la plante, précocité, largeur de l'épi, etc.), mais aussi sur des critères plus subtils (goût, critères de panification, etc.) relevant du savoir-faire propre à l'agriculteur. Certains facteurs recherchés, comme la résistance aux maladies, ne pouvaient être appréhendés qu'à la faveur d'une erreur ou de l'apparition d'un pathogène, qui révélait les individus résistants. Selon l'opportunité des « accidents », il pouvait y avoir création d'une nouvelle variabilité, sur laquelle une nouvelle sélection allait s'opérer par la suite. L'agriculteur progressait par défaut. Cette période préscientifique a assuré le maintien d'une importante variabilité et a présidé à la mise en place de nos variétés locales à partir desquelles s'est exercée notre sélection moderne.

La deuxième période, scientifique, quant à elle, se distingue de la précédente en cela qu'elle débute avec la compréhension de la reproduction et du système de reproduction des plantes, puis se poursuit avec l'introduction et l'acclimatation de plantes, comme, en France, le houblon, le mûrier, la canne à sucre, le riz, la tomate et la pomme de terre. Cependant, les différences immédiatement visibles restent, quoiqu'il en soit, le résultat de croisements entre les espèces.

Les avancées importantes réalisées qui reposent toujours sur la mise en évidence d'une variabilité, puis l'exercice d'un choix, n'auraient pas été possibles sans l'entrée en lice aux côtés des sciences agronomiques et de la biologie de la reproduction, des mathématiques, des statistiques et de l'informatique. La possibilité de travailler sur de grands échantillons a permis de nouvelles approches. Les choix ont pu être plus précis et cela a permis de détecter des croisements intraspécifiques.

Ainsi, entre les hybridations naturelles interspécifiques (qui sont les seules à pouvoir être constatées à travers les mutations apportant des modifications importantes au sein d'une espèce donnée) et les hybridations intraspécifiques réalisées par l'homme, il n'y a pas de rupture. Il n'y en a pas davantage aujourd'hui, lorsque les outils modernes permettent de réaliser des croisements interspécifiques.

La culture de tissus végétaux *in vitro* et les modifications génétiques au sens large, dont les prémices remontent au début du siècle dernier, ont été les deux premiers piliers, techniques et conceptuels, des biotechnologies végétales. Le premier utilise la multiplication végétative, qui est le propre de la quasi-totalité des végétaux. Le second intensifie et met en évidence les modifications du génome qui peuvent se produire naturellement. Leur application aux processus de sélection par croisements interspécifiques a permis l'obtention de nouvelles variétés. Leur utilisation dans les processus de mutagenèse, de transgénèse et de génie génétique introduit une nouvelle variabilité au sein des espèces et garantit les possibilités d'adaptation

et de sélection des diverses espèces dans les milieux en constante évolution. Le déchiffrement de plus en plus banalisé des génomes par séquençage et les nouvelles méthodes d'appréciation des phénotypes ouvrent le champ de la sélection génomique et de l'exploitation à haut débit de la diversité génétique des espèces.

La mise au point des principaux outils mis en jeu participe au développement des connaissances. Si la sélection, l'hybridation, la mutagenèse et même, dans une certaine mesure, la transgénèse reposent sur des processus naturels, ceux-ci se produisent soit à un rythme très lent, soit avec une probabilité très faible. Seules, leur accélération et leur amplification ne sont donc pas « naturelles ». Il convient donc de s'interroger non pas sur les outils eux-mêmes, mais sur l'utilisation qui en est faite. Cette réflexion est essentielle.

---

### LES ENJEUX ET LES PISTES ENVISAGEABLES POUR LES RELEVER

Pour nourrir le monde en 2050, la production alimentaire mondiale devra avoir augmenté de 70 % par rapport à aujourd'hui. Mais la société n'attend pas de l'agriculture qu'elle se borne à nourrir les hommes, elle lui demande également de préserver l'environnement, de maintenir la biodiversité, de préserver les ressources en eau, de produire une part de l'énergie et de fournir des aliments de qualité, voire « médicamenteux ». Ces demandes sont en lien avec des aspirations plus générales : le développement durable, le changement climatique, la préservation de la planète, le respect des générations futures, etc. Le challenge à relever est important. Mais l'amélioration variétale n'est pas la seule voie possible. Les techniques agronomiques apportent, elles aussi, des solutions, qui peuvent être transitoires et partielles, mais qui bien souvent nécessitent des semences adaptées. Une action au niveau des semences apparaît être un levier judicieux et pertinent pour apporter une partie des réponses aux défis à relever.

La société a développé à la fois des exigences en matière de qualité de vie et une peur vis-à-vis des nouveaux aliments consommés issus des biotechnologies (risques, à plus ou moins long terme, d'allergies, de tumeurs bénignes, voire de cancers). Ces deux constats nous placent dans une situation ambiguë. D'un côté, la société souhaite restreindre l'utilisation de certains outils biotechnologiques pour la production des produits alimentaires, tout en gardant des exigences fortes. De l'autre, les acteurs de la filière (chercheurs, obtenteurs, semenciers, agriculteurs) ne veulent pas être freinés dans l'atteinte de leurs objectifs, ni dans le choix des outils mis à leur disposition. Pour rompre cette incompréhension, un véritable cercle vertueux d'échanges doit s'établir entre la société et les acteurs des biotechnologies, avec l'État

comme arbitre. Compréhension et transparence sont alors les deux maîtres-mots.

L'homme a marqué de son empreinte quasiment toutes les espèces végétales qui sont utilisées dans l'agriculture et dans l'alimentation. Il faut également y ajouter les plantes qui participent à notre santé, à notre cadre de vie et à nos loisirs (plantes médicinales, plantes à parfum, plantes potagères, fleurs, gazon). Toutes les espèces végétales domestiques sont soumises à un processus d'amélioration et sont appelées à être « travaillées » au moyen de l'ensemble des outils de sélection disponibles. Il apparaît dès lors essentiel non seulement de savoir comment une nouvelle variété est produite, mais aussi et surtout pourquoi elle l'est. Cette connaissance passe par une gestion organisée des ressources génétiques végétales qui s'intègre dans une véritable stratégie nationale de développement agronomique répondant aux attentes de la société.

---

### UNE NOUVELLE RESPONSABILITÉ

Au cours des vingt prochaines années, de nouvelles variétés végétales arriveront sur le marché. Il est fort probable que nous aurons des tomates plus riches en carotènes, des céréales moins gourmandes en intrants agricoles, des maïs résistants à la sécheresse, des fraises plus sucrées ou des pommes résistantes aux principales maladies. Ce sont les orientations actuelles de notre société. Cependant, il reste utopique de croire qu'il serait possible de connaître les diverses variétés culturelles qui sont en cours de création, de réalisation, de sortie ou même, plus simplement, en projet. Faudra-t-il interdire les fleurs bleues lorsqu'elles sont naturellement blanches ou roses ? Faudra-t-il réguler les « alicaments » qui se situent au croisement de la nutrition et de la santé, alors que ces denrées promettent non seulement de nous nourrir, mais également de nous soigner ?

Les milieux scientifiques, techniques et économiques directement concernés ont sous-estimé les risques croissants liés aux interactions entre l'écologie et l'économie. Aujourd'hui, le danger d'une érosion biologique accélérée constitue pour les équilibres de la planète un handicap majeur reconnu. La Convention sur la diversité biologique (CDB) met l'accent sur des thèmes à la fois scientifiques, techniques, économiques et réglementaires, qui mêlent tout naturellement coopération fraternelle et compétition impitoyable. Dans le domaine agricole, et plus particulièrement dans celui des ressources phylogénétiques, elle joue un rôle stratégique.

La France y joue un rôle majeur, de par son histoire et sa situation géographique. Elle doit répondre aux engagements qu'elle a pris lors de la signature de la CDB. Elle doit adopter une nouvelle posture pour

que les termes de ressources génétiques, de patrimoine, de gènes, de combinaison de gènes, de réponse à des besoins, d'adaptation, d'évolution, etc. soient compris de tous. Des actions d'éducation sont en ce sens primordiales.

Un gène, dans ces multiples expressions, ou une combinaison de gènes permettent une adaptation à un milieu naturel donné et apportent une réponse à une demande humaine. Mais dans un milieu changeant et face à une demande évolutive, il n'y a pas de bonne combinaison, ni de bonne expression d'un gène. Il y a un choix compris de tous (grâce à des actions de formation) à un instant donné.

Mais comment conserver ce qui ne s'exprime pas ? Comment conserver une résistance à une maladie si celle-ci n'est pas encore connue ? La conservation devient alors une stratégie qui trouve un juste équilibre entre ce qu'il faut conserver et les moyens à mettre en œuvre pour ce faire. Un effort de dialogue s'impose dans les divers domaines de la recherche, de l'enseignement, de l'agriculture, de l'industrie, de l'environnement, de la santé, de la coopération, etc. L'objectif, c'est l'émergence sur le terrain, et pas seulement dans les organigrammes, d'un réseau qui puisse aider ses membres à réfléchir et à avancer ensemble. Ce réseau doit devenir crédible aux yeux des autorités, des médias et de l'opinion publique, ainsi qu'à l'étranger, en rassemblant les acteurs capables de participer aux projets internationaux.

L'absence, en France, d'une politique nationale pour la gestion et la conservation des ressources génétiques

constitue un handicap pour la participation des Français à l'élaboration d'une véritable stratégie mondiale en la matière.

Il y a moins d'un siècle, la vitesse des trains faisait peur. Depuis, le TGV est devenu une fierté nationale. Aujourd'hui, la génétique fait peur. Mais plus que les gènes ou les outils utilisés, c'est l'idée que les hommes se font des ressources génétiques qui pose problème. Il y a un quart de siècle, les gènes étaient vus comme des éléments stables détenteurs de notre hérédité. Ils sont devenus des éléments que l'on transporte et que l'on transforme, qui témoignent et révèlent et, enfin, qui s'adaptent et assurent l'avenir. Il n'y a pas eu changement, mais révolution dans la perception de nos ressources génétiques. La société réclame un accompagnement dans les transformations qui peuvent encore se produire en matière de ressources génétiques. À l'exercice des responsabilités se substitue le temps des exigences sociétales.

Il est important que la France se dote d'un observatoire de la diversité des ressources génétiques. Il doit permettre de répondre aux principales contraintes inhérentes à la gestion des ressources génétiques animales, végétales et microbiennes (1).

(1) D'après *Les biotechnologies et les nouvelles variétés végétales* – Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt/CGAAER – Dominique Planchenault, coordonnateur du groupe de travail BioPaGe/Rapport n°10157, juin 2012.

# Les contours d'une bioéconomie soutenable

ENJEUX ÉCONOMIQUES,  
STRATÉGIQUES ET NOUVELLES  
FRONTIÈRES SOCIÉTALES

Les matériaux et processus dits « biosourcés » suscitent un énorme intérêt au plan mondial, tant chez les acteurs privés que publics. En effet, ces matériaux, théoriquement renouvelables, sont susceptibles de remplacer des ressources épuisables ou confiscables, tandis que les processus pourraient être moins nocifs que leurs prédécesseurs conventionnels pour la santé et l'environnement, que ce soit dans l'industrie ou l'agriculture.

Certes, mais se précipiter dans la bioéconomie (c'est-à-dire dans l'économie du vivant) en ayant cette seule vision réductrice et en conservant les raisonnements de l'économie du minéral, nous exposerait non seulement à de rapides déconvenues, mais encore à des dommages supplémentaires sérieux. Il s'agit donc non seulement de science, mais aussi de culture.

Par **Dominique DRON\***

« **L**oin d'avoir échappé à la pesanteur, nous sommes toujours soumis aux lois écologiques qui régissent toute forme de vie. Selon la moins révoicable de ces lois, une espèce ne peut occuper une niche écologique et s'emparer de toutes ses ressources : un certain partage est nécessaire. Toute espèce qui ignore cette loi finit par détruire sa communauté pour nourrir sa propre expansion », Janine Benyus, *Biomimétisme*, 1998.

« La preuve que les biens naturels sont inépuisables, c'est que nous pouvons les obtenir gratuitement », Jean-Baptiste Say.

\* Mission Financement de la transition écologique. Précédemment Commissaire générale et Déléguée interministérielle au Développement durable.

## LA BIOÉCONOMIE, UNE STRATÉGIE ANTI-CRISES ?

Le 13 février 2012, la Commission européenne publiait une stratégie intitulée « Innover pour une croissance soutenable : une bioéconomie pour l'Europe ». Cette réflexion se fondait sur la finitude des ressources terrestres face aux plus de 9 milliards d'êtres humains attendus pour 2050, alors que la population actuelle, qui est de 7 milliards d'habitants, laisse déjà se profiler des impasses redoutables : mise à mal des régulations planétaires fondamentales, telles que le climat et les écosystèmes ; tensions (dans certains cas à l'échéance de quelques années seulement) sur des ressources minérales indispensables aux nou-



velles technologies ; perspectives proches de manque d'eau pour deux, puis trois milliards de Terriens (en particulier autour du bassin méditerranéen, dans le sud des Etats-Unis et sur la ceinture tropicale asiatique) ; destructions rapides de sols fertiles et de leur source première que sont les zones humides et les forêts ; disparition des espèces vivantes par surexploitation ; pollution et destruction des habitats naturels... Malgré les progrès technologiques et en dépit des difficultés économiques récentes, les consommations et pollutions anthropiques se sont amplifiées de façon accélérée. Il reste utile de rappeler, par exemple, à l'instar de l'OCDE et de la FAO, que les pollutions azotées mondiales ont crû de 30 % ces trente dernières années, que les trois quarts des espèces pêchées sont en voie d'extinction ou en limite d'exploitabilité, et que, depuis 1970, les émissions de gaz à effet de serre ont augmenté de 80 %, alors que dans le même temps l'intensité énergétique de la croissance diminuait de 30 %.

Le tableau est connu, les processus sont observés et mesurés. La pression globale sur l'espèce humaine est réelle (1). Pour répondre à la menace émanant des rejets de CO<sub>2</sub>, des déchets, des polluants non recyclables et de l'épuisement des ressources minérales, la matière vivante apparaît comme un recours : élaborée à partir des substances les plus répandues, *a priori* renouvelable, censée être recyclable et non génératrice de rejets toxiques, capable de remplacer des composés organiques et minéraux épuisables, soulageant des dépendances géopolitiques accentuées, d'une diversité inouïe de structures et de propriétés, la matière organique et ses processus naturels de fabrication offrent toutes les caractéristiques d'un alambic ayant bénéficié de millions d'années de perfectionnements, d'adaptation, de spécialisation et de... durée.

Il s'agit pour la Commission européenne d'assurer la sécurité alimentaire européenne, de gérer durablement les ressources renouvelables ou non, de réduire la dépendance de l'Union vis-à-vis des matières non renouvelables, de lutter contre le changement climatique et de s'y adapter, de créer des emplois et de préserver la compétitivité européenne. En commençant, bien sûr, par le remplacement des hydrocarbures – charbon, pétrole et gaz – par des produits dont l'origine planctonique ou végétale rend leurs chaînes aromatiques et aliphatiques proches de celles du vivant. La capacité des plantes à repousser fait des végétaux, au regard du protocole de Kyoto, une source d'énergie conventionnellement neutre du point de vue climatique. Certains ont déjà eu l'occasion de discuter ce point, qui, s'il était avéré, rendraient neutres les incendies de forêts, alors que ceux-ci sont responsables d'une partie des 18 à 20% des émissions mondiales de gaz à effet de serre liées aux activités agricoles et forestières (2). La Commission européenne entend introduire le recours aux matières organiques rudérales, terrestres et marines, aussi bien pour l'énergie, la

chimie et les produits industriels, que pour la nourriture animale et humaine. Elle estime qu'un euro engagé aujourd'hui dans cette direction lèverait 10 euros de valeur ajoutée en 2025. Les marchés, annoncés à brève échéance, sont colossaux.

Les liens de la bioéconomie sont étroits avec la politique agricole commune, la politique de cohésion et la politique marine de l'Union européenne, mais aussi avec sa Stratégie 2020 et son programme de recherche Horizon 2020, ainsi qu'avec la capacité de l'Union européenne à tenir son rang dans le monde en matière d'innovation et d'activités. Le plan de la Commission européenne en matière de bioéconomie comporte trois volets : a) recherche et innovation, pour lesquelles les fonds publics et privés sont sollicités, b) développement des marchés et de filières de production adaptées à partir d'une « intensification soutenable » de la production agricole et forestière et d'un recyclage plus systématique des déchets organiques et, enfin, c) soutien politique et réglementaire (on pense notamment au rôle structurant que jouent la réglementation et les marchés publics pour tout développement techno-économique) et facilitation des regroupements d'acteurs.

Plusieurs milliards sont proposés, dans le cadre d'Horizon 2020, pour soutenir ces développements. Les secteurs ciblés comportent toutes les activités à base biologique directe (agriculture, pêche, foresterie), ainsi que la papeterie, la chimie, l'alimentation, les biotechnologies et l'énergie. Non seulement l'Europe, mais aussi les Etats-Unis, la Chine, le Brésil, l'Afrique du Sud, la Corée du Sud..., se sont engouffrés dans l'utilisation accrue de la matière organique à des fins civiles ou militaires (en particulier les « carburants aériens »).

## LE MEILLEUR, OU LE PIRE ?

Cette attention soudain généralisée tournée vers la matière vivante porte, en elle, le meilleur comme le pire. Le meilleur, au sens où mieux vaut, bien sûr, se tourner vers des procédés moins destructeurs, moins polluants, et, pour beaucoup d'entre nous, découvrir l'ingéniosité infinie des fonctionnements et des régulations des espèces et des écosystèmes affinés par des milliers d'années d'essais-erreurs. Le pire, au sens où la renouvelabilité, sans que les conditions du ménage-ment qui la rendent possible soient réunies, n'est que

(1) L'OCDE parle de "global survival strategy" dans son *Environmental Outlook 2012*. A lire également : *Effondrement : comment les civilisations choisissent de survivre ou de disparaître*, de Jared Diamond, 2006.

(2) RABL (A.), BENOIST (A.), DRON (D.), PEUPORTIER (B.), SPADARO (J.) & ZOUGHAIB (A.), *How to account for CO<sub>2</sub> emissions from biomass in an LCA*, Int J LCA 12 (5) 281, juin 2007.

théorique, et où considérer « la biomasse » comme un gisement inerte à exploiter en se livrant à nouveau à un pillage aveugle ne conduirait qu'à aggraver des dégâts que l'on cherche à atténuer.

En effet, qui dit « bio » ne dit pas forcément soutenable. Ainsi, au pire, les cultures conventionnelles de plantes-carburants accélèrent l'appauvrissement des sols et la disparition des espèces vivantes (comme lorsque l'extension du palmier à huile est source de déforestation en Indonésie) et, au mieux, prolongent les pratiques culturales érosives et polluantes classiques, sans se soustraire non plus au risque d'épuisement des phosphates minéraux ni aux tensions sur l'eau disponible. Doubler ou tripler les usages industriels de la matière organique dans le monde ne peut s'envisager de façon raisonnable sans systématiser une méthode d'obtention qui préserve et renouvelle les sols, et n'excède pas les ressources en eau véritablement disponibles. Cela d'autant plus que, pour diverses raisons, le rythme d'élévation des rendements agricoles, en moyennes mondiales glissantes sur 10 ans, ne cesse de ralentir, passant de 3,5 % en 1971 à 1,3 % en 2007, pendant que le taux de croissance de la population glisse seulement de 2 % à 1,3 %, entre 1994 et 1999. Une étude de la FAO de 2010 (étude réalisée sur la période 1994-1999) montre qu'en Chine, au Vietnam, en Thaïlande, en Inde, en Indonésie, la montée des températures minimales journalières a déjà réduit les rendements agricoles de 10 à 20 % durant le dernier quart du XX<sup>e</sup> siècle.

Il serait trop long d'aborder ici les vraies et les fausses promesses des biotechnologies végétales en la matière, qui exigent de mettre en regard non seulement les conditions socio-économiques et les techniques d'obtention des produits, mais également les stratégies des différents acteurs et les ordres de grandeur en cause entre les approches agronomiques, d'une part, et les gains publiés et les questions soulevées, d'autre part. En tout état de cause, nulle issue n'est à attendre de la bioéconomie, qui repose sur le vivant, sans une prise en compte des conditions nécessaires à ce dernier pour se renouveler. Cet apparent truisme n'est pas aussi répandu dans les esprits qu'il serait logique de le penser.

Enfin, qu'il s'agisse de bioéconomie ou juste de l'augmentation des besoins d'une humanité en croissance se voulant, en moyenne, de plus en plus mobile et de plus en plus carnivore, l'intérêt des terres cultivables, des forêts (source de régulations et de productions diverses) ou simplement des écosystèmes encore capables d'assurer ce renouvellement du vivant, à commencer par les habitats des pollinisateurs indispensables à toutes les plantes à fleurs, cultivées ou non, n'a pas échappé aux entreprises, ni aux Etats : ainsi, entre 2006 et 2009, ce sont de 15 à 20 millions d'hectares agricoles que les pays pauvres ont cédés à des acteurs publics ou privés originaires de pays tiers. Le rythme de ces cessions s'est intensifié depuis, et

elles se sont généralisées à l'ensemble des pays du monde qui acceptent de louer ou de vendre leurs terres, ce qui se reflète dans l'évolution des prix des terrains : ainsi, en France, la valeur de l'hectare de pré ou de terre libre a grimpé de 42 % depuis 1997, et celle de l'hectare de terre déjà loué de 25 %. Dans le monde, selon la Fédération Nationale des SAFER (société d'aménagement foncier et d'établissement rural), ce serait quelque 71 milliards d'hectares (correspondant à 1 200 transactions) qui, depuis 2000, auraient changé de mains.

## MIMER LA NATURE POUR DURER

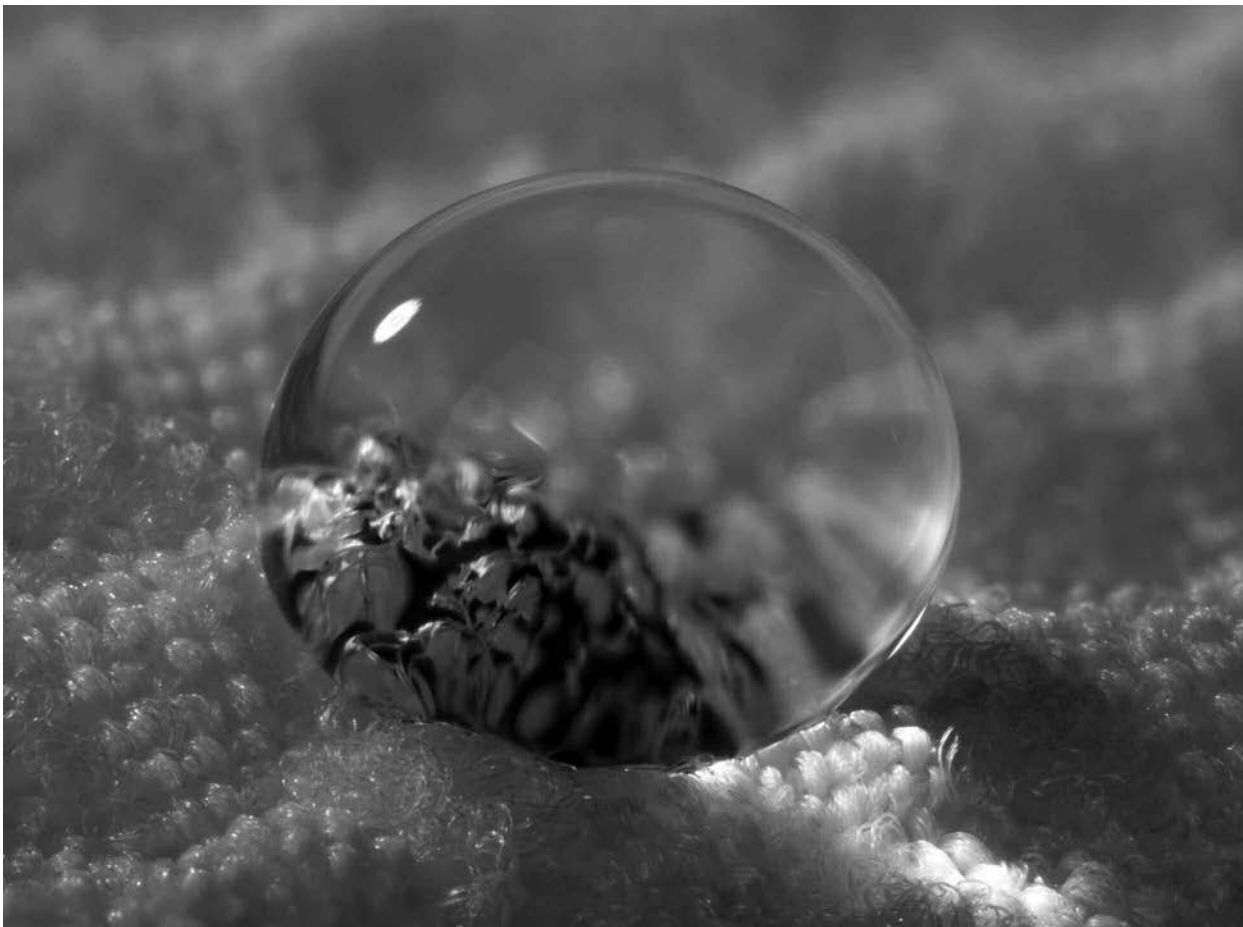
Non directement visée par la Commission européenne, et néanmoins prometteuse, l'approche biomimétique ou éco-mimétique consiste à s'inspirer des processus et matériaux naturels pour en reproduire le plus possible les caractéristiques conjointes de performance et de soutenabilité (3).

En quelques exemples, le biomimétisme, aujourd'hui, c'est déjà :

- fabriquer du verre en tirant parti du processus de synthèse de fibres de silice mis au point par les éponges des fonds marins ;
- améliorer la régulation thermique des bâtiments en s'inspirant du système de ventilation des termitières ;
- développer des revêtements autonettoyants à partir de l'étude de la microstructure des feuilles de lotus ;
- concevoir des structures légères et durables en « copiant » certains réseaux tridimensionnels naturels ;
- constituer, à l'échelle du bâtiment ou de l'îlot, des systèmes d'échange circulaire de matière et d'énergie, où les « rejets » des uns servent de « matière première » à d'autres, en s'appuyant sur les modes d'organisation des écosystèmes.

Cela pourrait aussi être de savoir fabriquer, à pression et à température ambiantes, à partir de substances courantes et sans rejets toxiques l'équivalent du fil d'araignée, qui est composé d'une seule macromolécule géante aux propriétés de résistance et d'élasticité bien plus étendues que celles des matériaux connus fabriqués à grand renfort d'énergie. Cela pourrait être aussi de savoir élaborer, plutôt que des céramiques exigeant des acides agressifs et de hautes températures, des matériaux d'une résistance équivalente en s'inspirant de la structure des coquilles d'ormeaux décrite par Janine Benyus. Le principe directeur, capable de renouveler fortement l'innovation en matière de procédés, en serait non plus « de combien puis-je améliorer la performance ou la sobriété de ce procédé industriel existant ? », mais « de combien, en termes de

(3) Janine BENYUS, *Biomimétisme, quand la nature inspire des innovations durables*, 1998.



© Pascal Goetgheluck/BIOSPOTO

« *Le biomimétisme, aujourd'hui, c'est déjà... développer des revêtements autonettoyants à partir de l'étude de la microstructure des feuilles de lotus* », tissus hydrophobe inspiré de la feuille de lotus.

soutenabilité, suffit-il de dégrader le processus naturel parfaitement soutenable qui conduit aux caractéristiques souhaitées pour en faire un système industrialisable ? »

En matière agricole, l'écomimétisme consiste également à partir de la capacité d'un écosystème donné à produire énormément de matière organique tous les ans sans intrants, et à se poser la question non pas de ce qu'il faut apporter à un terrain débarrassé de tout pour y faire pousser quelque chose, mais de ce qu'il suffit de déplacer, ou de modifier, dans les fonctionnements de l'écosystème observé, pour obtenir une quantité suffisante de cultures utiles. C'est ainsi que plusieurs universités (notamment américaines) ont travaillé depuis les années 1980. Avec beaucoup de retard sur le plan académique, et ce malgré l'existence de quelques chercheurs et groupes de praticiens depuis longtemps passionnés, la France s'intéresse, à nouveau, aux successions et aux associations de plantes capables de renouveler les sols et de réduire les dommages des ravageurs, ainsi qu'aux interactions encore mésestimées entre les arbres et les cultures (4). Les rendements obtenus sont intéressants, parfois

supérieurs à l'hectare par rapport à ceux des pratiques conventionnelles, notamment par l'association de cultures. Bien entendu, la mécanisation doit être adaptée, la technicité et les connaissances exigées sont plus pointues et plus diverses, et le travail humain est plus important à l'hectare, mais pas à la journée. Mais l'humanité manque-t-elle vraiment de bras et de compétences ?

#### LA FRANCE, À LA FOIS SUIVEUSE ET PIONNIÈRE

La France, qui est un pays d'agriculteurs et d'ingénieurs, a d'abord regardé avec intérêt et méfiance, à la faveur des chocs pétroliers, puis dans les années 1990, les perspectives offertes par les énergies à base végéta-

(4) Voir les travaux de l'Association Française d'Agroforesterie et les résultats du programme européen SAFE (*Silvoarable Agroforestry for Europe*), RDT Info n°43, novembre 2004, pp. 36-39, coordonnés par l'INRA. Des travaux qui étonnamment n'ont été redécouverts qu'en 2012, mais qui n'ont pas eu d'effets apparents sur les négociations PAC.



© Martin Jehnichen/LAIF-REA

« Le biomimétisme pourrait aussi être de savoir fabriquer, à pression et à température ambiantes, à partir de substances courantes et sans rejets toxiques l'équivalent du fil d'araignée, qui est composé d'une seule macromolécule géante aux propriétés de résistance et d'élasticité bien plus étendues que celles des matériaux connus fabriqués à grand renfort d'énergie. », production de fil d'araignée synthétique, Faculté d'ingénierie et des sciences de Bayreuth (Allemagne), novembre 2009.

le, déchets ou matière première : « biomasse » des réseaux de chaleur et des poêles à bois, agrocarburants de première génération, combustibles industriels de substitution. Sans refaire l'histoire, observons que les agrocarburants ont été contestés sur la base de leur concurrence surfacique avec les cultures alimentaires, et des analyses de leurs cycles de vie, dont les résultats varient beaucoup selon le périmètre et le type des cultures analysées (5).

Les projets industriels de carburants de deuxième génération (utilisant des cultures ou des ressources lignocellulosiques non alimentaires) ont été très présents dans les premiers choix des Investissements d'Avenir ainsi que dans les programmes de recherche d'institutions, comme l'IFPEN, l'INRA ou le CEA. Les molécules tirées des cultures algales y sont aussi très présentes, ainsi que les biotechnologies.

Comme Commissaire générale au Développement durable, j'ai fait établir, en 2011, sous l'égide du Commissariat, un panorama du biomimétisme en France (6), lequel a été suivi le 10 décembre 2012, d'un colloque sur les recherches bio-inspirées qui a réuni chercheurs, praticiens, sociologues et philo-

sophes. Cela montre que, si la France possède quelques groupes fertiles de chercheurs sur ces sujets (7), les interfaces interdisciplinaires qu'ils exigent restent de fait mésestimées par les institutions de la recherche, alors que l'Allemagne investit annuellement plusieurs millions d'euros publics depuis dix ans et dispose d'une feuille de route complète sur ces sujets, que la Chine s'en dote également, que les États-Unis et le Royaume-Uni s'y sont lancés depuis longtemps... Ignorer ou minorer plus longtemps ces champs d'investigation serait plus que dommageable.

(5) BENOIST (A.), DRON (D.) & ZOUGHAIB (A.), "Origins of the debate on the life-cycle greenhouse gas emissions and energy consumption of first generation - A sensitivity analysis approach", *Biomass and Bioenergy*, février 2012. À titre d'exemple, la Beauce a perdu plus du tiers de sa matière organique en quarante ans.

(6) Hermine DURAND, *Etude sur la contribution du biomimétisme à la transition vers une économie verte en France : état des lieux, potentiels, leviers*, 12 février 2012.

(7) À paraître, les actes du colloque du 10 décembre 2012, *Recherches bio-inspirées, une opportunité pour la transition écologique ?*, CGDD/MNHN.

Trois exemples remarquables de biomimétisme ayant donné lieu à dépôts de brevets montrent ce que peuvent réussir des laboratoires français n'ayant pas craint l'interdisciplinarité, ni parfois la marginalisation. L'institut Hubert Curien, dirigé par Yvon Le Maho, a découvert (à partir de l'observation éthologique des manchots de Terre Adélie) des peptides permettant à ces oiseaux marins de conserver dans leur estomac, à la température corporelle, le poisson frais pendant une dizaine de jours : des molécules qui pourraient révolutionner la chaîne du froid. À l'Université Montpellier 2, le laboratoire de Claude Grison a montré que les molécules organiques permettant à des plantes de stocker abondamment des métaux toxiques (arsenic, cuivre, zinc...) présents dans des terrains pollués s'avéraient également des catalyseurs de réactions inédites, voire des molécules anticancéreuses. Au laboratoire de Vincent Artero (CEA), les hydrogénases Fe-Ni des processus de photosynthèse se sont révélées être d'aussi bons catalyseurs des transformations de l'hydrogène ( $H^+/H_2$ ) que le platine, un métal cher et épuisable (8). Malheureusement, pour des raisons semble-t-il culturelles, ces sujets d'interface entre éco-

logie, biologie et physico-chimie n'intéressent que peu, dans l'ensemble, les institutions françaises.

### LES GRANDS OUBLIÉS DE LA BIOÉCONOMIE : LES ÉCOSYSTÈMES !

Retranchés dans leurs univers urbains, les hommes oublient volontiers leur dépendance vis-à-vis des écosystèmes et des services que ceux-ci leur rendent (9). À titre d'exemple, le service économique du Commissariat général au Développement durable a réévalué en 2010-2012 l'ensemble des fonctions assurées par les zones humides, que le drainage, les mises en culture et l'urbanisation réduisent rapidement : protection anti-inondations, stockage important de carbone, épuration des eaux, alimentation des

(8) *Ibidem.*

(9) *Biodiversité, services compris*, Conseil scientifique du patrimoine naturel et de la biodiversité, 2012.



© BIOSPHOTO-BJORN RORSLETT-SCIENCE PHOTO LIBRARY

« À l'Université Montpellier 2, le laboratoire de Claude Grison a montré que les molécules organiques permettant à des plantes de stocker abondamment des métaux toxiques (arsenic, cuivre, zinc...) présents dans des terrains pollués s'avéraient également des catalyseurs de réactions inédites, voire des molécules anticancéreuses. », *Nocca caerulea*, plante « hyper accumulatrice » de métaux lourds.

nappes phréatiques, entretien d'espèces pêchables et chassables, ressources génétiques... La méthode actualisée reconnue par l'OCDE les estime à entre 2 400 et 4 400 euros par hectare et par an (10) (les tourbières du Cézallier pouvant dépasser 22 000 euros par hectare, selon l'Agence de l'Eau Loire-Bretagne).

Quelles que soient les promesses des processus tirés du vivant, les ressources de ce dernier ne sont pas inépuisables, contrairement à une perception encore trop répandue. Parmi d'autres, les exemples de la pêche et des sols rendus phytotoxiques ou stériles montrent que l'humanité sait très bien épuiser des ressources *a priori* renouvelables ! La demande d'eau douce devrait, quant à elle, augmenter de 55 % entre 2012 et 2050 (OCDE, 2012) pour pouvoir répondre aux besoins croissants des industries manufacturières, de la production d'électricité thermique et des ménages, et les quantités d'eau consacrées à l'agriculture devraient croître de 25 à 50 % à l'horizon 2050 pour pouvoir nourrir une population toujours plus nombreuse menaçant très sérieusement non seulement l'équilibre des aquifères, mais aussi les écosystèmes correspondants et les autres régulations et ressources qu'ils représentent.

Avec 9 à 10 milliards d'habitants d'ici à moins de quarante ans, la sobriété des processus, même « biosourcés », et le ménagement des écosystèmes restent donc des exigences générales et vitales. Jusqu'ici, curieusement, l'entretien des conditions du vivant – ou, pour le dire plus techniquement, la maintenance des services écosystémiques (sols, eau, pollinisations, renouvellement des chaînes trophiques...) – n'est pas encore apparu comme un volet à part entière de la *bioéconomie* : tout ne se fera pourtant pas en cuves fermées...

En outre, se reposer davantage sur des ressources biologiques, en dehors de ce qui peut se pratiquer en réacteurs avec des microorganismes, cela demande d'articuler un schéma industriel classique, où sont recherchées permanence et standardisation, avec des sources de production qui dépendent des « éco-

logiques », par exemple des saisons, des variations climatiques et de l'état des écosystèmes avoisinants.

Dans un univers où la ressource n'était pas limitante, l'aval pouvait exiger de l'amont qu'il se plie à sa propre standardisation et passe par pertes et profits variations et dégâts éventuels. Dans le monde dans lequel nous sommes entrés, nous pourrions bien être contraints d'inverser ce raisonnement en faisant preuve de pragmatisme.

Enfin, la bioéconomie intensifie les intrusions dans les fonctionnements des êtres vivants, notamment dans ceux du corps et du cerveau humain, parfois en suivant des logiques dangereusement réductionnistes, la tentation de l'action conduisant parfois à négliger les complexités réelles (11).

C'est dire que la société doit aussi avoir son mot à dire sur l'expansion et les usages effectifs des technologies qui en émergent, au-delà du fait qu'une économie fondée sur l'exploitation du vivant doit d'abord se soucier d'en entretenir les conditions de ... vie !

Ainsi, la bioéconomie constitue non seulement un beau défi à relever pour les scientifiques, les ingénieurs et les économistes, mais aussi une véritable révolution culturelle.

(10) Quelques parutions du Commissariat général au Développement durable (SEEIDD/ERNR) :

- *Évaluation économique des services rendus par les zones humides - Enseignements méthodologiques de monétarisation* (Études et Documents, 2011).
- *Les méthodes et les valeurs de référence pour la valorisation des services rendus par les zones humides* (Le Point Sur, 2011).
- *Évaluation économique des services rendus par les zones humides - Complémentarité des méthodes de monétarisation* (Études et Documents, 2011).
- *Actes du séminaire « Monétarisation des biens et services environnementaux »* (Études et Documents, 2011).
- *Spatialisation des valeurs monétaires des services rendus par les forêts en France* (Études et Documents, 2011).
- *Évaluation des fonctions écologiques des milieux en France* (Études et Documents, 2010).

(11) À lire absolument : *La réforme du vrai*, de Gérard NISSIM AMZALLAG, Editions de la Fondation pour le Progrès de l'Homme, 2010.

# Les usages non alimentaires de la biomasse

Rapport conjoint du Conseil général de l'Alimentation, de l'Agriculture et des Espaces ruraux (CGAAER), du Conseil général de l'Environnement et du Développement durable (CGEDD) et du Conseil général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies (CGEIET) (Septembre 2012).

Par **Christophe ATTALI\***

**A** côté de son exploitation pour la satisfaction des besoins alimentaires de l'humanité, la biomasse donne lieu à des usages non alimentaires susceptibles d'absorber une fraction croissante des ressources disponibles et d'orienter, en conséquence, les choix d'affectation des sols (déforestation, nouvelles cultures...).

Diverses filières se sont ainsi récemment constituées dans les domaines de l'énergie (production d'électricité et de chaleur, biocarburants), des nouveaux matériaux (fibres) ou encore de la chimie (chimie dite biosourcée).

Des incitations publiques ont été mises en place pour certaines de ces filières (énergies renouvelables) dont les bilans économiques et environnementaux sont discutables, alors même que se renforcent des contraintes nouvelles liées aux objectifs d'efficacité énergétique ou d'atténuation du changement climatique (*via* la transition vers une économie décarbonée).

Il est indispensable que des régulations efficaces accompagnent le développement de ces filières.

À défaut, de graves déséquilibres peuvent apparaître dans l'utilisation des terres et des ressources agricoles et sylvicoles, au détriment des exigences de durabilité (renouvellement des peuplements forestiers ; pré-

servation de la qualité des sols, des ressources hydriques, de la biodiversité ; réduction des émissions de gaz à effet de serre...). Des risques d'éviction de certaines activités de transformation peuvent aussi apparaître, avec leurs effets négatifs sur la compétitivité et l'emploi.

À l'inverse, des stratégies équilibrées combinant innovations technologiques et respect des contraintes d'exploitation durable des ressources primaires peuvent favoriser la revitalisation des territoires, grâce notamment à de nouvelles formes d'organisation agro-industrielle (les bio-raffineries, par exemple) optimisant la valeur créée par les activités agricoles et sylvicoles en amont, tout en y incluant la valeur des services éco-systémiques auxquels ces nouvelles formes d'organisation contribuent.

Ce rapport, établi à la demande des décideurs publics, mais élaboré en concertation avec toutes les professions concernées, constitue une contribution à l'effort collectif de réorientation de l'économie vers un développement plus durable : les nouveaux usages de la biomasse, dans toute leur diversité, contribuent, dès à présent, à faire émerger la bioéconomie.

\* Ingénieur général des Mines en fonction au CGEIET.

La synthèse de ce rapport rédigée par M. Christophe Attali, ingénieur général des Mines en fonction au CGEIET, est disponible sur le site des Annales des Mines à l'adresse suivante :

[http://www.annales.org/ri/2013/ri\\_fevrier\\_2013/Synthese-rapport-usages-biomasse.pdf](http://www.annales.org/ri/2013/ri_fevrier_2013/Synthese-rapport-usages-biomasse.pdf)

Le rapport public (composé de deux tomes) est, quant à lui, consultable en ligne sur le site Internet du Conseil général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies (CGEIET) aux adresses suivantes :

– Tome 1 :

[http://www.cgeiet.economie.gouv.fr/Rapports/2012\\_12\\_07\\_RAPPORT\\_def\\_USAGES\\_NON\\_ALIMENTAIRES\\_BIOMASSE\\_TOME\\_1\\_2012%2012%2006.pdf](http://www.cgeiet.economie.gouv.fr/Rapports/2012_12_07_RAPPORT_def_USAGES_NON_ALIMENTAIRES_BIOMASSE_TOME_1_2012%2012%2006.pdf)

– Tome 2 (Les annexes) :

[http://www.cgeiet.economie.gouv.fr/Rapports/2012\\_12\\_07\\_RAPPORT\\_def\\_USAGES\\_NON\\_ALIMENTAIRES\\_BIOMASSE\\_TOME\\_2\\_2012%2012%2006.pdf](http://www.cgeiet.economie.gouv.fr/Rapports/2012_12_07_RAPPORT_def_USAGES_NON_ALIMENTAIRES_BIOMASSE_TOME_2_2012%2012%2006.pdf)



# Les enjeux de la normalisation dans la transition vers la bioéconomie

La question de la disponibilité et de l'interopérabilité des données numérisées constitue un enjeu majeur pour l'innovation, la sûreté et la sécurité des applications qui sont et seront développées dans le cadre de la bioéconomie.

Un nécessaire travail de normalisation à l'échelle internationale dans lequel s'inscrira la création au sein de l'ISO (*International Organization for Standardization*) d'un comité technique dédié aux biotechnologies.

Par **Françoise ROURE\***

L'utilisation de produits bio-sourcés dans des chaînes de valeur mondialisées requiert d'ores et déjà, à l'ère de la bioinformatique et de la nano-informatique, des normes de mise en forme des données afin de permettre une interaction entre les différents acteurs tout au long de ces chaînes.

Pour mémoire, une chaîne d'activité mondialisée, qui se traduit par la répartition de la production de la valeur entre les différents segments de cette chaîne, est définie par Eurostat dans son enquête sur les *Global Value Chains* (GVC), comme *recouvrant la gamme complète des fonctions et tâches qui sont nécessaires pour*

*fournir un bien ou un service, depuis sa conception jusqu'à sa livraison au consommateur final, en passant par les différentes phases de sa production.*

Dans la transition vers la bioéconomie, un segment-clé de la chaîne de valeur consiste à procéder au séquençage de l'ADN d'un organisme à partir d'un code informationnel donné issu des phases de conception, de *design* et d'expérimentation nécessaires avant le passage à la production industrielle (*scale up*), lequel constitue un défi en soi.

La question de la disponibilité et de l'interopérabilité des données numérisées constitue un enjeu majeur pour l'innovation, la sûreté et la sécurité des applications qui sont et seront développées dans le cadre de la bioéconomie.

L'expérience passée des biotechnologies et, dans une moindre mesure, des matériaux à l'échelle nanomé-

\* Contrôleur général Économique et Financier, Présidente de la section Technologies et Société au Conseil général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies (CGEJET) – Ministère de l'Économie et des Finances et ministère du Redressement productif.

trique et des nano-procédés de fabrication, a conduit à une course aux brevets, avec d'inévitables recouvrements, et à une situation qui est considérée par les experts en propriété intellectuelle, comme un véritable maquis de brevets où l'insécurité juridique règne, mais où surtout l'innovation ouverte est entravée au détriment des bénéfices attendus et, en particulier, du retour sur investissement des recherches publiques.

---

#### QUELLE NORMALISATION INTERNATIONALE POUR SOUTENIR LA TRANSITION VERS LA BIOÉCONOMIE ?

La stratégie nationale de recherche et d'innovation publiée en 2009 faisait à sa manière mention de ce phénomène lorsqu'elle établissait que « l'ingénierie du vivant, les biotechnologies et la biologie synthétique ouvrent des opportunités de développement industriel considérables, que les entreprises françaises de biotechnologie ont du mal à saisir ». Ce n'est pas le cas des entreprises allemandes, qui ont identifié la normalisation internationale comme une voie précompétitive nécessaire à la réduction des coûts de production et au développement des marchés industriels. En Allemagne, il existe une tradition d'échanges et de synergies entre les acteurs, par filière industrielle, qui recherchent les bénéfices qu'ils pourraient retirer d'un effort mutualisé. C'est ainsi que le bureau de normalisation allemand, le *Deutsches Institut für Normung* (DIN), a proposé en 2012 à l'ISO la création d'un comité technique sur les biotechnologies.

L'objet de cette proposition est de rechercher des définitions et des termes internationalement reconnus, des méthodes analytiques et des méthodes de diagnostic, des outils numériques et la métrologie permettant la comparabilité et l'intégrabilité internationale des données. Ce nouveau comité encouragerait les experts issus de la recherche et des PME à participer activement à la normalisation des produits, des techniques et des procédés de fabrication biotechnologiques, aux côtés des grands groupes.

Le programme de travail initial de ce nouveau comité technique de l'ISO (à la création duquel la France a émis un avis favorable *via* son Bureau national de normalisation AFNOR et après consultation) serait centré sur les priorités suivantes :

- l'établissement d'une terminologie reconnue dans le domaine de la biotechnologie (une action considérée comme étant des plus prioritaires) ;
- le développement d'outils informatiques et de métrologie appliqués à la biotechnologie (priorité haute, notamment pour l'enzymologie des *process* et les données de séquençage) ;
- le développement de méthodes analytiques et de diagnostic, y compris dans le domaine applicatif légal

(*forensic*), en commençant par une méthode d'analyse de l'expression de gènes ;

- enfin, les produits de culture cellulaire et les bioréacteurs à usage unique.

Le comité technique de l'ISO sur les nanotechnologies est cité dans ce projet comme devant faire l'objet d'une liaison avec ce futur comité technique de l'ISO, ainsi qu'avec le comité technique du Comité Européen de Normalisation (CEN) sur la biotechnologie, dont il est observé qu'il est « dormant » depuis 2001.

---

#### QUELS SONT LES BÉNÉFICES ATTENDUS D'UNE NORMALISATION INTERNATIONALE DANS LE DOMAINE DES BIOTECHNOLOGIES AU REGARD D'UNE DÉMARCHE NATIONALE OU EUROPÉENNE ?

Des travaux de normalisation épars sur des sujets précis du domaine ont été identifiés lors des travaux préparatoires *ad hoc* de l'ISO. Ainsi une cinquantaine de formats d'échange de données et plus de deux cents terminologies ont été développées par les entités qui en avaient besoin.

Parmi celles-ci, l'initiative de la *BioBricks Foundation*, installée sur le campus de l'Université de Stanford (en Californie), mérite d'être citée, car contrairement au modèle de brevetabilité dominant, cette entité promeut l'accès ouvert et libre et l'utilisation de logiciels libres, et elle associe ses adhérents et ses partenaires industriels à l'établissement des normes de formats de données nécessaires à tout le processus d'ingénierie requis pour développer les applications de la biologie de synthèse, qui se situent à l'échelle nanométrique.

L'intérêt de promouvoir des standards internationaux est de permettre de gagner du temps et d'associer des catégories d'acteurs qui, sinon, continueraient d'ignorer leurs travaux respectifs, alors que les applications et leur mise en œuvre s'adresseront à des acteurs sinon mondialisés, à tout le moins interagissant en réseaux internationaux. Ces acteurs restent ancrés dans leur territoire *et* participent à des chaînes de valeur à due concurrence des avantages qu'ils présentent.

---

#### UN PRÉREQUIS EXIGEANT : DÉCRIRE ET MESURER LES OBJETS, BIO-SOURCÉS OU NON, À L'ÉCHELLE NANOMÉTRIQUE

Le champ des nano-biotechnologies évolue très rapidement. Durant une phase préparatoire au développement des applications industrielles, il a été reconnu que les expériences et l'innovation dépendent de manière critique des technologies. La priorité durable pour l'établissement de normes est de disposer des élé-

ments qui permettront, d'une part, des mesures qui soient solides et raccordées au système des unités internationales et, d'autre part, des caractérisations à partir de techniques d'analyse reposant sur un ensemble minimal de représentations et d'informations permettant une *description* certaine d'objets uniques ou équivalents.

Une étape importante dans la mobilisation de la coopération scientifique internationale multidisciplinaire, sur ce sujet, a été franchie en avril 2012 par le Conseil international pour la Science (*International Council for Science – ICSU*).

En effet, à l'issue d'un séminaire international organisé au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, à Paris (en février 2012), par l'entité CODATA (*Committee on Data for Science and Technology*) de l'ICSU, sur proposition du groupe Nanotechnologies de l'OCDE et avec la participation de la Commission européenne, une alliance s'est créée entre l'ICSU et l'entité VAMAS (*Versailles Project on Materials and Standards*), qui dispose d'un protocole d'accord avec le Bureau international des poids et mesures (BIPM), le gardien du temple s'agissant du système international des unités de mesures. Cette alliance se traduit par un groupe de travail conjoint dont l'objet est, dans un premier temps, la rédaction d'un **livre blanc sur la description des matériaux à l'échelle nanométrique** et de proposer, dans un second temps, la mise en œuvre d'une base de connaissances scientifiques sous la forme de *méta-base de données* évaluée et fournie par les scientifiques, réalisée avec logiciel libre et en accès ouvert.

Cette démarche de coopération scientifique internationale a vocation à fonder l'organisation des connaissances fondamentales à l'échelle nanométrique, constituant la base d'un système de description unifié, qui reposera lui-même sur une métrologie hybride. Cette métrologie en quatre dimensions s'appliquera aux représentations de la structuration et du comportement de la matière à l'échelle nanométrique, *objets nanométriques biosourcés inclus*.

La résolution de la question des normes des données numérisées, de celle de leur accès et de celle de leur organisation dans des bases de connaissances d'accès universel, dès lors que ces normes portent sur des aspects scientifiques fondamentaux et peuvent être considérées comme patrimoine commun, est désormais reconnue comme l'enjeu premier de la normalisation. Elle permettra en effet de réaliser dans les meilleures conditions, et ce pour le plus grand nombre, la transition vers une économie biosourcée. L'évaluation de la qualité des données, celle de la comparabilité des résultats des analyses de caractérisation et la possibilité d'intégrer des sous-ensembles de bases de données issues de différentes sources conditionnent la capacité de traduire, à l'échelle de la bio-nano

manufacture, les avancées scientifiques et techniques et les innovations.

---

#### QUELLE EST LA PART DE L'ÉTHIQUE ET DE L'INNOVATION RESPONSABLE DANS LA NORMALISATION INTERNATIONALE – SUPPORT DE LA TRANSITION VERS LA BIOÉCONOMIE ?

La sensibilisation à ces questions est réelle à l'échelon de l'Union européenne.

La communication "*Innovation for sustainable growth: A Bioeconomy for Europe*" (1) ouvre la voie à une dynamique de normalisation conjointe ISO-CEN en matière de produits biosourcés, de leur cycle de vie, de métrologie et de caractérisation.

L'OCDE a, quant à elle, également annoncé un agenda de politiques pour la bioéconomie à l'horizon 2030 et adopté, en conseil ministériel (en mai 2012), une recommandation sur l'évaluation de la durabilité des produits biosourcés, qui inclut les aspects de biosécurité. Les politiques scientifiques et techniques préconisées par l'OCDE en matière de nanotechnologies et de biotechnologies prennent toute la mesure de la dimension éthique tant de leurs développements respectifs que de leur convergence, notamment dans le domaine de la biologie de synthèse.

Du point de vue de la cohérence du travail de l'ISO et au-delà de la création souhaitable d'un mécanisme de liaison entre le Comité technique « Nanotechnologies » (TC 229) et celui à venir, consacré aux biotechnologies, des propositions plus précises ont été faites à l'AFNOR dans le cadre de la consultation :

- étant donné l'importance des structures informatiques et des baisses de coûts bénéfiques pour tous attendues de la normalisation internationale, un groupe de travail commun (*Joint Working Group*) devrait être créé sur les ontologies et certaines bases de données ;
- un mécanisme de liaison de l'ISO avec le groupe de travail de l'OCDE sur la biotechnologie devrait être envisagé ;
- enfin, un groupe technique sur la dimension sociale des normes en matière de biotechnologies et de biologie de synthèse devrait être prévu dès la création du Comité technique de l'ISO sur les biotechnologies, en prenant appui sur le retour d'expérience du groupe de travail créé à cet effet au sein du Comité technique « Nanotechnologies » de l'ISO, sous l'appellation TG 2, *Consumers and societal Dimension/CASD*.

---

(1) COM (2012) 60 final, European Commission, 13 février 2012.

# L'impact de la bioéconomie sur le secteur de la défense-sécurité : l'exemple de la biologie de synthèse

ENJEUX ÉCONOMIQUES,  
STRATÉGIQUES ET NOUVELLES  
FRONTIÈRES SOCIÉTALES

La biologie de synthèse est déjà une des filières d'avenir de la bioéconomie. Le secteur de la défense et de la sécurité s'y intéresse, d'une part, en raison des perspectives et des opportunités de développement technologique qu'elle lui offre et, d'autre part, pour les questions de sûreté qu'elle soulève en matière de « biens à double usage » (civil et militaire). Le développement des « clubs de biologistes amateurs », ou de la « biologie à la maison », inquiète également l'opinion publique. Si l'encadrement juridique et réglementaire peut aujourd'hui répondre à certaines de ces inquiétudes, il est nécessaire d'apporter d'autres garanties en marge de ce cadre purement juridique – des garanties éthiques. Des « engagements de déontologie scientifiques » et la mise en place d'un Comité scientifique pour la sûreté biologique pourraient répondre à cette attente, à côté de la mission d'information du public qu'assure l'Observatoire de la Biologie de Synthèse.

Par **Patrice BINDER\***

---

\* Médecin général inspecteur (2S).

## INTRODUCTION

« Les sciences biologiques apportent une valeur ajoutée à de très nombreux biens et services qui sont génériquement réunis sous le terme de « bioéconomie » (...) La bioéconomie se réfère à un ensemble d'activités économiques liées à l'innovation, au développement, à la production et à l'utilisation de produits et de procédés biologiques. Les progrès dans le domaine de la bioéconomie peuvent aboutir à des avancées socioéconomiques majeures (...) et contribuer à améliorer la santé, les rendements agricoles, les processus industriels et la protection de l'environnement ».

C'est ainsi que l'OCDE introduit son rapport intitulé « La bioéconomie à l'horizon 2030 : quel programme d'action ? » [1].

C'est la santé, l'agriculture et l'environnement qui orientent le choix des priorités en bioéconomie, La politique de défense et de sécurité n'est pas pour autant absente de ce secteur. Sur le plan de la recherche et développement (R&D), c'est essentiellement le domaine de la biodéfense qui s'intéresse aujourd'hui aux biotechnologies.

En matière de programmes de biodéfense, le rapport de l'OCDE précité note que « Les Etats-Unis ont passé de 576 millions de dollars en 2001, à 5,4 milliards en 2008. Le nombre des projets a été multiplié par quinze, passant de 33 entre 1996 et 2000 à 497 entre 2001 et 2005 ».

Demain, notamment à travers la biologie de synthèse, le périmètre occupé par les besoins de défense et de sécurité pourrait s'élargir à des capacités, spécifiques ou non, qui présenteraient des avantages techniques ou opérationnels pour les forces armées et la sécurité civile.

À côté de ces perspectives économiques et capacitaires, les technologies biologiques intéressent le secteur de la défense en raison de leur caractère de technologies « à double usage ». La possibilité de détourner le savoir et les savoir-faire en biotechnologie moléculaire et, demain, ceux issus de la biologie de synthèse à des fins de production d'armements prohibés ou de terrorisme est une question qui est au centre des débats de société auxquels le monde de la recherche scientifique, très conscient de ses responsabilités, participe activement [2].

Pour toutes ces raisons, et à travers l'exemple de la biologie de synthèse, il importe d'examiner comment la politique de défense et de sécurité s'inscrit dans le paysage de la bioéconomie et comment elle peut l'encadrer.

## LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE DANS LES PROGRAMMES DE RECHERCHE DE DÉFENSE ET DE SÉCURITÉ DE PLUSIEURS GRANDS PAYS

La biodéfense et les équipements de soutien de l'homme sont les points sur lesquels portent les budgets de

recherche en biologie de synthèse du secteur de la défense et de la sécurité : équipements destinés au soutien médical, senseurs ou détecteurs de contaminants (chimiques ou biologiques), solutions de décontamination ou de bioremédiation [3], ou encore des tissus et vêtements « intelligents ».

Aujourd'hui, il n'y a guère que le département de la Défense américain (DOD) qui affiche une réelle détermination en matière d'investissement dans la biologie de synthèse. Dans les rapports consacrés par l'Union européenne à la biologie de synthèse, les questions de défense et de sécurité portent exclusivement sur les aspects « biens à double usage », c'est-à-dire sur les risques de détournement de bioproduits à des fins de prolifération d'armements ou de bioterrorisme.

On constate toutefois que, ponctuellement, comme c'est le cas en Grande-Bretagne ou même en France, des pays de l'Union européenne financent des actions de recherche pouvant avoir un lien direct avec des problématiques de défense. Ces programmes concernent le plus souvent des capacités liées à la biodéfense.

On peut également constater que la Chine devrait rapidement devenir un acteur important de ce secteur et que les militaires chinois n'hésiteront pas à y investir, si cela peut leur procurer un avantage compétitif et/ou stratégique.

## La bioéconomie dans les programmes militaires américains

Les Etats-Unis ont compris qu'il était primordial pour eux de se poser dès à présent en leader de la compétition scientifique et économique, et ce quel que soit le secteur d'activité dans lequel la biologie de synthèse pourrait prendre son essor, c'est-à-dire y compris en matière de recherche de défense et de sécurité. De nombreux projets ont donc été pris en charge (totalement ou partiellement) par des financements militaires ou de défense [4].

Pour Zachary Lemnios [5], le directeur de la Recherche et de la Technologie au département de la Défense américain, « Le Pentagone est intéressé à la compréhension des mécanismes de réponse des organismes aux stimuli, tels que les ions, les substances chimiques, les métaux, les impulsions (électromagnétiques, optiques ou mécaniques), notamment au niveau de leur génome, car ces connaissances pourraient aider les chercheurs [non seulement] à créer des organismes sentinelles pour détecter et suivre la présence d'explosifs, de polluants chimiques, mais aussi à avoir un niveau d'expertise suffisant pour être à même de prévenir des utilisations néfastes de la biologie de synthèse ».

Dès le début des années 2000, le département de la Défense des Etats-Unis, grâce aux moyens de la

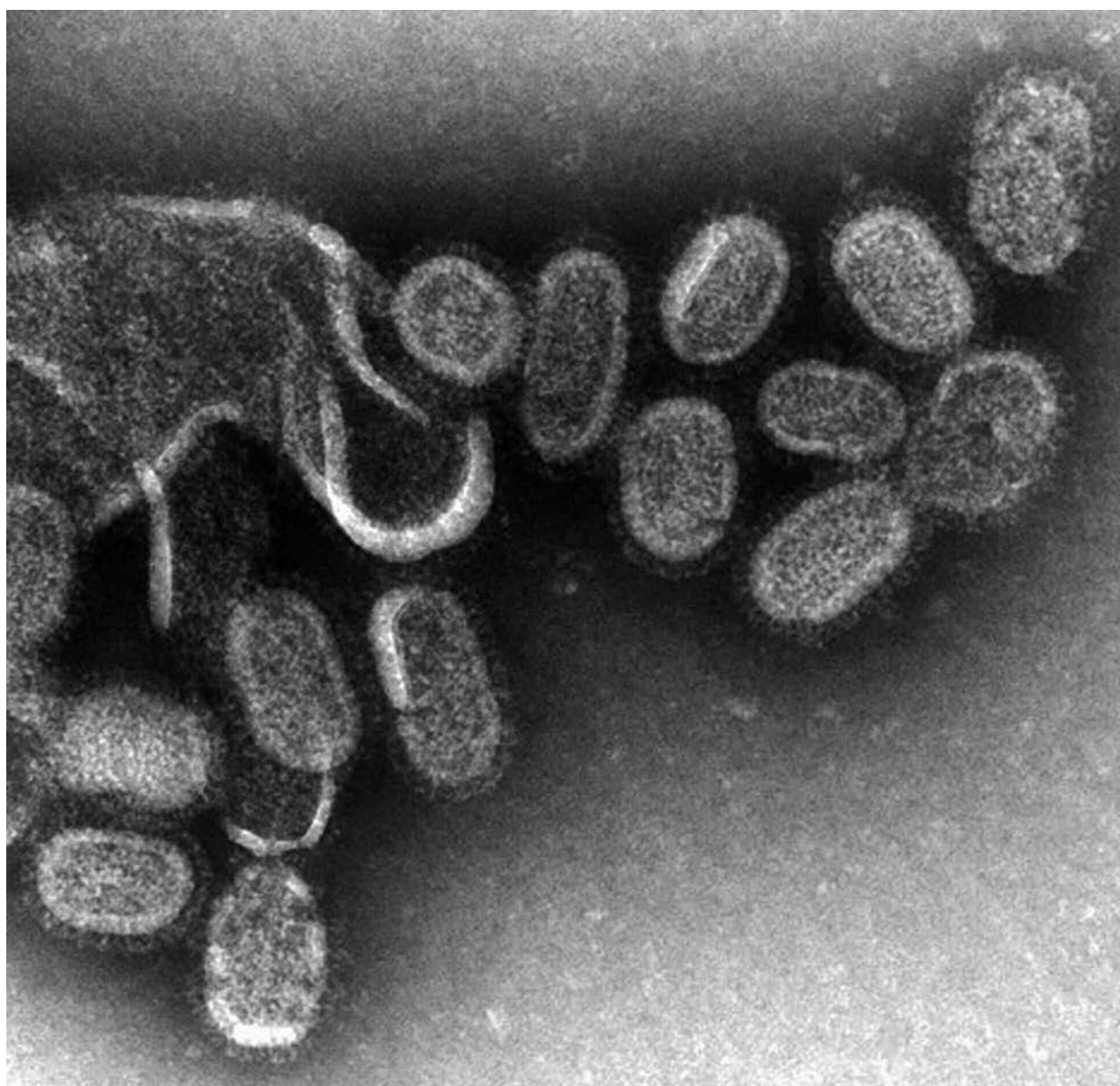


DARPA (*US Defense Advanced Research Projects Agency*), a contribué au financement des recherches qui ont conduit à la publication, en 2002, de la synthèse *de novo* du gène du virus de la poliomyélite à l'Université de Stony Brook, par le Docteur Eckard Wimmer. Cet organisme a également participé au financement du séquençage et de la synthèse du virus H1N1 à l'origine de l'épidémie de grippe « espagnole » de 1918, qui ont fait l'objet de publications en 2005.

Concrètement, un programme appelé *Living Foundries (Fonderies du vivant)* a été lancé en 2011. Son but est de mettre en place une architecture d'in-

génierie biologique devant conduire à des plateformes industrielles pour des productions issues des recherches en biologie de synthèse. Ce programme propose un financement de 15,5 millions de dollars pour soutenir sept programmes de recherche.

Le domaine des biocarburants est à l'évidence un des secteurs clés de ce projet structurant de la DARPA. Le développement de filières dans le domaine de la production de biocarburants est effectivement stratégique. Sandia est ainsi partenaire dans un projet financé à hauteur de 134 millions de dollars (sur cinq ans) par le département de l'Énergie, et que pilote le *Lawrence Berkeley National Laboratory*. Ce program-



© PHOTO RESEARCHERS-PHANIE

« Le département de la Défense des États-Unis, grâce aux moyens de la DARPA (*US Defense Advanced Research Projects Agency*) a participé au financement du séquençage et de la synthèse du virus H1N1 à l'origine de l'épidémie de grippe « espagnole » de 1918, qui ont fait l'objet de publications en 2005. », virus reconstitué de la grippe de 1918, également nommée « grippe espagnole ».



me est destiné à explorer les pistes pouvant conduire à la mise au point à l'aide de la biologie de synthèse de biocarburants, tels que l'isopentanol, ou de biocarburants « avions ».

La DARPA participe à la montée en puissance d'une plateforme de biologie de synthèse chez Amyris Inc. La DARPA investit environ 8 millions de dollars pour permettre à cette compagnie d'étendre sa plateforme industrielle de biologie de synthèse pour la production de différents types de cellules et de produits, notamment les biocarburants. Ainsi, Amyris deviendra capable de produire aussi bien des médicaments (tels que des antipaludéens) que des dérivés chimiques destinés à la grande consommation ou à des applications plus spécialisées (y compris dans le domaine militaire). À côté de ces programmes, de grands laboratoires militaires, tel le *Naval Research Laboratory* – NRL, se lancent, quant à eux, dans des projets plus spécifiques : le recours aux techniques de biologie de synthèse pour produire des antibiotiques ciblant les agents pathogènes prioritaires pour la défense ou encore pour produire à moindre coût des explosifs « verts » à base de nitrocellulose.

#### Les relations entre les recherches de sécurité/sûreté et la biologie de synthèse en Europe et en France

La plupart des grands pays européens se sont très tôt intéressés au potentiel technologique et industriel de la biologie de synthèse [6]. Pourtant, en Europe, le seul programme qui ait permis de lancer des projets de recherche coordonnés en biologie de synthèse est financé dans le cadre du programme *New Emerging Technologies* (NEST), lequel s'inscrit dans le programme d'architecture n°6 (Framework Program 6, ou FP6). Dix-huit projets ont été financés, pour un total de 32 millions d'euros. Ce sont tous des projets académiques, et aucun n'intéresse directement les questions de défense et de sécurité.

En revanche, à travers la lecture d'une étude du Docteur Lei Pei et du rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) intitulé « Les enjeux de la biologie de synthèse » et présenté par Mme G. Fioraso en février 2012, on peut constater que les pays européens se sont inquiétés très tôt des aspects éthiques et sécuritaires, ainsi que des possibles détournements d'usage des technologies de la biologie de synthèse. En France, des rapports ont été commandés par les responsables de la défense et de la sécurité nationale avec pour objectif de répondre à un besoin de surveillance de technologies duales dans le cadre du fonctionnement du groupe Australie (1) : il s'agissait, par exemple, de réfléchir à un système permettant de canaliser et de contrôler les exportations des oligonucléotides.

Pour les responsables de la défense et de la sécurité nationale, la biologie de synthèse reste donc avant tout un problème de sûreté biologique lié aux risques d'usage dual ».

Toutefois, même très limités, des programmes nationaux de R&D « défense et sécurité » s'intéressent à la biologie de synthèse. C'est le cas en Grande-Bretagne, où la *Joint Synthetic Biology Initiative* (JSBI) est un programme qui associe le *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC), le *Defence Science and Technology Laboratory* (DSTL), l'*Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC) et le *Medical Research Council* (MRC). Ce programme d'une durée maximale de deux ans, dont l'appel d'offres a été lancé en 2011 [7] (2), est doté de 2,4 millions de livres destinés à financer vingt projets, dont le but est d'apporter des preuves de concepts, parfois spéculatifs, destinés à explorer le potentiel de la biologie de synthèse dans différents champs d'application directement liés à la défense et à la sécurité. Cet appel d'offres est manifestement très inspiré par les programmes de défense contre les agents chimiques et biologiques et par ceux visant les systèmes de santé pour la prise en charge des blessés.

La recherche de défense française fait également des incursions dans des domaines qui touchent la biologie de synthèse. Par exemple, il a été noté que la conception des outils de détection et de diagnostic biologique doit évoluer avec les capacités de séquençage de masse et l'arrivée de la xénobiologie, qui pourrait rendre obsolète les techniques conventionnelles de la biologie moléculaire ou de l'immunologie. C'est la raison pour laquelle le ministère de la Défense, via la direction générale pour l'Armement (DGA), soutient certains travaux de thèse en métagénomique et en bioinformatique. De même, dans le domaine thérapeutique, ce même ministère finance des recherches fondamentales sur le potentiel de la phagothérapie dans la lutte contre certaines infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Pour le moment, ce type de projet de phagothérapie ne s'adresse qu'à des phages naturels. Mais pour des raisons de sécurité d'emploi, il pourrait être avantageux, à terme, d'utiliser des phages de génome de toute petite taille obtenus par la biologie de synthèse.

#### La biologie de synthèse en Chine

La biologie de synthèse n'en est encore qu'à ses premiers balbutiements en Chine [8]. Les applications

(1) Le groupe Australie (GA) est une instance informelle réunissant des pays qui tentent par l'harmonisation des contrôles d'éviter que les exportations contribuent à la prolifération des armes chimiques et biologiques.

(2) *Joint Synthetic Biology Initiative, Call for Proposal*, novembre 2011 <http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Guidelines/rc-dst-synbio-call.pdf>

dans le secteur agroalimentaire sont prioritaires sur les applications médicales et pharmaceutiques : le Programme de recherche 973 (*Research on Key-process of Eco-Valued Products from Straw Resources*) se concentre sur des recherches destinées à valoriser la biomasse et la production agricole.

De son côté, le programme 863 (*National High-tech R&D Program*) cible des projets de recherche en biologie de synthèse qui s'inspirent largement des priorités du *National Institute for Health* (NIH) et du département de la Défense (DoD) américains.

En Chine, la recherche de configurations ou de solutions originales pour la mise au point de filières métaboliques destinées à des productions d'intérêt industriel est assez à la mode. Ainsi, le *Qingdao Institute of Bioenergy and Bioprocess Technology* a l'intention de développer des produits d'intérêt économique à bas coût : biocarburants, antibiotiques (synthèse de la rifamycine, de la vancomycine...). Un groupe de recherche s'intéresse à la reprogrammation de microorganismes (*Pseudomonas putida*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*...) pour la production de polymères biodégradables (de la famille des polyhydro-alcaloïdes).

Autre exemple : un laboratoire de l'Université de Pékin, qui travaille sur les mécanismes d'émergence de la résistance aux antibiotiques, a construit un modèle de régulation génétique illustrant la manière dont émergent ces résistances, ainsi que les circuits de reprogrammation génétique qui y conduisent. Il s'agit de recherches susceptibles de déboucher sur de nouvelles voies d'approche en matière de lutte contre les maladies infectieuses.

À l'Université de technologie de Tianjin, un groupe de recherche a pour objectif de collecter et de recenser toutes les données accessibles sur les gènes indispensables à la vie cellulaire et à la survie d'un organisme. Cette étape de collecte et d'analyse multicritère et multiparamétrique est un travail de base particulièrement important pour pouvoir envisager la reconstitution *de novo* de formes de vie minimales et des voies métaboliques originales.

Ces recherches, qui restent encore très académiques, démontrent l'intérêt de la Chine pour la biologie de synthèse, ainsi que le foisonnement de la recherche dans ce domaine. Il faut noter l'impressionnant effort d'équipement en plateformes de synthèse d'oligonucléotides : le *Beijing Genomics Institute* (BGI) et d'autres compagnies chinoises font actuellement partie des fournisseurs majeurs de séquences nucléotidiques. Ce n'est pas anodin en termes de positionnement de la Chine sur les futurs développements de la biologie de synthèse.

Si ces projets et programmes restent avant tout des projets civils et industriels, il faut noter que les universités militaires chinoises (tout au moins les universités de médecine militaire) s'intéressent à ces développements et ont des programmes de recherche en

biologie de synthèse. Ainsi, la Troisième Université de Médecine Militaire conduit un projet de synthèse de circuits génétiques pour la reprogrammation cellulaire et l'étude de leur comportement à travers les générations successives d'une population donnée.

Si les Chinois manifestent donc une forte volonté de se positionner dans le secteur de la biologie de synthèse, c'est parce qu'ils ont une vision claire de son potentiel et disposent de moyens pour y investir. Cependant comme le rappelle le Docteur Lei Pei, "*They are not aware of the associated concerns of biosafety, biosecurity, and ethics. Debates on the societal impact of emerging science in China are always delayed until the maturation of the technology*" [« ils n'ont pas conscience des préoccupations associées en matière de bio-sûreté, de biosécurité et d'éthique. En Chine, les débats sur l'impact sociétal des sciences émergentes sont toujours remis à plus tard, jusqu'à ce que la technologie en cause ait « mûri » », traduction de M. Marcel Charbonnier]. Les scientifiques chinois ne s'intéressent pas suffisamment au caractère dual de cette technologie et, de fait, aux problèmes de sécurité et de sûreté qu'elle pose. En Chine, il n'y a pas ou peu de débat à ce sujet, du moins pour le moment.

#### BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ET BIENS À DOUBLE USAGE : PRISE EN COMPTE DES QUESTIONS DE SÉCURITÉ ET DE SÛRETÉ BIOLOGIQUES

Le libre accès au savoir et aux moyens de mise en œuvre des techniques en biologie de synthèse est revendiqué au motif que celles-ci sont la clé de l'amélioration de la santé et de l'alimentation, notamment pour des populations défavorisées. Dans un rapport remis à l'Académie des sciences [9], les auteurs écrivaient : « *Les développements inévitables de la biologie moléculaire, de la conception assistée par ordinateur de principes actifs pour de nouveaux médicaments, l'optimisation des systèmes de production par fermentation ou par culture de cellules, la synthèse peptidique sont autant de techniques complémentaires qui favorisent l'essor des applications en biotechnologies. La construction de transgènes exprimant des protéines destinées à répondre à des fonctions précises fait partie de ces développements dont la dualité nécessite à la fois un débat éthique et un contrôle scientifique et réglementaire* ».

La biologie de synthèse ouvre aujourd'hui de nouveaux horizons et des perspectives qui renforcent ce constat [10]. En effet, d'une part, elle permet de passer de la « compréhension des mécanismes biologiques » à la « manière de les reconstruire » pour les faire fonctionner, elle devient donc une véritable science de l'ingénieur, avec ses exigences de normes et de stratégies, et, d'autre part, elle fait largement appel à des kits et à des automates. La généralisation de ces moyens facilite la mise en œuvre des techniques bio-



logiques et, par l'abaissement des coûts, les rend accessibles au plus grand nombre. Le corollaire de cette banalisation de l'ingénierie biologique, c'est la possibilité de créer son propre laboratoire pour se lancer, « à domicile », dans la recherche de molécules innovantes (biocarburants, médicaments...). Le *Do It Yourself* (DIY bio), les « clubs de biologistes amateurs » et la « biologie à la maison » sont désormais une réalité. Il va de soi que l'émergence de cette forme de vulgarisation scientifique inquiète, car elle échappe à toute régulation et pose déjà des problèmes de sécurité et de sûreté qui ne feront que s'accroître [11].

Le rapport de l'OPECST précité revient à plusieurs reprises sur ces questions de sécurité et de sûreté biologiques, y compris dans ses recommandations. Il en va de même du rapport « *Biologie de synthèse : Développements, potentialités et défis* » publié en 2011 dans le cadre de la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation (SNRI).

La plupart des experts du domaine s'accordent pour estimer qu'il y a aujourd'hui des moyens beaucoup plus simples et moins onéreux pour conduire une action terroriste. Toutefois, les inquiétudes en la matière, au vu des avancées réalisées dans le domaine de la biologie de synthèse, sont légitimes. C'est pourquoi, selon les scientifiques eux-mêmes, le contrôle de l'accès aux outils et matières indispensables pour développer des applications à l'aide de la biologie de synthèse doit être assez strict et organisé au niveau international. Par exemple, il est certain que la question de la légitimité de l'emploi de la biologie de synthèse dans des filières originales de production d'armements offensifs se posera concrètement un jour, tout comme celle de la bioinformatique et de la biomodélisation, notamment au regard des exigences de la Convention d'interdiction des armes biologiques (CIAB). En 2011, la 7<sup>me</sup> conférence d'examen de la CIAB a proposé que « *l'examen des développements de la science et de la technologie* » soit systématiquement inscrit à l'ordre du jour des réunions annuelles des Etats parties. La question des développements de la biologie de synthèse ne manquera pas d'être soulevée lors de ces réunions.

Plus concrètement, l'encadrement juridique et réglementaire du développement de la biologie de synthèse concerne deux domaines :

- celui de la protection du savoir et des savoir-faire (en raison des enjeux économiques qui en découlent). En dehors de débats sur la brevetabilité du vivant qui, vu à travers le prisme spécifique de la biologie de synthèse, présente un jour particulier, la question relève des aspects liés au droit de la propriété intellectuelle et commerciale (ADPIC). Elle ne sera pas abordé ici ;
- celui de l'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement, pour lesquels le « principe de précaution » est mis en avant et qui intéressent, au premier chef, les débats « science et société ». C'est cette question qui intéresse plus particulièrement la politique de défense et de sécurité.

Les questions de sécurité et de sûreté biologiques font l'objet de plusieurs recommandations internationales. À cet égard, le guide OMS sur la bio-sûreté, qui date de 2006, est un cadre qui fait référence, notamment dans le domaine de la santé. Sa déclinaison aux champs couverts par la biologie de synthèse est tout à fait pertinente et appropriée, que ce soit en termes de protection d'un potentiel économique, technique ou scientifique ou pour limiter les risques d'un détournement d'usage (*dual use*), qu'il soit volontaire ou involontaire. Le guide intitulé *Best practice guidelines on Biosecurity for Biological Resources Centres* (BRCs), publié par l'OCDE en 2007, a une vocation équivalente.

Aux Etats-Unis, la nécessité d'une réflexion sur l'encadrement juridique, réglementaire et éthique de la biologie de synthèse s'est imposée dès 2004 [12]. Cette réflexion a porté sur les questions de prolifération liées à la généralisation des techniques de production d'oligonucléotides ou d'ADN artificiels. Depuis 2006, le *National Science Advisory Board for Biosecurity* (NSABB) a présenté plusieurs rapports, dont le plus récent date de 2010 et passe en revue l'ensemble des technologies duales dans le domaine biologique. Il propose « *une évaluation des questions de sûreté biologique soulevées par la capacité de synthétiser de nouveaux gènes, de construire de novo des voies de biosynthèse et des composés biologiques présentant des propriétés spécifiques ou nouvelles* ». Ce rapport insiste notamment sur l'importance de mettre en place des programmes d'enseignement sur les recherches duales afin de responsabiliser la communauté scientifique sur ces questions, en particulier dans le domaine de la biologie de synthèse.

En 2010, la *Presidential Commission for Study of Bioethical Issues* (PCSBI) publiait un autre rapport, dont les conclusions ont permis aux pouvoirs publics américains de proposer un guide intitulé *Screening Framework Guidance for Synthetic Double-Stranded DNA Providers* (2010). Son but est de « *réduire le risque que des individus mal intentionnés puissent exploiter les applications commerciales des technologies de synthèse des acides nucléiques pour avoir accès à des dérivés de matériels génétiques appartenant à des agents ou à des toxines particuliers* ». L'objectif est bien de concilier les intérêts commerciaux des entreprises effectuant ces synthèses avec la nécessité de répondre aux inquiétudes de certaines parties prenantes.

Les Etats-Unis ont choisi de privilégier une approche s'appuyant sur un autocontrôle des partenaires plutôt qu'un renforcement de la réglementation. C'est le « principe de responsabilité » des acteurs qui prévaut. Il s'appuie sur des procédures très décentralisées basées sur des déclarations. Ainsi, l'Association Internationale de biologie synthétique (*International Association for Synthetic Biology-IASB*) et le Consortium International des gènes de synthèse (*Gene Synthesis Consortium*) ont mis en place en 2009 leur *Code of Conduct for Best Practices in Gene Synthesis*

(Code de conduite en vue des meilleures pratiques en matière de synthèse de gènes).

Ce code impose notamment de passer au crible les séquences génomiques commandées, à l'aide de bases de données intégrant les séquences correspondant à certaines toxines ou à des facteurs de virulence ou de pathogénicité de certains agents infectieux, afin de pouvoir renoncer, le cas échéant, à leur fabrication et de s'assurer de la légitimité du commanditaire et de la destination finale de la commande pour éviter des envois de matériels à des clients douteux.

L'Union européenne est moins avancée sur ces questions même si, depuis cinq ans, plusieurs réunions de travail se sont tenues et même si plusieurs études ont été publiées : il n'y a aucun plan spécifique visant les questions de sûreté biologique que pose la biologie de synthèse. On peut toutefois raisonnablement parier que le travail accompli aux Etats-Unis aura un effet d'entraînement sur l'Union européenne. La *Task force on Biotechnology Research* établie entre les Etats-Unis et l'Europe depuis 1990, s'intéresse désormais aux développements de la biologie de synthèse (notamment aux questions de standardisation) et soutient un certain nombre de recommandations qui tournent autour :

- de la nécessité d'une grande transparence sur les innovations et les choix stratégiques, prenant en compte les conséquences possibles pour la santé et l'environnement ;
- de la prise en compte des dispositifs de régulation établis en matière d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans le développement de la biologie de synthèse, et de la responsabilisation directe des chercheurs et des expérimentateurs, y compris, et peut être surtout, dans des concours de type iGEM (Compétition internationale des « machines » génétiquement modifiées).

En pratique, des discussions sont en cours au niveau européen entre les principaux partenaires intervenant dans le domaine de la biologie synthétique en vue de proposer un code de conduite et un processus d'auto-régulation. Par ailleurs, plusieurs pays européens ont pris des initiatives nationales en ces matières. On peut même se réjouir du fait que des « clubs de biologistes amateurs », tels que La Paillasse, aient d'emblée imposé dans leur charte de fonctionnement la mise en place de règles éthiques que devront respecter les projets de leurs membres.

L'Union n'est en effet pas complètement démunie en matière de contrôle des technologies et des biens à double usage. Ainsi, les recommandations du groupe Australie ont été prises en compte dans un règlement du Conseil (EC n°1334/2000) et plusieurs amendements relatifs à la mise en place d'un régime de contrôle des transferts de technologies duales s'imposent aux membres de l'Union.

Le règlement cité ci-dessus et ses amendements ont été traduit en droit français par le décret n°2010-292 du 18 mars 2010 (JORF du 20 mars 2010), qui a

modifié le décret n°2001-1192 du 13 décembre 2001 relatif au contrôle à l'exportation, à l'importation et au transfert de biens et technologies à double usage. Une commission interministérielle des biens à double usage et un service à compétence nationale dénommé « service des biens à double usage » ont été créés pour mettre en œuvre les dispositions du décret précité, qui s'appuie sur un guide pour les exportations de biens et technologies à double usage. Ce dispositif ne vise pas directement la biologie de synthèse, mais bien entendu des systèmes et des produits issus de cette filière pourraient, le cas échéant, être concernés.

Par ailleurs, différents textes législatifs et réglementaires faisant référence entre autres au Code du travail, au Code de la santé publique et au Code de l'environnement s'intéressent à la sécurité [13] et à la sûreté biologiques [14]. Ils encadrent, d'une part, l'utilisation confinée et la dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) et, d'autre part, la détention, la cession, l'acquisition l'utilisation ou le transfert de certains microorganismes et toxines pathogènes pour l'homme. Ils se préoccupent d'abord de la sécurité des utilisateurs et de l'environnement, mais également, notamment pour certains microorganismes et toxines, de la sûreté des installations qui les détiennent et de celle de leurs échanges. Le renforcement de la protection du potentiel scientifique et technique de la Nation (PPST), qui s'appuie désormais sur le Code pénal, vise également les questions de sûreté des installations, du savoir et des savoir-faire, si le niveau de risque lié à leur dualité le justifie.

## CONCLUSION

Depuis maintenant plus de dix ans, la biologie de synthèse est une réalité attestée par un certain nombre de réalisations, dont la construction de génomes complets de virus et, aujourd'hui, de bactéries possédant toutes les caractéristiques fonctionnelles des génomes naturels correspondants. Issues de savoirs et de savoir-faire en biotechnologie, en chimie et en informatique, ces réalisations rationnelles développées par l'ingénierie et les perspectives ouvertes par une autre variante de la biologie, la xénobiologie, suscitent autant d'intérêt que d'inquiétudes au sein du grand public.

Les politiques de défense et de sécurité s'intéressent à cette technologie émergente du secteur de la bioéconomie, car elle offre des perspectives technologiques et capacitaires intéressantes, mais en soulevant des questions en matière de sécurité et de sûreté. En effet, les chemins pris par le développement de la biologie de synthèse échappent souvent à tous les contrôles, hormis ceux des organisateurs des forums d'échanges et des clubs de biologistes amateurs. Internet et les réseaux sociaux favorisent des initiatives qui permettent de véhiculer des idées et des savoir-faire nou-

veaux. Ces creusets de créativité et d'innovation sont source potentielle de perte pour l'économie nationale et de détournement d'usages à des fins prohibées, si aucune règle ni aucun système de contrôle n'étaient mis en place pour les canaliser. L'Observatoire de la Biologie de Synthèse, qui se propose d'informer le public, ne doit pas laisser de côté les questions de politique de défense et de sécurité liées à la biologie de synthèse. Par ailleurs, l'établissement d'un « engagement de déontologie scientifique » préalable à toute recherche à caractère potentiellement dual et, comme cela avait été proposé en 2008 par un rapport remis à l'Académie des Sciences [15], la mise en place d'un Comité Scientifique National de Sûreté pour la recherche en charge de se prononcer sur la légitimité éthique de projets ou de publications à caractère dual pourraient contribuer à rassurer l'opinion et à renforcer la crédibilité éthique des politiques de développement des nouvelles techniques de la biologie, notamment de la biologie de synthèse.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] <http://www.oecd.org/fr/prospective/>
- [2] MAURER (S.R.), "End of the Beginning or Beginning of the End? Synthetic Biology's Stalled Security Agenda and the Prospects for Restarting It", *Valparaiso Law Review*, 45 (4), pp. 73-132, 2011.
- [3] *Synthetic Biology : scope, applications and implications*, The Royal Academy of Engineering, 2009.
- [4] HAYDEN (E.C.), "Bioengineers debate use of military money, US Department of Defense's call for greener ways to make explosives worries synthetic biologists", *Nature*, 479, p. 458, 2011.
- [5] WEINBERGER (S.), "Pentagon turns to 'softer' sciences ; US defence research to focus more on biology, cybersecurity and social sciences to help win conflicts", *Nature*, 464, p. 970, 2010.
- [6] PEI (L.), GAISSER (S.) & SCHMID (M.), *Synthetic biology in the view of European public funding organisations*, Public Understand. Sci. 21(2), pp. 149-162, 2012.
- [7] Joint Synthetic Biology Initiative, Call for proposal, novembre 2011.  
<http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Guidelines/rc-dstl-synbio-call.pdf>
- [8] PEI (L.), SCHMIDT (M.) & WEI (W.), "Synthetic biology: An emerging research field in China", *Biotechnology Advances* 29, pp. 804-814, 2011.
- [9] BINDER (P.), HERNANDEZ (E.), KORN (H.) & MEYNARD (J.B.), « Maladies infectieuses et bioterrorisme », in *La maîtrise des maladies infectieuses, un défi de santé publique*, rapport RST n°24 de l'Académie des Sciences, note n°7 », pp. 191-214, 2006.
- [10] <http://humanitieslab.stanford.edu/2/282>
- [11] BÜGL (H.), "DNA synthesis and biological security", *Nature Biotechnology* 25, 6, pp. 627-629, 2007.
- [12] FINK (G.R.), *Fink Committee of the US National Academies of Sciences on Research Standards and Practices to Prevent the Destructive Application of Biotechnology*, 2004.
- [13] Loi n°2008-595 du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés. Décret n°2008-1273 du 5 décembre 2008 relatif au Haut Conseil des biotechnologies. Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 relatif à l'exposition des travailleurs aux risques biologiques – codifié dans le titre II Code du travail (articles R4421-1 à R4427-5). Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche (...) où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes.
- [14] Décret n°2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux microorganismes et toxines et les arrêtés qui s'y rapportent. Décret n°2011-1425 du 2 novembre 2011 portant application de l'article 413-7 du Code pénal et relatif à la protection du potentiel scientifique et technique de la Nation, et les arrêtés qui s'y rapportent.
- [15] KORN (H.), BERCHE (P.) & BINDER (P.), *Les menaces biologiques. Biosécurité et responsabilité des scientifiques*, Paris, Académie des Sciences/PUF, 2008.

# Biologie de synthèse et questions de société

ENJEUX ÉCONOMIQUES,  
STRATÉGIQUES ET NOUVELLES  
FRONTIÈRES SOCIÉTALES

Parmi les questions d'ordres social, économique, politique, éthique et métaphysique liées au développement des biotechnologies, la biologie de synthèse suscite certes quelques interrogations nouvelles. Mais surtout, elle en réactualise d'anciennes.

La confiance que le citoyen place dans le scientifique n'est plus aujourd'hui acquise par défaut. Il en va de même pour les technologues, les ingénieurs et les industriels.

Dans ce dialogue renouvelé entre la science et la société s'impose la nécessité d'élaborer sans attendre un cadre normatif qui devra, autant que faire se peut, anticiper les problématiques futures que soulèvera une diffusion à grande échelle des produits issus de la biologie de synthèse.

Par **Alexei GRINBAUM\***

Les avis publiés par des comités d'éthique, depuis le Groupe européen d'éthique (1) jusqu'à la Commission présidentielle de bioéthique des Etats-Unis (2), prolongent dans le contexte de la biologie de synthèse une réflexion portant sur certaines

des grandes thématiques de la bioéthique, que ces groupes avaient examinées auparavant. Typiquement, ces thématiques incluent :

- des questions juridiques : les problématiques soulevées par la brevetabilité du vivant, la propriété intellectuelle pour des objets qui se trouvent à la frontière entre nature et artifice, l'encadrement juridique des recherches sur le vivant,
- des questions de justice distributive : qui doit profiter des produits et des organismes synthétisés ? Comment assure-t-on la justice internationale, intergénérationnelle, sociale ?
- des questions de biosûreté (3) : l'accessibilité croissante des biotechnologies rend nos sociétés plus vulnérables face à des usages malintentionnés de ces der-

\* CEA-Saclay/LARSIM.

(1) European Group on Ethics, Opinion n°25 on ethics of synthetic biology, Brussels, 2009.

(2) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies, Washington, 2010.

(3) En anglais, *biosecurity*.

nières ; quelles limitations devons-nous instaurer pour prévenir de tels usages ?

– des questions sur la mesurabilité de certains risques (questions de biosécurité) (4). L'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des produits et des déchets de la biologie de synthèse prendra beaucoup de temps. Or, leur mise sur le marché est imminente. Dans certains cas, nous croyons avoir des garanties scientifiques de leur innocuité, comme leur extrême fragilité en milieu naturel ou leur « orthogonalité » aux formes naturelles de la vie. Mais disposons-nous également de mesures empiriques qui viennent confirmer ces garanties toutes théoriques ? Que faisons-nous pour protéger les travailleurs et les consommateurs ?

– enfin, des questions relatives à la gestion de l'incertitude. Le développement de la science est imprévisible et est propice aux surprises. Par conséquent, toutes les technologies émergentes produisent de l'indéterminisme social et augmentent notre incertitude quant à l'avenir. Faut-il dans cette situation opposer le principe de précaution ou un autre principe décisionnel ? Le principe de précaution suffit-il pour assurer une gestion des incertitudes qui ne mène pas à des catastrophes ?

La plupart de ces problèmes *science/société* ont déjà été discutés en lien avec les précédentes générations de technologies émergentes (notamment la reproduction *in vitro*, l'ingénierie génétique et le clonage). Toutefois, ce manque de nouveauté ne diminue en rien leur importance. Si le Groupe européen d'éthique recommande, dans son Opinion n°25, un dialogue permanent et des mesures nouvelles de régulation en biologie de synthèse, ce n'est pas seulement dû au fait qu'il existe quelques innovations conceptuelles que la biologie de synthèse introduit dans le vaste panorama des différentes problématiques éthiques. Cette recommandation est en effet tout autant motivée par l'impossibilité de répondre une fois pour toutes aux questions éthiques complexes. Un des objectifs des interrogations contemporaines sur la science et la société est de maintenir un niveau constant et élevé d'alerte qui permettrait à ces deux sphères d'assurer une progression qui leur soit mutuellement bénéfique. Cette progression n'équivaut ni à l'acceptation muette par la société de tout ce que lui propose la science *via* la technologie ni au façonnage mécanique de l'institution scientifique par les « besoins sociaux » qu'elle serait censée servir. Chacune de ces deux sphères possède sa propre logique et nourrit une dynamique propulsée par un moteur épistémologique et anthropologique autonome. Pourtant, là où ces deux dynamiques se croisent, il se forme des turbulences que le dialogue entre la science et la société est appelé à réduire. Ces turbulences sont inévitables, car il est bon que la science et la société s'influencent mutuellement en interagissant. Mais la violence des conflits provoqués lors de ces collisions doit être atténuée à

l'aide de mécanismes de dialogue et d'une réflexion continue, à la fois normative et institutionnalisée.

## L'IMPORTANCE DE LA RESPONSABILITÉ

La situation présente est fortement marquée par plusieurs « affaires » ayant marqué ces dernières décennies liées à la science et à la technique : Tchernobyl et Fukushima, l'affaire du sang contaminé, les médicaments nocifs, les diverses crises épidémiologiques, etc. Que le mal fait à l'homme soit d'origine artificielle ou naturelle, sa propagation a été facilitée, voire rendue possible, par la technique et la prépondérance morale de cet effet amplificateur dû à l'omniprésence des objets techniques dans notre vie. La responsabilité des fiascos du passé a été étendue à tous : aujourd'hui, la société tient l'institution scientifique dans son ensemble pour responsable de tout le bien et de tout le mal que lui apporte la technique. Or, cette responsabilité ne mène pas nécessairement à la condamnation de l'entreprise scientifique. Sa reconnaissance nous incite à élargir et à problématiser l'envergure morale de la technologie et à politiser la science (au sens noble de *polis* (la cité)). Celle-ci, en tant que grande puissance influençant les choix des voies faites par l'humanité, ne peut plus s'abstenir d'assumer pleinement son rôle et la place qu'elle occupe dans la *polis*.

On entend souvent que l'art de l'ingénieur, la *tekhne*, est moralement indifférent et que l'on peut l'utiliser tout autant pour faire le bien que le mal. C'est là un argument ancien, qu'invoquait déjà Sophocle : « Maître d'un savoir dont les ingénieuses ressources dépassent toute espérance, il [l'homme] peut prendre ensuite la route du mal comme du bien » (5). Mais ce n'est pas le manque de nouveauté qui compte : l'extension de la responsabilité au-delà des « techniciens » et sa généralisation à l'ensemble des scientifiques – des « initiés » – sont la marque de notre époque. Au moment où la biologie de synthèse rejoint la cohorte des nouvelles technologies émergentes, cette question de responsabilité devient essentielle. De moins en moins éduqué en sciences et de plus en plus tenté par des formules faciles, le « profane » ne fait pas de distinction entre les personnes exerçant tel ou tel métier scientifique, ni entre groupes et institutions dont les missions vont de la découverte fondamentale jusqu'au stade de la réalisation technologique. À tous ces acteurs individuels comme collectifs, il attribue une responsabilité ou, plus précisément, différentes

(4) En anglais, *biosafety*.

(5) SOPHOCLE, *Antigone*, 365 (traduction (P.) MAZON, Paris, Folio, p. 31, 2007.

formes de responsabilité (6). Même si cela n'implique pas nécessairement le blâme ou la culpabilité légale, la responsabilité en question pèse inévitablement comme une charge morale. En cette qualité, elle engage la décision politique puisqu'elle contribue à la définition des nouvelles orientations de la recherche et à la formation de l'image de la science.

En pleine évolution depuis les années 1960, les problèmes *science-société* ont atteint un stade où la charge de responsabilité qui pèse sur le scientifique bouleverse la tranquillité des laboratoires et ne peut plus être ignorée par quiconque. Certains voudront, à titre personnel, se révolter contre cette démarche de responsabilisation « irrationnelle » et contre l'assombrissement des relations science-société, dont témoigne la croissance des peurs. Mais pour poser la question du « vivre ensemble » de la science et de la société, il convient de procéder à un constat plutôt que de formuler un jugement :

– la confiance que place le citoyen dans le scientifique n'est plus acquise par défaut. L'avantage épistémique – la formation spéciale du scientifique – ne lui donne pas d'avantage d'ordre politique ou moral. Le citoyen exige que son opinion soit entendue, au même titre que celle de l'expert.

– de la même manière, la confiance du citoyen dans les technologues, les ingénieurs et les industriels n'est plus acquise par défaut : l'avantage que leur confère leur savoir-faire ne se traduit pas automatiquement par un bénéfice économique. Le citoyen exige que toute innovation technologique soit conforme aux normes et aux valeurs qu'il souhaite imposer à la sphère technologique.

Ces deux processus n'étant pas nécessairement transparents, leurs acteurs n'en sont pas toujours conscients. Un scientifique curieux poursuit ses recherches dans le silence d'un laboratoire, tandis qu'un ingénieur obstiné conçoit un objet technique selon sa volonté. Aucun des deux n'a pour autant l'envie de consulter le traité de Lisbonne ou le Code de bonne conduite en nanosciences et nanotechnologies publié par la Commission européenne (7). Les désirs respectifs du chercheur et de l'ingénieur les motivent suffisamment : ils ne ressentent pas le besoin d'une incitation ou d'une autorisation accordée par un journal, un parlement ou une assemblée populaire. On ne s'aperçoit de la gravité de la situation présente qu'à un niveau d'analyse collectif global.

Ce décalage entre le labeur individuel, pour l'instant encore tranquille, et sa potentielle portée sociale et politique produit deux exigences, celle d'une gouvernance lucide, mais aussi celle d'une nouvelle éducation. Le scientifique travaillant dans une discipline de pointe exposée à des pressions sociales fortes n'est pas formé à s'intéresser à ces processus et à les comprendre. En conséquence, sur la place publique, sa voix est moins entendue que celle d'un citoyen concerné. Ce déséquilibre provoque des crises vio-

lentes qu'il ne sera possible d'atténuer qu'à la condition expresse que toutes les parties prenantes prennent intérêt aux modes de pensée et aux arguments des autres.

## POUR UNE RÉGLEMENTATION ANTICIPATRICE DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Les questions d'encadrement normatif, de réglementation et de standardisation sont fondamentales pour le développement de toutes les technologies émergentes. De la même façon que la frontière de l'Empire romain, où se rencontraient le citoyen et le barbare, attirait l'intérêt des juristes appelés à définir des statuts légaux nouveaux, se concentrent sur la frontière entre nature et artifice les agissements et les tensions éthiques qui échappent aux classifications d'usage et aux normes actuelles.

Lorsqu'il crée un objet artificiel, l'ingénieur imite certaines fonctions et certains comportements du vivant. Si son travail est couronné de succès, l'objet qu'il fabrique devient, selon la conception fonctionnelle, réductionniste, de la vie, véritablement vivant. Une des aspirations fondamentales qui motivent cet artisan d'organismes est son désir de perfection. Or, l'histoire documentée de ce désir remonte loin dans le temps. Ainsi, Apollodore rapporte que Dédale avait fait sculpter une statue si parfaite d'Héraclès que celui-ci s'y était trompé et avait frappé sa propre statue, croyant avoir affaire à un adversaire (8). Au XVI<sup>e</sup> siècle, Bernard Palissy prétend « insculpter et émailler [les animaux] si près de la nature que les autres lézards naturels et serpents les viendront souvent admirer » (9). Lorsqu'il affirme, en 1988, ne pouvoir comprendre que ce qu'il peut créer (10), Richard Feynman reprend le mot d'ordre de Giambattista Vico dans son ouvrage *La Science nouvelle* (publié en 1725) et il perpétue ainsi une longue lignée d'ingénieurs, dont le métier consiste à fabriquer des choses artificielles semblables en tout point aux choses naturelles.

(6) GRINBAUM (A.) & GROVES (Ch.), "What is 'Responsible' about Responsible Innovation? Understanding the Ethical Issues", in *Responsible Innovation*, eds. R. Owen and J. Bessant, Wiley Academic Publishers, 2013, pp. 119-142.

(7) European Commission, 2008, Recommendation on "A code of conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research", C (2008) 424, Brussels.

(8) FRONTISI-DUCROUX (F.), *Dédale*, Paris, La Découverte, p. 100, 2000.

(9) PALISSY (B.), *Recette véritable*, Paris, Macula, p. 142, 1996.

(10) GLEICK (J.), *Genius: The Life and Science of Richard Feynman*, Pantheon, New York, p. 437, 1992.



© KEYSTONE-FRANCE

« Lorsqu'il affirme, en 1988, ne pouvoir comprendre que ce qu'il peut créer, Richard Feynman reprend le mot d'ordre de Giambattista Vico dans son ouvrage *La Science nouvelle* (publié en 1725). », Les sept lauréats de Prix Nobel en 1965 : de gauche à droite, les Américains Robert Woodward (Chimie), Julian Schwinger (Physique), Richard Feynman (Physique), les Français François Jacob (Médecine), André Lwoff (Médecine), Jacques Monod (Médecine) et le Russe Michail Cholochov (Littérature), Stockholm (Suède), 11 décembre 1965.

Le biologiste de synthèse appartient à cette lignée, mais il possède une méthodologie dont les répercussions sociales seront plus importantes que celles de la sculpture des lézards. Car il ne dissèque pas un organisme vivant pour l'étudier, mais il le fabrique afin de le connaître et de l'utiliser. Le fruit de son travail est à cheval sur plusieurs dichotomies : vivant et artificiel, auto-suffisant et dépendant, organisme et machine, être autonome et esclave. L'avènement du vivant fabriqué inaugure le besoin de décider d'un statut moral et juridique pour celui-ci.

Un encadrement normatif doit voir le jour au plus tôt, bien avant la diffusion à grande échelle des produits issus de la biologie de synthèse, même s'il ne pourra qu'anticiper sur les progrès futurs de celle-ci. Ce point est essentiel : l'élaboration d'un cadre normatif joue un rôle prépondérant dans le dialogue entre la science et la société. Il vaut mieux avoir une norme imparfaite, ayant peut-être une allure futuriste, que l'on révisera régulièrement pour l'adapter aux

développements technologiques, que d'attendre, sans rien faire, qu'un consensus s'installe parmi les experts et les politiques. En effet, lorsqu'apparaîtra ce consensus, il sera déjà trop tard ; les critiques virulentes de la part de la société civile auront commencé bien avant. L'importance d'une réglementation spécifique, qui utilise explicitement le vocabulaire des nouvelles technologies émergentes, a été fort bien démontrée dans le cas des nanomatériaux et des nanotechnologies.

Certes, il est difficile de créer des normes anticipatrices et de légiférer, même provisoirement, dans un domaine en plein essor. L'incertitude est trop grande : les contraintes imposées par la réglementation ne doivent pas empêcher le potentiel technologique innovant de se réaliser. Mais tout cela ne supprime point l'exigence d'une action réglementaire. Trop souvent, le juriste et le législateur contemporains, comme le Socrate imaginé par Valéry, refusent d'intégrer au monde ces êtres dont on ne peut pas décrire la provenance et la finalité en termes de catégories établies :

« Que cet objet singulier fût l'œuvre de la vie, ou celle de l'art, ou bien celle du temps et un jeu de la nature, je ne pouvais le distinguer... Alors, je l'ai tout à coup rejeté à la mer » (11). De leur point de vue, l'apparition de ces êtres intermédiaires constitue une menace pour l'ordre social, une menace due au brouillage des distinctions morales en vigueur dans la société. Or, cette menace est *constructive*. Elle permet d'envisager la direction que prendra le progrès et de préparer les évolutions futures des valeurs et des normes éthiques. Il faut prendre cette menace à bras-le-corps : elle incite à l'imagination morale et à l'action juridique sans

attendre l'avènement incertain des certitudes. Le dialogue social qui procède par le biais d'une révision planifiée des normes sera plus fécond et plus serein, moins violent et moins malsain, que la politique des *biorefuzniks* ou que celle du *laissez-faire*. Les vagues de la mer évoquée par Socrate dévorent les bons et les méchants sans faire de distinction : rejeter un objet nouveau dans cette mer d'indifférence éthique serait une bien mauvaise idée.

---

(11) VALÉRY (P.), *Eupalinos*, Gallimard, p. 67, 1970.



# Les défis anthropologiques de la robotique personnelle (1)

Les occasions de dialogue entre les sciences appliquées et les sciences humaines sont assez rares, dès lors que l'on touche aux présupposés théoriques sur la base desquels se sont constituées nos disciplines respectives. Or, dans la mesure où elle s'inscrit, historiquement, dans un jeu spéculaire avec l'humain, la figure du robot invite *naturellement* à renouveler et à renforcer ce type de dialogue. C'est à n'en pas douter encore plus vrai de la robotique personnelle ou collaborative – la cobotique –, objet de cet article, qui constitue actuellement l'une des voies de recherche les plus fécondes en robotique (2). Le fait que ces objets doivent agir dans la proximité des êtres humains, dans leur environnement quotidien et intime, ouvre un champ immense de questionnements qui n'entre pas traditionnellement dans celui de l'ingénierie. En replaçant ces objets dans le cadre anthropologique et sociologique où ils prennent sens, je propose d'identifier quelques-uns des défis aussi bien pratiques qu'épistémologiques, auxquels renvoie la perspective de leur développement à l'échelle industrielle.

Par **Gérard DUBEY\***

---

\* Professeur de sociologie. Institut Mines-Télécom/TEM.

(1) Cet article est la version écrite d'un exposé de présentation du numéro des *Annales des Mines* de février 2012 consacré aux nouveaux enjeux de la robotique et intitulé « Les robots : nouveaux concepts, nouveaux usages », dans le cadre d'une conférence-débat qui s'est tenue à l'École des Mines de Paris, le 24 mai 2012.

(2) Voir : *Le développement industriel futur de la robotique personnelle et de service en France*, DGSCIS/Pipame, 2012.

Que l'usage doive être intégré très en amont du processus de conception constitue aujourd'hui presque un truisme. Nous savons qu'en raison de leur destination – la vie quotidienne de personnes fragilisées –, le développement de robots grand public ne pourra pas faire l'économie d'une compréhension fine des contextes d'usage. Mais, de ce point de vue aussi, la robotique personnelle constitue un cas limite puisque la notion de personne rend toute distinction entre conception et usage pour ainsi dire caduque et illégitime. La personne que le robot devra soutenir ou assister dans sa vie quotidienne est aussi bien son concepteur lui-même (dans son état présent ou à venir) qu'un membre de sa famille ou l'un de ses proches.

Si, par conséquent, tout semble techniquement possible, grâce en particulier à la miniaturisation constante des composants électroniques (je pense ici au passage à l'échelle nano) et aux possibilités apparemment illimitées qu'offrent la mise en réseau et le perfectionnement des capteurs, d'un point de vue anthropologique, nous passons – et ce malgré l'apparente trivialité des problèmes à résoudre – à un niveau de complexité inédit. Les roboticiens Olivier Ly et Hugo Gimbert évoquent quelques-unes de ces difficultés lorsqu'ils rappellent, par exemple, que « l'environnement n'est pas, *a priori*, adapté au robot » ou que cet environnement est « *a priori* inconnu » (3).

La robotique personnelle s'inscrit en fait au carrefour d'au moins deux façons de penser la relation homme/machine, dont elle contribue de la sorte à redéfinir les frontières. Ces deux façons renvoient elles-mêmes à des traditions philosophiques distinctes, voire antinomiques. Une première tradition met l'accent sur la fonction spéculaire du robot : ce qui dans la machine aide, par comparaison, à dessiner les contours de l'humain. Elle est orientée vers la compréhension et la connaissance. La seconde tradition est dominée par le principe d'efficacité (produire le plus possible avec le moins possible). La fonction substitutive ou « répliquante » y est centrale. La supériorité de la machine sur les savoir-faire et les tours de main humains y est mise en avant (4). Naturellement, il existe, entre ces deux extrémités, une multitude de degrés et d'associations possibles. C'est précisément cette cartographie que la problématique de la robotique personnelle nous invite à transgresser et à revisiter. C'est en ce sens, aussi, qu'elle constitue un défi aussi bien théorique que pratique.

#### POUR DES ROBOTS À HAUTEUR D'HOMME : LA NORMATIVITÉ TECHNIQUE EN QUESTION

Lorsque nous sommes confrontés à un nouveau problème ou à une situation inédite, nous cherchons, très logiquement, dans notre mémoire et notre expé-

rience des cas comparables déjà résolus, et nous tentons de nous en inspirer. Ainsi, pour ce qui concerne la robotique personnelle, la tentation est grande de s'inspirer en priorité de ce qui a été réalisé dans le domaine de la robotique industrielle et qui a fait ses preuves (principalement dans le domaine des activités à risque). Or, on ne prête pas suffisamment attention au fait qu'avec la solution technique est également importé tout un imaginaire (social) (5) propre au champ d'application initial, celui dans lequel la solution en question a vu le jour. Dans le cas de la robotique personnelle, on appliquera, par exemple, certaines des règles de la robotique industrielle propres à la robotique substitutive et aux représentations de l'humain et de ses relations à la machine et à l'environnement, que celle-ci véhicule de façon tout à fait inconsciente. Ce point aveugle est sans aucun doute à l'origine de nombreuses confusions et sophistications inutiles, sur un plan strictement technique.

Un robot démineur, un robot capable d'agir sur un site nucléaire contaminé, et même un robot de production sur une chaîne automobile, ont par exemple pour dénominateur commun leur capacité d'intervenir et/ou d'agir là où les humains ne peuvent pas aller ou, dans le cas des robots de production, là où ces mêmes humains ne peuvent pas intervenir avec la même dextérité, la même puissance ou la même vélocité. Dans tous ces cas de figure, l'autonomie de l'objet robot lui permet de pallier une défaillance ou une incapacité humaine. Les environnements concernés par l'intervention de ces machines ont pour caractéristique d'être inhumains, soit parce qu'ils présentent un danger mortel (espaces contaminés, monde sous-marin, chaîne de montage automatisée), soit parce qu'ils exigent une précision que les êtres humains ne possèdent pas, comme le montre bien l'exemple de la robotique chirurgicale. L'être humain est appréhendé à partir de ses limites, de ses faiblesses et par rapport à un niveau de performance idéal.

L'aide technologique est ainsi souvent pensée en fonction de la déficience et présuppose implicitement un usager « par défaut », ou un usager captif. J'entends par là un usager tenu dans un état de relative passivité du fait de sa déficience fonctionnelle. C'est l'une

(3) LY (O.) & GIMBERT (H.) « L'insertion des robots dans la vie quotidienne », in *Les robots : nouveaux concepts, nouveaux usages*, Annales des Mines, février 2012.

(4) Je renvoie ici à la lecture de livre du sociologue américain Richard Sennett. *Ce que sait la main*, Paris, Albin Michel, 2010, et au travail de Winner (L.), en particulier son ouvrage *La baleine et le réacteur*, Paris, Descartes & Cie, 1988. Voir aussi, pour la réception sociale de ces inventions, les travaux de l'historien des techniques François Jarrige, et notamment son ouvrage *Les monstres mécaniques*.

(5) CASTORIADIS (C.), *L'institution imaginaire de la société*, Paris, Seuil, 1975.

des raisons pour lesquelles le handicap (lourd), moteur ou cognitif, constitue l'un des terrains privilégiés de la recherche en robotique d'aide à la personne. Or, comme nous allons le voir, cette orientation contient et tend à généraliser des préconceptions de l'humain, du handicap ou de l'autonomie (héritées en partie, comme je l'ai dit plus haut, de contextes d'usages antérieurs et de la survalorisation de l'exposition au danger) qui sont tout à fait discutables. Ces préconceptions conduisent à privilégier un certain nombre de choix technologiques, au dépens d'autres choix, mais aussi – et surtout – à préformer la réalité sociale et humaine à laquelle ces objets s'adressent. La balance penche ainsi du côté d'une logique substitutive dans laquelle s'inscrit aussi la vision d'un humain technologiquement augmenté. L'innovation est beaucoup plus rarement pensée en fonction des compétences ou des capacités développées par la personne dans le cadre même de son handicap ou de l'expérience qu'elle a acquise du fait de sa fragilité.

L'exemple du handicap est à cet égard révélateur. Pour le sens commun, les prothèses techniques doivent permettre à la personne handicapée de s'adapter aux exigences du milieu, un milieu de surcroît de plus en plus caractérisé et défini en fonction de critères techniques de performance. Il s'agit donc d'éliminer ce qui est conçu comme un défaut ou un écart à la norme dominante, sans interroger davantage la définition du rapport à la norme. Or, le message porté par nombre d'associations impliquées dans la reconnaissance du handicap est d'une tout autre nature. Par leurs actions, ces dernières mettent au contraire l'accent sur la variabilité de la norme et la nécessité de reconnaître le handicap comme l'expression de la pluralité des normes et de leur plasticité (6). L'écart par rapport à la norme dominante représente alors la possibilité de créer de nouvelles normes, de nouveaux savoirs, de nouvelles pratiques, et non pas une erreur de programme ou un bruit qu'il conviendrait d'éliminer. C'est la condition du changement. L'exemple de la langue des signes, qui permet à des personnes atteintes de surdité de communiquer dans le monde entier, offre un exemple de cette création de norme qui déborde largement la définition traditionnelle du handicap en termes de privation (7).

Cela exige de réviser le cadre théorico-pratique à l'intérieur duquel la conception des robots d'assistance à la personne doit désormais se situer. L'assistance technique devra en particulier prendre en compte, et prolonger par ses fonctionnalités, les pratiques originales imaginées par les personnes handicapées. L'attraction exercée par les situations exceptionnelles – celles dans lesquelles l'hostilité de l'environnement disqualifie *a priori* les ressources humaines « naturelles » – doit ainsi céder la place à l'examen attentif des situations « normales » dans lesquelles l'écart à la norme constitue la principale modalit  d'un monde humainement habitable.

## LE CAS DE LA CONCEPTION D'UN ROBOT D'ASSISTANCE AUX PERSONNES ATTEINTES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Dans le domaine des g rontotechnologies, l'urgence d'un tel questionnement s'impose très vite. Le projet ANR TecSan, auquel j'ai participé et dont il va être maintenant question, rassemblait des industriels, des roboticiens, des électroniciens, ainsi que des représentants du monde médical (8). L'objectif était double : a) permettre la stimulation cognitive de personnes atteintes de troubles cognitifs à leur domicile même et, b) mettre en place un système de t l vigilance des patients à domicile capable de prolonger et d'augmenter les services offerts par la téléassistance. Le robot faisait office de plateforme mobile capable d'accueillir ces fonctionnalités au domicile de la personne. Il s'agissait donc pour l'essentiel de permettre aux personnes atteintes d'Alzheimer ou fragilisées de demeurer dans leur environnement familial en conservant le plus longtemps possible une autonomie relative.

Plusieurs facteurs de résistance apparurent très tôt. En premier lieu, il y a le simple fait que la présence d'un robot suffit à suggérer une perte d'autonomie et de capacité décisionnelle importante. La figure du robot renvoie à la personne, pour ainsi dire par anticipation, l'image de sa propre dégradation. Pour cette raison, la présence physique de l'objet robot a souvent été perçue comme intrusive. Nombreuses sont les expressions qui montrent que le rejet du robot tient moins à sa nouveauté qu'à l'image – redoutée – de déclin et de dépendance qu'il véhicule : « Il faut être vraiment malade pour l'utiliser, ou en grand manque d'amis ou de famille » « Je ne pense pas être au stade d'avoir besoin d'un robot qui me suit, mais peut-être, dans l'avenir... » ; « Du point de vue de la santé, je suis bien... mais de celui de la mémoire, je suis mal... Mais je ne vois pas la nécessité d'avoir un appareil chez moi ; je bouge beaucoup, dans la maison d'une place à l'autre..., alors, d'avoir un appareil comme ça, qui me suit,  a vien-

(6) Je renvoie ici à la définition de la norme donnée par Georges Canguilhem : « Il suffit pourtant qu'un individu s'interroge dans une société quelconque sur les besoins et les normes de cette société et les conteste – signe que ces besoins et ces normes ne sont pas ceux de toute la société – pour que l'on saisisse à quel point le besoin social n'est pas immanent, à quel point la norme sociale n'est pas intérieure, à quel point, en fin de compte, la société, siège de dissidences contenues ou d'antagonismes latents, est loin de se poser comme un tout ». CANGUILHEM (G.), *Le normal et le pathologique*, Paris, PUF, p.191, 1966.

(7) Voir à ce sujet la réflexion du philosophe Benasayag (M.), notamment dans son livre *Organismes et artefacts*, Paris, La Découverte, 2010, pp.157-185.

(8) Projet ANR-07- TecSan-019 - « Aide   Distance à la Vie Quotidienne pour des personnes âgées atteintes de troubles cognitifs », Programme 2007-2011, rapport final. Voir notamment, DUBEY (G.), *La gérontechnologie à l'épreuve de la complexité culturelle et sociale : le cas d'une assistance robotique*.

dra... » ; « Je n'ai pas eu de problèmes jusqu'à maintenant, sauf, une fois... Donc, je ne vois pas la nécessité maintenant » ; « Je ne le veux pas, il est intéressant mais je n'en ai pas besoin... ; il faut être en fin de vie ».

Le second facteur tient aux modalités d'inscription spatio-temporelle des êtres humains dans leur environnement familial. Dans le cas de personnes atteintes de troubles cognitifs, certaines de ces modalités revêtent une importance cruciale. Ainsi que la désignent les infirmières, avant d'être la maladie de la perte de mémoire, Alzheimer est avant tout la maladie de la perte des repères, c'est-à-dire des régularités qui permettent de se reconnaître dans le monde, et de s'y sentir en relative sécurité. Lorsque ces points de stabilité (dont les habitudes et les petits rituels quotidiens) se détériorent, c'est tout l'environnement qui devient potentiellement source d'angoisse. La régularité et la familiarité de l'environnement spatial constituent autant de moyens de compenser les défaillances du corps et de la mémoire (cela est vrai, de manière générale, pour le vieillissement). Fabrice Gzil (9), auteur d'une thèse en philosophie sur la question, remarque par exemple que chez certains malades symptomatiquement atteints de démence, certaines capacités cognitives sont maintenues du fait qu'elles continuaient d'être soutenues par des routines. L'insertion d'un robot dans l'environnement domestique de ces personnes menace de modifier assez radicalement cet équilibre et d'avoir, par conséquent, des effets déstabilisants peu souhaitables. Le robot devra donc se faire discret. Il en va de même sur le plan du contexte relationnel de la personne. Les repères sont constitués de routines inscrites dans l'espace, mais aussi de l'attention, des exigences et des attentes de l'entourage, qui assurent un ancrage affectif de la personne dans le monde. La perte de mémoire est ainsi fortement corrélée au sentiment que l'on a de ne plus être « utile » socialement, autrement dit de ne plus être attendu par personne. Or, j'ai pu noter que dans la plupart des situations et des scénarios d'usages proposés, la relation robot/patient est exclusive d'autres présences humaines. L'objet est pensé à l'intérieur d'un désert social (comme dans le cas de la robotique industrielle). Le curseur penche alors du côté des fonctionnalités de surveillance permettant d'assurer la sécurité de la personne, au sens sécuritaire du terme. La priorité est donnée au maintien des fonctions vitales, c'est-à-dire à la personne en tant qu'être biologique. L'objectif se concentre sur les moyens d'assurer la continuité de ces fonctions, en facilitant, le cas échéant, l'intervention réparatrice des services spécialisés (en vérifiant, par exemple, s'il y a eu chute ou non, si la personne est consciente ou non, éventuellement en établissant une communication verbale ou/et visuelle avec elle). Or, les représentations et les normes qui correspondent à cette manière d'interpréter la situation sont celles qui prévalent dans les environnements hostiles.

Tout le problème résulte de l'inadéquation de cette approche avec les caractéristiques cliniques et sociales des personnes qu'il s'agit d'accompagner, et dont la principale crainte est précisément de se voir peu à peu réduites par la maladie ou le grand âge à l'état d'entité biologique. Qu'il s'agisse d'agnosie, c'est-à-dire de l'incapacité à reconnaître et à analyser ce que l'on voit, entend ou touche, ou de la perte progressive de certaines capacités cognitives, ce qui est perdu touche fondamentalement au pouvoir d'inscrire les gestes les plus quotidiens de l'existence dans un champ de significations sociales plus vaste (10). C'est de la compréhension des conditions qui favorisent et accélèrent ce processus de désapprentissage, que la robotique personnelle devrait partir avant de proposer des solutions pratiques. Cela commence peut-être par le repérage de tout ce qui est en mesure d'entretenir et de soutenir l'activité sociale de ces personnes.

Ce que je veux suggérer ici, c'est l'idée qu'avant d'anticiper ou de scénariser des usages (comme le veut la tendance actuelle dans le domaine de la conception), il serait souhaitable que la réflexion autour de l'innovation technique dresse l'inventaire de la somme d'impensés sur lesquels celle-ci fait fond. Cet effort réflexif qui consiste à savoir d'où l'on parle, devient primordial dans le cadre de l'aide à la personne. Dans cet impensé et pour ce qui concerne la robotique personnelle, il y a, nous l'avons entrevu, le statut que nous attribuons par exemple à l'humain et au vivant, avec son corollaire, les représentations que nous nous faisons du grand âge, du vieillissement et de l'autonomie de la personne. Il n'est pas anodin, comme je viens de le montrer, de mettre l'accent sur les déficiences de la personne plutôt que sur ses capacités encore intactes. Pour ce qui concerne Alzheimer, certains spécialistes en neurologie gériatrique nous invitent, par exemple, partant du constat de l'extrême complexité du tableau clinique de cette maladie, à considérer celle-ci comme un changement d'identité plutôt que comme une perte d'identité ou d'humanité, autrement dit, à accepter les signes du vieillissement comme faisant partie du déroulement normal de l'existence plutôt que l'inverse. Pour ces praticiens, les personnes en proie à des troubles cognitifs conservent un potentiel de vitalité et d'épanouissement tout au long de leurs années de déclin, qu'il faut apprendre à reconnaître et à stimuler. Aussi, ces personnes peuvent-elles être insérées dans « une société dans laquelle les troubles cognitifs sont admis » (11).

(9) Voir GZIL (F.), *Problèmes philosophiques soulevés par la maladie d'Alzheimer*, Thèse de doctorat, Université de Paris 1, 2007.

(10) Il s'agit, à toutes ces étapes, d'un processus de désapprentissage social (symétrique à celui de l'apprentissage chez l'enfant).

(11) Voir « La maladie d'Alzheimer : un mythe ? », *Sciences Humaines*, n°19, juillet-août 2010, WHITEHOUSE (J.) & GEORGE (D.), *Le mythe de la maladie d'Alzheimer*, Paris, Solal, 2010.



© Stephen Crowley/THE NEW YORK TIMES-REDUX-REA

« Les personnes en proie à des troubles cognitifs conservent un potentiel de vitalité et d'épanouissement tout au long de leurs années de déclin, qu'il faut apprendre à reconnaître et à stimuler. », patiente atteinte de démence en compagnie d'un robot personnel ressemblant à un phoque en peluche et répondant à certains stimuli (caresses, lumière, voix), Washington, juillet 2010.

On le voit, la question de la norme occupe ici encore le premier plan. La définition du périmètre d'action d'un robot d'aide à la personne atteinte de troubles cognitifs exige que l'on s'interroge au préalable sur les enjeux anthropologiques sous-jacents à la norme de la maladie elle-même. Dans la tradition de pensée occidentale, la qualité de sujet humain s'est construite par contraste avec la figure, dévalorisée et refoulée, de l'animal. L'animal-objet est le symétrique du sujet-humain, en même temps que son faire valoir (12). La vie, l'existence individuelle est sacrée, mais cette sacralité se lit dans les signes du langage et de la raison. Une partie du trouble que nous ressentons à l'égard des malades atteints d'Alzheimer tient justement au fait que les signes par quoi nous identifions l'humanité n'existent plus chez eux. La personne qui en est atteinte est toujours considérée comme un être vivant, mais plus vraiment comme un être humain (au sens donné plus haut). L'allongement de la vie, qui prend,

dans le très grand âge, l'apparence d'une « régression » à des formes d'existence non reconnues, revêt dès lors un caractère anxiogène. Il en va tout autrement dans d'autres civilisations. L'anthropologue François Lupu rappelle, par exemple, que les démences séniles ou la maladie d'Alzheimer n'existent pas dans le tableau clinique de la vieillesse dressé par la médecine chinoise. La perte du langage ou les troubles cognitifs ne sont pas ressentis comme une destitution devant entraîner l'exclusion de la communauté des humains, mais comme la manifestation d'une autre normalité, celle de la vieillesse (13) (14).

La possibilité pour des objets techniques de s'insérer dans l'environnement familial des personnes et de leur apporter réellement une assistance exige, par conséquent, un effort de clarification de certains de nos présupposés et de nos préjugés les plus enracinés. Dans cette perspective, il convient aussi de prendre en compte, selon une approche qui reste pour une bonne part à inventer, tout le savoir pratico-empirique ou profane des aidants.

## CONCLUSION : VERS UN CHANGEMENT DE PARADIGME

Tels sont, me semble-t-il, quelques-uns des changements majeurs auxquels nous convie à réfléchir le développement d'une robotique personnelle. On ne se meut plus dans un environnement séparé constitué seulement d'objets et d'entités physiques, mais dans un monde de sujets qui parlent, portent des jugements et délibèrent en fonction de valeurs et d'histoires de vies singulières, et cela nécessite de réviser en profondeur la démarche de conception des robots d'assistance à la personne. C'est toute l'épaisseur sociale et normative de la technique que les recherches

(12) Dans ce contexte, l'animal, la force animale, a longtemps servi de métaphore à la machine dans une vision mécanique du vivant. La figure du robot elle-même n'est pas étrangère à cette représentation objectivée et mécaniste du corps de l'animal.

(13) Cette approche de la sénescence rejoint les témoignages de certains aidants. Les accompagnants, les praticiens savent que dans les stades les plus avancés, cette communication à laquelle rien ne nous prépare, existe ; qu'elle est même la seule possible (un langage du corps qui passe par le toucher). « L'aidant articule dans ce cas son expérience de proche du malade à son existence quotidienne. Le point important – écrit à ce sujet Sanda Samitca, qui rapporte les propos d'une aidante – réside alors dans la possibilité d'apprendre à négocier et à s'adapter aux situations modifiées par la maladie : "Et, là aussi, alors ça, je dois vous dire que dans la maladie, j'ai découvert des moments, mais merveilleux ; des moments merveilleux que l'on aurait peut-être pas vécus si tout allait bien ; des moments de tendresse, de partage, des moments de complicité, il suffit quelquefois d'un regard, ou je lui prends la main, ou lui me prend la main" ». SAMITCA (S.), « Les secondes victimes : Vivre au quotidien auprès des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer », in *Sciences sociales et Santé*, vol. 22, n°2, juin 2004.

(14) Voir LUPU (F.), « La maladie d'Alzheimer en Chine ? », in *Gérontologie et société*, 2009/1-2, n°128-129, pp.57-73.

en robotique personnelle nous obligent donc à prendre en compte comme participant du processus de conception lui-même. C'est donc plus d'un saut qualitatif que d'un saut quantitatif dont il s'agit. La polyvalence fonctionnelle, la performance des capteurs, l'intelligence algorithmique des objets « communicants » ne rendent pas ce travail moins nécessaire : au contraire, elles en augmentent l'urgence. Les critères de puissance et de performance doivent céder à la compréhension des facteurs de familiarité et de normalité, aux routines, aux habitudes par le biais desquelles les êtres humains sont en intelligence avec le monde.

Dans le domaine de la robotique personnelle, plus que dans tout autre, s'imposent d'autres logiques, et probablement une autre culture technique. Il s'agira moins de dépasser ou de supplanter, dans le cadre d'une logique essentiellement substitutive, les savoirs pratico-cognitifs des êtres humains, que de s'inspirer d'eux, d'en comprendre les subtilités et les logiques internes.

Sur le plan de la connaissance, le principal défi que j'aperçois réside dans la possibilité d'articuler cette logique, que je qualifierai d'empirico-historique, avec la logique, plus théorique, de la modélisation, qui est dominante en matière d'ingénierie. La tradition empirico-historique met l'accent sur ce qui est particulier, elle explique l'événement en ayant recours à des

analogies ou à des associations libres d'idées (15). C'est un savoir par listes, qui n'applique pas la règle du tiers exclu et qui fonctionne sur la base du « et » conjonctif, plutôt que du « ou » disjonctif. Les normes logiques y sont subordonnées à la pluralité des faits historiques. C'est aussi ce qui rend ce type de connaissance difficilement modélisable (voire impossible à modéliser), puisque la modélisation met, quant à elle, l'accent sur ce qui est généralisable.

De manière plus concrète encore, cela exigera certainement la révision de nos croyances en matière de perfection technique. L'élément, à mon sens crucial, sur lequel repose l'avenir de la robotique personnelle sera la capacité dont elle fera montre de s'affranchir de la clôture de l'automatisme (16), c'est-à-dire d'une certaine vision de la place de l'homme dans le monde. Cela nécessitera de combiner différentes formes d'intelligence et de normativité. Mais, encore une fois, cela passera surtout, dans un premier temps, par notre capacité à reconnaître une telle pluralité, avec tout ce que cela implique en termes de renoncement et d'humilité.

(15) Je reprends cette formulation au philosophe des sciences Paul Feyerabend. FEYERABEND (P.), *Adieu la raison*, Paris, Seuil, 1989.

(16) Voir BAUDRILLARD (J.), *Le système des objets*, Paris, Gallimard, p.155, 1966, et SIMONDON (G.), *Du mode d'existence des objets techniques*, Paris, Aubier, 1958.

## BIOGRAPHIES DES AUTEURS

## ALARIO Fabio

Ingénieur chimiste, diplômé de l'École Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon (CPE Lyon), Fabio Alario a soutenu, en 1989, une thèse de Doctorat en Sciences Pétrolières, après avoir obtenu les Diplômes d'Études Approfondies en Chimie Organique et en Sciences Pétrolières. Il a ensuite effectué un stage post-doctoral à l'Université de Texas A&M, en 1990.

Fabio Alario a commencé sa carrière en tant qu'ingénieur de recherche à l'IFP Énergies nouvelles en 1989, où il a conduit, jusqu'en 2002, plusieurs projets de recherche et développement de catalyseurs pour différents procédés de raffinage et de pétrochimie. Et ensuite, jusqu'en 2004, il a été responsable à la direction générale d'IFP Énergies nouvelles d'un projet d'entreprise visant à la mise en place de méthodes de gestion de projet.

Depuis 2004, Fabio Alario est ingénieur économiste à la direction Économie et Veille d'IFP Énergies nouvelles, où il est chargé d'études technico-économiques dans les domaines de la chimie et de la valorisation du gaz carbonique, de la pétrochimie et du raffinage.

## APPERT Olivier

Olivier Appert a été nommé Président directeur général d'IFP Énergies nouvelles en avril 2003. Par ailleurs, il préside le Conseil français de l'Énergie et le Comité français du Conseil mondial de l'Énergie. Il est membre de l'Académie des Technologies.

Ancien élève de l'École Polytechnique, ingénieur général des Mines, Olivier Appert a commencé sa carrière au service des mines de Lyon, puis a occupé différents postes au ministère de l'Industrie et au cabinet du Premier ministre. En 1987, il a pris en charge la responsabilité de l'activité radiocommunication mobile au sein de la société Télécommunications Radioélectriques et Téléphoniques (TRT). Nommé en 1989 directeur des Hydrocarbures au ministère de l'Industrie, il a rejoint en 1994 la direction de l'IFP, où il a été en charge notamment de la recherche et déve-

loppement et de sa filiale, une holding technologique cotée en Bourse. En octobre 1999, il a été nommé directeur de la Coopération long terme et de l'Analyse des politiques énergétiques au sein de l'Agence Internationale de l'Énergie (AIE).

## ATTALI Christophe

Ancien élève de l'École Polytechnique (1971), Christophe Attali est ingénieur général des Mines et membre du Conseil général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies (CGEJET) au ministère de l'Économie et des Finances. Il a exercé des responsabilités de conception et de conduite du changement à la direction générale des Télécommunications, notamment dans le domaine financier et celui des systèmes d'information, ainsi que des responsabilités de direction dans des unités territoriales et des services nationaux de soutien de France Télécom. En charge de projets de refonte des systèmes d'information de santé à la direction des Hôpitaux (1995-1997) et pour le compte de la direction de la Sécurité sociale et de la Caisse nationale d'assurance-maladie (2006-2009), il a été de 1997 à 2006 sous-directeur dans les Services du Premier ministre (Secrétariat général de la Défense nationale).

## BINDER Patrice

Patrice Binder est Médecin général inspecteur (2S). Ancien auditeur du CHEAr (32), Patrice Binder est spécialisé en recherche de « biodéfense ». Sollicité par le ministère des Affaires étrangères, il a participé aux travaux de la Convention d'interdiction des armes biologiques, et il a été associé à la Commission spéciale des Nations Unies (UNSCOM) pour les inspections du désarmement de l'Irak. Il a piloté un projet fédératif pour la recherche au sein du Service de santé des armées (SSA) avant de devenir directeur de l'Institut de médecine aérospatiale du SSA. Atteint par la limite d'âge de son grade, Patrice Binder a rejoint l'Institut national pour la santé et le recherche médicale (INSERM) pour y exercer des fonctions de conseiller pour les questions de sécurité et de défense. Depuis 2004, il préside le conseil scientifique du Réseau national des laboratoires « Piratox-Biotox » et participe à la formation d'étudiants sur les questions de sécurité et de sûreté biologiques.

## DELABROY Olivier

Olivier Delabroy est directeur de la Recherche et Développement d'Air Liquide. Il définit l'orientation stratégique de la R&D du groupe, dont il gère le

réseau mondial de ses centres R&D (Europe, Amérique du Nord, Asie). Les 1000 chercheurs du groupe travaillent sur le développement de technologies innovantes pour l'industrie (énergie, métallurgie, agroalimentaire, chimie, automobile, pharmacie, etc.), la santé (dans les hôpitaux et à domicile) et l'environnement (réduction des émissions polluantes et production des énergies vertes de demain).

Il a débuté sa carrière en 1998, chez Air Liquide, à la R&D, dans les domaines de la combustion et de la métallurgie.

Il prend ensuite la direction d'American Combustion, une division d'Air Liquide Advanced Technologies US, dont le siège est basé à Atlanta (États-Unis). En 2004, il revient en France pour y occuper différentes responsabilités de management, jusqu'à prendre en charge la direction Industrielle et Logistique du département Gaz Industriel Services d'Air Liquide (France).

En 2010, il est chargé par le comité exécutif du groupe de définir le nouveau chapitre du programme stratégique d'Air Liquide pour la période 2011-2015, le programme ALMA, avant de revenir à la R&D en tant que directeur R&D.

Diplômé de Centrale Paris, titulaire d'une thèse de doctorat, Olivier Delabroy dispose de la double nationalité, Français et Américain.

Olivier Delabroy est membre du comité d'orientation FUTURIS (ANRT), du Conseil de la Fondation Air Liquide et est le Président de la Chaire de Captage, Transport et Stockage du CO<sub>2</sub> (CODOR).

Olivier Delabroy est détenteur de plusieurs brevets dans le domaine des technologies de combustion, de la réduction de la pollution et de la sidérurgie.

## DRON Dominique

Ingénieur général des Mines, Dominique Dron est en charge de la mission Financement de la transition écologique. Précédemment, elle occupait les fonctions de Commissaire générale et de Déléguée interministérielle au Développement durable.

## DUBEY Gérard

Gérard Dubey est Professeur de Sociologie à l'Institut Mines-Télécom TEM et est titulaire d'une Habilitation à Diriger des Recherches (EHESS).

Il est responsable de l'équipe UCOTIC (Usages Collectifs des TIC) au TEM et est chercheur au CET-COPRA (Centre d'Etude des Techniques des Connaissances et des Pratiques-Université Paris 1).

Il est également :

- membre de l'école doctorale de l'Université Paris 1 (Panthéon-Sorbonne) ;
- membre du comité de pilotage du RT6 « Santé numérique » de l'Institut Mines-Telecom ;

- membre du LIED (Laboratoire Interdisciplinaire des Énergies de Demain)-Université Paris 7.

## FUSAI Thierry

Thierry Fusai est Médecin en chef (MD, PhD).

Docteur en Médecine, Docteur de l'Université Aix-Marseille et titulaire d'une Maîtrise de Science et de Biologie médicale (Immunologie et parasitologie), Thierry Fusai est directeur de recherche à l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) et est chef de la division Appuis scientifique (responsable de la valorisation de la recherche).

Titulaire d'une Habilitation à Diriger des Recherches, ses travaux de recherche portent sur le paludisme, notamment :

- l'étude des interactions des globules rouges parasités par le *Plasmodium falciparum* avec l'endothélium vasculaire dans le cas du paludisme grave ;
- la recherche des marqueurs de résistance du *Plasmodium falciparum* aux anti-paludiques ;
- le développement de tests rapides pour le diagnostic du paludisme ;
- la recherche de marqueurs d'exposition aux maladies à transmission vectorielle ;
- la vectorisation des molécules leishmanicides...

Les enseignements qu'il dispense portent sur :

- la parasitologie,
- les maladies infectieuses et tropicales,
- l'immunobiochimie et la biotechnologie des anticorps.

Il est Auditeur à l'Institut des Hautes Etudes de la Défense Nationale, 48<sup>e</sup> session.

Thierry Fusai est Officier dans l'ordre de la Légion d'Honneur.

## GRINBAUM Alexei

Alexei Grinbaum est chercheur au laboratoire LAR-SIM du CEA-Saclay. Ses travaux portent sur la philosophie de la physique et les fondements de la théorie quantique.

Depuis 2003, il s'intéresse aux questions éthiques et sociales des nouvelles technologies, en particulier des nanosciences et des nanotechnologies. Il étudie les incertitudes du progrès technique et leur impact sur la gouvernance, l'application du principe de précaution et la perception des innovations technologiques par le grand public.

Ses publications sont consacrées aux grands récits technologiques et à l'analyse de la responsabilité des chercheurs. Il applique des concepts anthropologiques afin d'analyser les images des nano-objets. Ses recherches les plus récentes portent sur les questions éthiques de la biologie de synthèse.

Il a été coordinateur pour la France du projet européen « Observatoire européen des nanotechnologies », dans le cadre duquel il a contribué au *Toolkit for*



*Ethical Reflection and Communication on Nanotechnology.*

Il est membre de la CERNA (Commission de réflexion sur l'éthique de la recherche en sciences et technologies du numérique) d'Allistene.

**HARAYAMA Yuko**

Yuko Harayama était jusqu'à peu directrice adjointe de la direction de la Science, de la Technologie et de l'Industrie (STI) à l'OCDE ([www.oecd.org/sti](http://www.oecd.org/sti)). Elle y a coordonné les activités de la DSTI, et a identifié les enjeux et les moyens permettant à l'OCDE d'aider les économies à déployer tout leur potentiel d'innovation.

De nationalité japonaise, Yuko Harayama justifie de près de 20 années d'expérience dans les domaines de la science, de la technologie et de l'innovation. Elle a été chargée de mission à l'Agence japonaise pour la Science et la Technologie (JST), puis a siégé, en 2006 et 2007, au Conseil pour la politique scientifique et technologique (CSTP), organisme placé sous l'autorité du Premier ministre.

Elle a occupé plusieurs postes universitaires en Suisse et au Japon, les plus récents étant ceux de Conseiller auprès du Président de l'Université Tohoku (depuis 2005) et de Professeur au sein du Département de gestion des sciences et des technologies de l'École d'ingénieurs de l'Université Tohoku (depuis 2002). Ses derniers travaux ont porté sur les mesures prises par les pouvoirs publics afin de relever les défis sociaux, sur les systèmes d'innovation et sur la politique des pôles de compétitivité, ainsi que sur le rôle joué par le système d'enseignement supérieur en matière d'encouragement à l'innovation.

Yuko Harayama est titulaire de deux doctorats de l'Université de Genève, l'un en Économie, l'autre en Sciences de l'Éducation.

**KÉPÈS François**

François Képès est un biologiste cellulaire dont les approches mêlent la biologie moléculaire, la biologie des systèmes et la biologie de synthèse. Les travaux menés actuellement par son équipe ont pour objectif de comprendre les liens entre le plan du génome, le repliement du chromosome et l'expression des gènes. Son ambition est d'arriver, pour la première fois, à concevoir *ab initio* un génome bactérien fonctionnel. François Képès est directeur de recherche au CNRS. Il est co-fondateur et directeur du Programme d'Épigénomique (Genopole®), et est responsable d'équipe à l'institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (iSSB). Il est Professeur Invité permanent à l'Imperial College London.

Auteur de plus d'une centaine d'articles ou chapitres scientifiques, et auteur ou éditeur de 16 livres, François Képès a, ces dernières années, organisé ou

présidé 3 à 7 manifestations scientifiques internationales par an. Depuis 2005, il a participé en tant qu'orateur invité ou organisateur à plus d'une trentaine de manifestations scientifiques portant sur la biologie de synthèse.

<http://www.iSSB.Genopole.fr/~kepes/>

**LADERMAN Stephen**

Stephen Laderman exerce au sein d'Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, California 95051, États-Unis.

**LE PROUST Emily M.**

Emily M. Le Proust exerce au sein d'Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, California 95051, États-Unis.

**LINDSTROM Derek**

Derek Lindstrom exerce au sein d'Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, California 95051, États-Unis.

**PLANCHENAU Dominique**

Docteur vétérinaire et Docteur en génétique, Dominique Planchenault est inspecteur général de la santé publique vétérinaire. Il est membre du Conseil général de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Espaces ruraux, et membre de l'Académie d'agriculture de France.

De 1996 à 2008, il a été directeur du bureau des Ressources génétiques et responsable du Point Focal Europe pour les ressources génétiques animales.

De 1986 à 1996, il a occupé les fonctions de directeur des Productions animales au CIRAD.

De 1979 à 1986, il a été chercheur et ses travaux ont porté sur la productivité et les maladies non spécifiques du bétail en milieu difficile.

**ROURE Françoise**

Contrôleur général Économique et Financier, le Dr Françoise Roure est la Présidente de la section *Technologies et Société* au Conseil général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies (CGEJET) au ministère de l'Économie et des Finances.

**SAÏB Ali**

Ali Saïb est Recteur de l'Académie de Caen, depuis le 28 septembre 2012.

Avant sa nomination à la tête du rectorat, il occupait les fonctions de directeur de la Recherche au Conservatoire national des arts et métiers (CNAM), et ce depuis janvier 2009.

Il dirige, depuis 1996, une équipe de recherche à l'Institut universitaire d'hématologie à Paris. Il a également été membre de nombreuses instances d'évaluation de la recherche.

Après avoir obtenu un doctorat de l'Université Paris Diderot en 1996, Ali Saïb devient chargé de recherche à l'INSERM à partir de 1997. Puis, en 2005, il est nommé professeur à l'Université Paris Diderot, avant d'intégrer, en 2008, le CNAM, en tant que professeur titulaire de la chaire de Biologie.

Ali Saïb est co-fondateur de l'Association pour la Promotion des Sciences et de la Recherche et est co-auteur d'un documentaire télévisuel « Dr Virus et Mr Hyde » (TGA Production, France 5), qui a obtenu le Grand prix AST Ville de Paris du festival international du film scientifique (2006) et le prix du meilleur film scientifique du Festival International du Scoop et du journalisme (2006).

Depuis janvier 2012, il coordonne l'Observatoire de la biologie de synthèse.

### SANCIAUME Maurice

Maurice Sanciaume exerce au sein d'Agilent Technologies France, S.A.S., Diegem, BC B1813, Belgique.

### SCHÄCHTER Vincent

Vincent Schächter est directeur R&D de Total Gaz et Énergies Nouvelles. Il est notamment responsable des programmes et partenariats de recherche de Total dans les domaines du solaire, des biotechnologies et du stockage d'énergie.

Avant de rejoindre Total, en 2009, pour y lancer les activités de biotechnologies, il a dirigé au CEA un laboratoire à l'interface entre les mathématiques et la biologie. De 2003 à 2007, il est en charge au sein du Centre National de Séquençage, en tant que directeur Bioinformatique, de la supervision des équipes chargées d'analyser les génomes.

Entre 1999 et l'été 2002, il participe à la création de la *start-up* de biotechnologie Hybrigenics, la première *spin-off* de l'Institut Pasteur. Auparavant, il a été chercheur au département d'informatique de l'ENS et a assuré pour l'ambassade de France à Washington le suivi du secteur des Télécommunications et de l'Internet.

Il est l'auteur de plus de 20 publications dans les domaines de la biologie des systèmes, de la bioinformatique et de l'informatique théorique. Il a organisé plusieurs conférences internationales ; il a été membre du comité de pilotage de la Génopole Pasteur Île-de-France et a coordonné des projets collaboratifs financés par la Commission européenne.

Vincent Schächter est ancien élève de l'École Normale Supérieure et est docteur en mathématiques.

### SGARD Frédéric

Frédéric Sgard est analyste des politiques scientifiques au Forum Mondial de la Science de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) ([www.oecd.org/sti/gsf](http://www.oecd.org/sti/gsf)). Il est responsable d'un certain nombre d'activités du Forum, notamment de celles qui portent actuellement sur la recherche clinique et la coopération internationale en matière de recherche agronomique. Avant son entrée à l'OCDE en 2003, il a dirigé pendant 8 ans une équipe de recherche dans le domaine de la pharmacologie moléculaire au sein d'une grande entreprise pharmaceutique.

Frédéric Sgard a étudié la Génétique Moléculaire à l'Université Paris XI-Orsay (France), et a obtenu son doctorat à l'Université de Reading (Grande-Bretagne). Très impliqué dans les relations science-société, il est aussi Vice-président de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences (AFAS).

### VERT Jean-Philippe

Diplômé de l'École Polytechnique (X92) et issu du corps des Mines, Jean-Philippe Vert a obtenu une thèse de mathématique à l'École Normale Supérieure de Paris avant de travailler à l'Université de Kyoto (Japon), puis à l'École des Mines de Paris, où il dirige le Centre de Bioinformatique qu'il a créé. Il est également directeur adjoint d'une unité mixte de recherche (Mines ParisTech, l'Institut Curie et l'INSERM) sur la bioinformatique du cancer. Il est expert en apprentissage statistique et en bioinformatique, et s'intéresse en particulier à leurs applications dans la recherche contre le cancer. Auteur de plus de 80 publications scientifiques, il est lauréat de la médaille de bronze du CNRS et d'une bourse du Conseil européen de la Recherche.

## FOR OUR ENGLISH-SPEAKING READERS

## THE BIOECONOMY: KEYS TO THE TRANSITIONS IN ENERGY AND THE ENVIRONMENT

*Issue editor*

Françoise ROURE

*Foreword*

Arnaud MONTEBOURG

February 2013

## Part I: State of the art and prospects

*The bioeconomy today and prospects for development*

Frédéric SGARD and Yuko HARAYAMA

Rooted in the spectacular scientific discoveries about life made over the past fifty years, the “bioeconomy” is a promising sector for growth in this 21st century. A broader concern for the environment, less dependence on natural resources and the requisite transition of our economic system toward more sustainability open several opportunities for biotechnology, which lies at the core of bioeconomics. Realizing them necessitates implementing deliberate policies for leveling the obstructions to development.

*The scientific and technological locks on the conceptual phase of synthetic biology's development*

François KÉPÈS

Engineering is evolving fast in biology. Its advanced forms, grouped under the phrase “synthetic biology”, iteratively pair the designing and making of complex objects based on (or inspired by) biology. Like nanotechnology, synthetic biology might fully alter our approach to key techniques. Thanks to its ability to manipulate matter at the molecular level, a new generation of products, industries and markets lies ahead with applications notably in health, agribusiness, the environment, energy and materials. Making these new products involves post-genomic bimolecular methods, which have been the focus of intense efforts in research for several decades now. However the most noticeable scientific and methodological “locks” are on the phase of conception – a situation probably reflecting inadequate investments. This article identifies certain locks.

*Industrial applications of bioinformatics*

Jean-Philippe VERT

Even as high-speed technology in genomics and proteomics is invading laboratories, the life sciences are coping with an extraordinarily huge, complex mountain of data. Manipulating it to extract something biologically meaningful requires new approaches involving simulations and computers. Bioinformatics lies at the interface between

computer science and biology. It is also a vital industry for stocking, diffusing, analyzing and interpreting biological data for uses in the health industry, agribusiness or even the field of energy. An overview of bioinformatics, its stakeholders and challenges...

*Inextricably bound: Measurement and the bio-economy*Emily LEPROUST, Derek LINDSTROM,  
Maurice SANCIAUME and Stephen LADERMAN

Measurement and synthetic biology symbiosis

Synthetic biology has been described as the design and construction of biological devices and systems for useful purposes. The synthesis of DNA is a critical part of construction. Advanced measurements have been both enabling and motivating for advances in DNA synthesis chemistry. Building on decades of development of chemical synthesis of DNA and the development of DNA microarrays, additional careful attention to minimizing rare side reactions and very small non-idealities in reaction yields has enabled unprecedented levels of synthesis perfection and throughput. The industrialization of this advanced chemistry has been shown to serve as a robust and economical basis for highly sensitive and specific hybridization assays. It has also been shown to serve as a robust and economical source of user defined DNA oligonucleotides of sufficient quality to be used for synthetic biology. The availability of high quality DNA oligonucleotides, coupled with analogously industrialized processes for combining them into larger constructs, opens up the possibility of widespread adoption of synthetic biology methods. New measurement modalities are being developed as a consequence. These examples, along with others elaborated elsewhere in this volume, illustrate the close and sometimes unpredictable interplay amongst measurement, science, and biotechnology, and the foundational role of measurement in advancing the bio-economy.

## Part 2: Growth industries and their flagship technologies

## 2.1. Energy

*Second generation biofuels, an accelerator of the transition toward an economy driven by energy drawn from hydrogen*

Olivier DELABROY

The growth of a bioeconomy, especially in transportation, involves developing a biofuel industry. Second generation biofuels can be made with not only biological methods but also biomass-to-liquid processes borrowed from thermochemistry. Players in this field, including Air Liquide, are drawing up a technical and economic roadmap for competitiveness in this emerging branch of industry. Since the thermochemical approach for gasifying a biomass also yields large quantities of hydrogen, the industrialization of this branch and concomitant production of biohydrogen at competitive prices provide leverage for accelerating the transition toward using H<sub>2</sub> for transportation.

*The prospects of synthetic biology for the production of fuel from the biomass*

Vincent SCHÄCHTER

When applied to engineering the metabolism of microorganisms, synthetic biology produces a broad spectrum of biomolecules from carbohydrates and, in the near future, from the biomass in general. The markets for biofuels and for chemicals are thus hooked up through a common technological core. Synthetic biology also opens new possibilities for switching from different types of biomass to different products, thus allowing for more flexibility in development strategies and eventually in industrial operations. This opening is to be welcomed even though the economic and societal environments hardly favor biofuels. A few more years of R&D are needed to bring these new possibilities to industrial maturity. Advanced biofuels will pass the threshold at which they become profitable and will no longer need subsidies.

## 2.2. Chemistry

*Toward a chemistry with "biosources"*

Olivier APPERT and Fabio ALARIO

Raw materials produced by petrochemistry for the chemical industry might, at sometime or another, be hampered by problems of accessibility. Is a "biosource chemistry" a viable alternative to classical petrochemistry, which transforms fossil resources? Under what conditions? What role might public authorities play in this field?

## 2.3. Health

*Synthetic viruses and therapeutic prospects: The viewpoint of nanomedicine*

Thierry FUSAI

After years of biological research – of analyzing step by step the relations between the structure and functions of cellular constituents – a revolution is taking place in our conceptions: life is coming to be seen as a system; and sophisticated technologies, such as synthetic biology, are turning the genome into chemical products. In this context, highly pathogenic viruses are being used for therapy; and nanotechnology provides us with the tools of vectorization for transporting such products to their targets, thus optimizing their effects.

*Recombinant and synthetic viruses*

Ali SAÏB

Molecular biology and associated techniques are the grounds where the seeds for synthetic biology were planted; but they are linked to the history of virology. Whereas synthetic biology started infusing scientific circles in 2000, biological engineering arose out of work on viruses in the 1960s. Several techniques – now available to amateur biologists as well as scientists – have created a new forum of free exchanges, a sort of "open source" biology. Techniques increasingly available at ridiculously low costs can serve to manipulate existing viruses, create new ones or even bring extinct viruses "back to life". These manipulations are often performed in a therapeutic setting or, more simply, in the pursuit of a better understanding of life. Beyond the promising applications, several questions arise that must be submitted to debate in society so as to gauge the issues, implications and risks.

## 2.4. Seeds and new plant varieties

*Does biotechnology threaten our genetic pool of plants?*

Dominique PLANCHENAU

The many and varied tools used to obtain new varieties of plants are more or less well perceived by society. Improving plants, though still mainly a matter of luck, involves choices determined by the needs of farmers, industrialists or consumers. Luck, conditions and requirements are the key words for a dialog that should take place among all stakeholders.

## Part 3: Economic and strategic issues... and new societal frontiers

*The contours of a sustainable bioeconomy*

Dominique DRON

Materials and processes from "biosources" have aroused enormous interest worldwide among both private companies and public officials. Theoretically "renewable" materials might replace resources that can be depleted or confiscated; and bioprocesses might cause less harm than conventional ones for health and the environment, whether in industry or agriculture. True; but rushing into the bioeconomy — an economy based on living beings — guided solely by this reductionistic view and a form of reasoning inherited from the mineral economy might soon lead to disappointment and even prove more harmful. This is a matter not just of science but also of culture.

*Using the biomass for purposes other than food*

Christophe ATTALI

The joint report by the Conseil Général de l'Alimentation, de l'Agriculture et des Espaces Ruraux (CGAAER), the Conseil Général de l'Environnement and du Développement Durable (CGEDD) and the Conseil Général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies (CGEIET) is part of a collective effort to reorient the economy toward a more sustainable development. The wide variety of new uses of the biomass is already shaping an emerging bioeconomy.

*The issue of standards in the transition toward a bioeconomy*

Françoise ROURE

Questions about the availability and interoperability of digital data are essential for the innovation of the applications that are or will be used in the bioeconomy, and for their safety and security. International standards must be worked out by a technical committee devoted to biotechnology in the International Standards Organization.

*The bioeconomy's impact on defense and security: The case of synthetic biology*

Patrice BINDER

Synthetic biology is already a major, promising branch of the bioeconomy. Officials in defense and security are interested in it because of both its potentially relevant prospects and the questions raised about the safety of "goods with a dual use" (civilian and military). The development of "clubs of amateur biologists" and of a "home biology" increasingly worries public opinion. Although laws and regulations provide responses in

certain cases, other guarantees — ethical ones — must also be forthcoming. Other responses involve the commitment to a scientific code of conduct, the formation of a scientific committee on biological security and a public information campaign like the one launched by the Synthetic Biology Observatory in France.

*Synthetic biology: Questions for society*

Alexei GRINBAUM

To the stock of social, economic, political, ethical and metaphysical questions having to do with the development of biotechnology, synthetic biology has added new interrogations but, more importantly, has revived and updated older ones. Citizen confidence in scientists is no longer to be taken for granted; and as much can be said about technologists, engineers and industrialists. A new dialog between science and society must lead without delay to a set of norms for anticipating, insofar as possible, the issues that will arise as the products of synthetic biology are more widely circulated.

## MISCELLANY

*The anthropological challenge of personal robotics*

Gérard DUBEY

Occasions for a dialog between the applied and human sciences are few and far between, at least when the theoretical presuppositions underlying these disciplines are in the agenda. Since robots are, historically, a mirror image of human beings, they are a natural reason for reopening this dialog. This holds even more in the case of personal robotics, or “cobotics”, the subject of this article and one of the most promising fields of research in robotics. Given that these objects must act in the proximity of human beings, in our everyday environment and in close relations with us, broad questions arise that do not fit within the traditional bounds of engineering. By placing these objects in the anthropological and sociological framework where they take on meaning, some of the issues, practical as well as epistemological, are identified that will emerge as robots enter production on an industrial scale.

# AN UNSERE DEUTSCHSPRACHIGEN LESER

## DIE BIOÖKONOMIE, EIN SCHLÜSSELFaktor DES ENERGETISCHEN UND ÖKOLOGISCHEN WANDELS

*Vorwort*

Arnaud MONTEBOURG

### Teil 1 : Der neueste Stand der Technik und ihre Perspektiven

*Die Bioökonomie heute und ihre Entwicklungsperspektiven*

Frédéric SGARD und Yuko HARAYAMA

Die Bioökonomie, die aus den spektakulären Entdeckungen der Lebenswissenschaften der letzten 50 Jahre hervorgegangen ist, gehört zu den besonders vielversprechenden Wachstumssektoren des 21. Jahrhunderts. Die notwendige Entwicklung eines nachhaltigeren Wirtschaftssystems, eine stärkere Berücksichtigung der Umwelt und eine geringere Abhängigkeit gegenüber den natürlichen Ressourcen sind die Voraussetzungen, die den Biotechnologien, die den Kern der Bioökonomie ausmachen, zahlreiche Perspektiven bieten. Doch die Verwirklichung ihres Potenzials erfordert entschlossenes politisches Handeln, denn es gilt die Hindernisse zu beseitigen, die zur Zeit deren allseitige Entwicklung einschränken.

*Die wissenschaftlichen und technologischen Hemmnisse in der konzeptuellen Phase der synthetischen Biologie*

François KÉPÈS

Die Biotechnologie befindet sich zur Zeit in einer schnellen Entwicklungsphase. Ihre fortgeschrittenen Formen, die heute unter der Bezeichnung *synthetische Biologie* zusammengefasst sind, koppeln in häufigen Wiederholungen die Konzeption und Herstellung von komplexen Objekten, die auf der Biologie beruhen oder von ihr inspiriert sind. Ebenso wie die Nanotechnologie kann die Biotechnologie unser Verständnis gewisser Schlüsseltechnologien total verändern. So bahnt sie den Weg für eine neue Generation von Produkten, Industrien und Märkten, die auf unseren Fähigkeiten beruhen, die Materie auf molekularer Ebene zu manipulieren. Die potenziellen Anwendungen der Biotechnologie sind hauptsächlich in den Bereichen der Gesundheit, der Nahrungsmittelindustrie, der Umwelt, der Energie und der Materialwirtschaft zu finden.

Die Phase der Herstellung verdankt sich biomolekularen, so genannten post-genomischen Methoden, die seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen sind. Aber es ist die Konzeptionsphase, die von erheblichen wissenschaftlichen und methodologischen Hemmnissen betroffen ist. Diese Situation ist wahrscheinlich auf einen geringeren Forschungseinsatz zurückzuführen.

In diesem Artikel werden wir zu Recht einige dieser Hemmnisse identifizieren.

*Die industriellen Anwendungen der Bioinformatik*

Jean-Philippe VERT

Zu einem Zeitpunkt, zu dem die Verfahren in der Genomik und die großen Leistungen in der Proteomik in die Biologielaboratorien vordringen, sind die Lebenswissenschaften mit einer Flut von außerordentlich hohen und komplexen Datenmengen konfrontiert. Die Manipulation dieser Daten und deren Auswertung erfordern neue Methoden, die auf der Modellierung und der Informatik beruhen. Die Bioinformatik ist gleichzeitig eine Wissenschaft an der Schnittstelle zwischen Informatik und Biologie und eine lebensnotwendige Industrie für die Speicherung, die Analyse und die Auswertung der biologischen Daten, die in der Gesundheitsindustrie, der Nahrungsmittelindustrie und auch in der Energieerzeugung verwertet werden sollen. Dieser Artikel möchte einen kurzen Überblick über diesen Bereich, seine Akteure und seine Herausforderungen geben.

*Unauflöslich miteinander verbunden : Messung und Bioökonomie*

Emily M. LEPROUST, Derek LINDSTROM,  
Maurice SANCIAUME und Stephen LADERMAN

Die synthetische Biologie ist als eine Konzeption und Konstruktion von biologischen Substanzen und Prozessen definiert worden, die genutzt werden sollen, um neue Produkte herzustellen. Die DNA-Synthese ist ein entscheidendes Element dieser Konstruktion. Immer perfektere Messsysteme haben in der Chemie der DNA-Synthese Fortschritte erlaubt und hervorgebracht. Die jahrzehntelange Entwicklung der DNA-Synthese und die Entwicklung von DNA-Chips sowie die besondere Bemühung um die Minimalisierung seltener Nebenwirkungen und sehr geringer Defekte in der Reaktionsausbeute haben es erlaubt, beispiellose Resultate hinsichtlich der Genauigkeit und der Syntheseleistung zu erzielen. Es wurde bewiesen, dass die Industrialisierung dieser perfektionierten Chemie eine robuste und ökonomische Basis für hochsensible und spezifische Hybridisierungstests schuf. Es wurde ebenfalls bewiesen, dass sie als robuste und ökonomische Quelle für ADN-Oligonukleotide dienen kann, die den Spezifikationen entspricht, die vom Benutzer definiert werden, und die von einer Qualität sind, die für ihre Benutzung in der synthetischen Biologie hinreicht. Dank der Verfügbarkeit von ADN-Oligonukleotiden guter Qualität und dank dem gleichzeitigen Vorhandensein von ebenfalls industrialisierten Prozessen, die in größeren Konstruktionen kombiniert werden können, lassen sich die Methoden der synthetischen Biologie in großem Maßstab anwenden. Dies hat zur Folge, dass neue Messmodalitäten entwickelt werden. Diese Beispiele veranschaulichen wie andere, die in weiteren Artikeln dieser Ausgabe vorgestellt werden, die enge und manchmal unvorhersehbare Wechselwirkung zwischen der Messung, der Wissenschaft und der Biotechnologie, und sie unterstreichen die fundamentale Rolle der Messung für den Fortschritt der Bioökonomie.

## Teil 2 : Die zukunftssträchtigen Industriesektoren und ihre Spitzentechnologien

### Die Energie

*Die Biokraftstoffe der zweiten Generation (2G) : ein Beschleuniger des energetischen Übergangs zu einer Wasserstoffwirtschaft*

**Olivier DELABROY**

Die Entwicklung einer Bioökonomie, insbesondere im Transportwesen, setzt die Entwicklung eines Biokraftstoffsektors voraus. Die Herstellung von Biokraftstoffen der zweiten Generation (2G) vollzieht sich nicht nur auf biologische, sondern auch auf thermochemische Weise, die auch als BtL (*Biomass to liquids*) bezeichnet wird. Die Akteure dieses Sektors, zu denen *Air Liquide* gehört, verfolgen eine technisch-wirtschaftliche Strategie, die in absehbarer Zeit die Wettbewerbsfähigkeit dieser neuen Technologie garantieren soll.

Dieser thermochemische Weg, der auf der Gasbildung durch Biomasse beruht, erlaubt es, Wasserstoff in großem Maßstab zu gewinnen. Die Industrialisierung dieser neuen Technik und die sich daraus ergebende Herstellung von Bio-Wasserstoff zu wettbewerbsfähigen Preisen sind entscheidende Faktoren, die die Entwicklung einer Mobilität durch Wasserstoff zu beschleunigen vermag.

*Die Perspektiven der synthetischen Biologie in der Produktion von Kraftstoffen auf der Basis von Biomasse*

**Vincent SCHÄCHTER**

Die synthetische Biologie, die Verfahren zur Konstruktion von Stoffwechselwegen in Mikroorganismen gefunden hat, erweitert beträchtlich das Spektrum der Biomoleküle, die sich auf der Basis von Zucker und bald auch aus nicht der Ernährung dienender Biomasse herstellen lassen. Somit verbindet sie die Märkte der Biokraftstoffe mit denen der Chemie auf dem Wege einer gemeinsamen technologischen Grundlage und vermehrt die Möglichkeiten der Verwertung verschiedener Sorten von Biomasse zu verschiedenen Produkten um ein Vielfaches, und ermöglicht eine größere Flexibilität der Entwicklungsstrategien und in absehbarer Zukunft auch industrielle Projekte. Eine solche Perspektive ist sehr erwünscht, denn die aktuelle wirtschaftliche und gesellschaftliche Konstellation ist für Biokraftstoffe nicht besonders günstig. Einige Jahre und beträchtliche Bemühungen in Forschung und Entwicklung sind noch notwendig, um diese neuen Verfahren zur Herstellung neuer Kraftstoffe zur industriellen Reife zu bringen. Es werden die letzten Bioprodukte sein, die die Rentabilitätsschwellen – abgesehen von jeder Subventionspolitik – überschreiten.

### Die Chemie

*Eine biobasierte Chemie*

**Olivier APPERT und Fabio ALARIO**

Gewisse Rohstoffe, welche die chemische Industrie von der Erdölchemie bezieht, können über kurz oder lang nicht mehr so leicht zugänglich sein. Ist eine biobasierte Chemie eine denkbare Alternative zur klassischen Erdölchemie, die auf der Transformation fossiler Ressourcen beruht ? Zu welchen

Bedingungen ? Welche Rolle könnte der Staat auf diesem Gebiet spielen ?

### 2.3. Die Gesundheit

*Die synthetischen Viren und ihre therapeutischen Perspektiven – Der Standpunkt der Nano-Medizin*

**Thierry FUSAI**

Nach jahrelanger biologischer Forschung, die darin bestand, einen Teilbereich nach dem anderen zu analysieren und die Beziehungen zwischen der Struktur und den Funktionen der zellularen Bestandteile verstehen zu wollen, sind wir mit einer konzeptuellen Revolution konfrontiert : das Lebendige wird zum System ; raffinierte Technologien, wie die synthetische Biologie, verwandeln das Genom in chemische Produkte.

In diesem Zusammenhang werden hoch pathogene Viren zu therapeutischen Zwecken gezielt verwendet und die Nanotechnologien bieten uns die Werkzeuge zur Vektorisierung, um ihre Wirkung genau bestimmen und optimieren zu können.

*Neukombinierte Viren und synthetische Viren*

**Ali SAÏB**

Die Entwicklung der Molekularbiologie und der mit ihr verbundenen Technologien, die die Grundlagen für die Anfänge der synthetischen Biologie schufen, ist aufs Engste mit der Geschichte der Virologie verbunden. Auch wenn die synthetische Biologie erst seit dem Jahr 2000 in der Welt der Wissenschaft Verbreitung fand, haben die biologischen Ingenieurwissenschaften ihre ersten Schritte mit dem Virus und seiner Erforschung schon seit den 1960er Jahren getan. Heute erlauben es die zahlreichen technischen Möglichkeiten, die nicht nur den Wissenschaftlern, sondern auch den Amateurbiologen zur Verfügung stehen, die einen neuen freien Raum des Austauschs strukturieren (eine Art *open source* für Biologie), zu überdies lächerlich geringen Kosten existierende Viren zu manipulieren, neue zu schaffen, oder sogar verschwundene Viren neu zu „erschaffen“. Diese Manipulationen werden oft im Rahmen therapeutischer Anwendungen vorgenommen oder dienen einfacher gesagt einem besseren Verständnis des Lebendigen. Jenseits der vielversprechenden Anwendungen lassen diese neuen Möglichkeiten zahlreiche Fragen aufkommen, die in einen gesellschaftlichen Dialog integriert werden müssen, der das ganze Ausmaß der Anliegen, Problematiken und möglichen Risiken zu umfassen vermag.

### Das Saatgut und die neuen Pflanzensorten

*Ist unser pflanzliches genetisches Erbgut durch die Biotechnologien bedroht ?*

**Dominique PLANCHENAULT**

Die Methoden zur Erzeugung neuer Pflanzensorten sind zahlreich und äußerst vielfältig. Sie haben außerdem die Besonderheit, mehr oder weniger gut von der Gesellschaft akzeptiert zu werden. Selbst wenn die Verbesserung der Pflanzen im Grunde genommen das Ergebnis eines Zufalls bleibt, hängt sie von bestimmten Entscheidungen ab, die sich aus dem Bedarf der Landwirte, der Industriellen und der Endverbraucher ergeben. Zufall, Zwänge und Ansprüche sind die wichtigsten Begriffe eines Dialogs, der zwischen allen Akteuren geführt werden muss.

## Teil 3 : Wirtschaftliche und strategische Herausforderungen und neue gesellschaftliche Grenzen

*Die Umriss einer vertretbaren Bioökonomie*

**Dominique DRON**

Die so genannten „biobasierten“ Substanzen und Prozesse wecken weltweit bei privaten wie bei öffentlichen Akteuren ein äußerst lebhaftes Interesse. Tatsächlich können die Substanzen, die theoretisch erneuerbar sind, erschöpfbare oder konfiszierbare Ressourcen ersetzen, während die Prozesse weniger schädlich für Gesundheit und Umwelt als ihre konventionellen Vorgänger sein könnten, sei es in der Industrie oder in der Landwirtschaft.

Gewiss. Aber verließ man sich übereilt auf die Bioökonomie (d.h. auf die Lebenswissenschaften) und folgte nur dieser begrenzten Vision unter Beibehaltung der Denkweise der organischen Ökonomie, so bestünde nicht nur sehr schnell die Gefahr, Enttäuschungen zu erleben, sondern zudem noch ernste Schäden zu verursachen. Es handelt sich also nicht nur um Wissenschaft, sondern auch um Kultur.

*Die nicht der Ernährung dienenden Nutzungsweisen der Biomasse*

**Christophe ATTALI**

Der gemeinsam erstellte Bericht des *Conseil général de l'Alimentation, de l'Agriculture et des Espaces ruraux* (Generalrat für Ernährung, Landwirtschaft und ländliche Räume), des *Conseil général de l'Environnement et du Développement durable* (Generalrat für Umwelt und nachhaltige Entwicklung) und des *Conseil général de l'Économie, de l'Industrie, de l'Énergie et des Technologies* (Generalrat für Wirtschaft, Industrie, Energie und Technologien) ist ein Beitrag zur kollektiven Anstrengung, die der Wirtschaft durch mehr Nachhaltigkeit eine neue Orientierung geben soll: die neuen Nutzungsweisen der Biomasse tragen in ihrer ganzen Vielfalt schon heute zur Entstehung der Bioökonomie bei.

*Die Bedeutung der Normierung in der Entwicklung der Bioökonomie*

**Françoise ROURE**

Die Frage der Verfügbarkeit und der Interoperabilität der digitalen Daten ist für die Innovation, den Schutz und die Sicherheit der Anwendungen, die im Rahmen der Bioökonomie entwickelt wurden und werden, von großer Bedeutung.

Es handelt sich um eine notwendige Normierungsaufgabe auf internationaler Ebene, für die ein technischer Ausschuss in der ISO (Internationale Organisation für Standardisierung) geschaffen wurde, der mit den Biotechnologien befasst ist.

*Die Auswirkung der Bioökonomie auf den Sektor der Verteidigung und Sicherheit : das Beispiel der synthetischen Biologie*

**Patrice BINDER**

Die synthetische Biologie ist schon einer der Zukunftssektoren der Bioökonomie. Der Sektor der Verteidigung und der Sicherheit bekundet Interesse für dieses Gebiet, denn zum einen bietet es Perspektiven und Möglichkeiten technischer

Entwicklung für den Sektor, und zum anderen wirft es Fragen der Sicherheit hinsichtlich der „Güter mit doppelter Nutzung“ (für zivile und militärische Zwecke) auf. Die Entwicklung von „Amateurbiologen-Clubs“ oder von Angeboten für „Biologie zu Hause“ beunruhigt auch die Öffentlichkeit. Wenn Gesetze und Vorschriften heute diese Sorgen gebührend berücksichtigen, so ist es doch notwendig, andere Garantien zusätzlich zum rein rechtlichen Rahmen einzuführen – ethische Garantien. „Wissenschaftliche Verpflichtungen zur Deontologie“ und die Bildung eines wissenschaftlichen Ausschusses für biologische Sicherheit könnten dieser Erwartung entsprechen, um die Aufgabe des *Observatoire de la Biologie de Synthèse*, das zur Information der Öffentlichkeit verpflichtet ist, zu ergänzen.

*Synthetische Biologie und gesellschaftliche Fragen*

**Alexei GRINBAUM**

Unter den Fragen gesellschaftlicher, wirtschaftlicher, politischer, ethischer und metaphysischer Natur, die sich aus der Entwicklung der Biotechnologien ergeben, wirft die synthetische Biologie sicher einige neue Fragen auf. Doch vor allem aktualisiert sie erneut alte Fragen. Das Vertrauen in den Wissenschaftler ist heute nicht mehr unbedingt sicher. Dasselbe gilt für Technologen, Ingenieure und Industrielle. In diesem erneut geführten Dialog zwischen Gesellschaft und Wissenschaft ist es absolut notwendig, unverzüglich einen normativen Rahmen zu erarbeiten, der so weit als möglich die zukünftigen Problematiken antizipieren soll, die durch eine weitreichende Verbreitung der Produkte der synthetischen Biologie hervorgerufen werden können.

## ANDERE THEMEN

*Die anthropologischen Herausforderungen der kooperativen Robotik*

**Gérard DUBEY**

Die Gelegenheiten zum Dialog zwischen den angewandten Wissenschaften und den Humanwissenschaften sind ziemlich selten, sobald man die theoretischen Voraussetzungen berührt, auf deren Basis sich unsere jeweiligen Disziplinen herausgebildet haben. Doch in dem Maße wie das Bild des Roboters historisch aus der Selbstwahrnehmung des Menschen im Spiegel abzuleiten ist, lädt es *natürlich* dazu ein, einen solchen Dialog erneut aufzunehmen und zu vertiefen. Dies trifft zweifelsohne noch stärker auf die kooperative Robotik – für die Mensch-Roboter-Kooperation – zu, dem Gegenstand dieses Artikels, denn sie stellt zur Zeit eins der fruchtbarsten Forschungsfelder der Robotik dar. Die Tatsache, dass diese Objekte im Nahbereich der auf sie angewiesenen Menschen agieren müssen, in ihrem täglichen und persönlichen Umfeld, löst einen Komplex von Fragen aus, mit denen die Ingenieurwissenschaften traditionell nicht befasst sind. Indem ich diese Objekte wieder in den anthropologischen und soziologischen Zusammenhang stelle, der ihnen Sinn verleiht, schlage ich vor, einige der sowohl praktischen als auch epistemologischen Herausforderungen zu identifizieren, mit denen man sich angesichts der in industriellem Maßstab vorangetriebenen Entwicklung auseinandersetzen muss.

*Koordinierung der Beiträge von Françoise ROURE*



# A NUESTROS LECTORES DE LENGUA ESPAÑOLA

## LA BIOECONOMÍA, FACTOR CLAVE DE LA TRANSICIÓN ENERGÉTICA Y ECOLÓGICA

*Prefacio*

Arnaud MONTEBOURG

### 1a parte: Situación actual y perspectivas

*La bioeconomía hoy en día y sus perspectivas de desarrollo*

Frédéric SGARD y Yuko HARAYAMA

Gracias a los espectaculares descubrimientos científicos de los últimos cincuenta años, la bioeconomía es uno de los sectores de crecimiento más prometedores del siglo XXI. La transición necesaria de nuestro sistema económico hacia una mayor sostenibilidad, mayor preocupación por el medio ambiente y menor dependencia de los recursos naturales ofrecen a la biotecnología, núcleo de la bioeconomía, grandes oportunidades. Pero la realización de su potencial requerirá la aplicación de políticas proactivas, con el fin de superar los obstáculos que actualmente limitan su desarrollo pleno.

*Las restricciones científicas y tecnológicas en la fase conceptual de la biología sintética*

François KÉPÈS

La bioingeniería evoluciona rápidamente. Sus formas avanzadas, actualmente agrupadas bajo el término de *biología sintética*, reúnen iterativamente el diseño y fabricación de objetos complejos basados en (o inspirados por) la biología. Al igual que la nanotecnología, es probable que la biología sintética cambie totalmente nuestro enfoque de algunas tecnologías clave. De esta forma, abre el camino para una nueva generación de productos, industrias y mercados construidos sobre nuestra capacidad de manipular la materia al nivel molecular.

Las aplicaciones potenciales de la biología sintética se encuentran principalmente en las áreas de sanidad, alimentación, medio ambiente, energía y materiales.

La fase de fabricación emplea métodos biomoleculares conocidos como post-genómicos que han sido objeto de profundas investigaciones desde hace varias décadas.

Ahora bien, la fase de diseño se ve afectada por restricciones científicas y metodológicas importantes, una situación que refleja probablemente una menor inversión.

En este artículo, identificaremos precisamente algunas de estas restricciones.

*Las aplicaciones industriales de la bioinformática*

Jean-Philippe VERT

En la época en la que las tecnologías genómicas y proteómicas de alta velocidad invaden los laboratorios de biología, las ciencias de la vida se enfrentan a una avalancha de datos extremadamente grandes y complejos. Manipular estos datos y extraer su significado biológico requiere nuevos enfoques

basados en la modelización y la informática. La bioinformática es una ciencia entre la informática y la biología, y una industria vital para almacenar, distribuir, analizar e interpretar los datos biológicos para su uso en la industria sanitaria, agroalimentaria o energética. Este artículo proporciona una breve visión general del campo, sus actores y desafíos.

*Inextricably bound: measurement and the bio-economy*

Emily M. LEPROUST, Derek LINDSTROM, Maurice SANCIAUME y Stephen LADERMAN

La biología sintética se ha definido como el diseño y la construcción de herramientas y sistemas biológicos con fines utilitarios. La síntesis de ADN es un elemento crítico para esta construcción. Los sistemas avanzados de medición han permitido obtener avances en la química de síntesis de ADN. Asimismo, se han alcanzado niveles sin precedentes en términos de perfección y velocidad de síntesis gracias al desarrollo de la síntesis química de ADN y de microchips de ADN, desde hace varias décadas, así como la atención prestada a la reducción de las pocas reacciones secundarias e imperfecciones en los rendimientos de las reacciones. Se ha demostrado que la industrialización de esta química avanzada crea una base sólida y económica para ensayos de hibridación altamente sensibles y específicos. También se ha demostrado que podría servir como una fuente sólida y económica para oligonucleótidos de ADN que cumplen con especificaciones definidas por el usuario, con calidad suficiente para que puedan ser utilizados en biología sintética. La disponibilidad de oligonucleótidos de ADN de buena calidad, asociada con procesos industrializados permite combinarlos en estructuras más grandes, abriendo la posibilidad de una adopción muy amplia de los métodos de la biología sintética. Nuevos métodos de medición se desarrollan en consecuencia. Estos ejemplos, como otros que se presentan en otros artículos de este número, ilustran la relación cercana y a veces impredecible entre la medición, la ciencia y la biotecnología; y el papel clave de la medición en el progreso de la bioeconomía.

### 2a parte: Los sectores industriales vanguardistas y sus tecnologías de punta

#### 2.1. La energía

*Los biocombustibles de segunda generación (2G), aceleradores de la transición energética hacia una economía H2 energía*

Olivier DELABROY

El desarrollo de una bioeconomía, en particular para el transporte, pasa por el desarrollo de un sector de biocombustibles. Además de la vía biológica, la producción de biocombustibles de segunda generación (2G) se realiza de forma termoquímica, también llamada BTL (Biomasa a Líquido). Los actores del sector, incluyendo Air Liquide, se movilizan para llevar a producir una hoja de ruta técnica y económica que asegure la competitividad de este sector emergente a largo plazo.

El proceso termoquímico, basado en la gasificación de la biomasa, también permite producir hidrógeno a gran escala. La industrialización de este sector emergente y la producción asociada de bio-hidrógeno a precios competitivos constituye un estímulo importante para acelerar la transición hacia las soluciones de movilidad a base de hidrógeno.

*Las perspectivas de la biología sintética en la producción de combustibles provenientes de la biomasa*

**Vincent SCHÄCHTER**

La biología sintética aplicada a la ingeniería del metabolismo de microorganismos amplía enormemente el espectro de las biomoléculas que se pueden producir usando azúcares, y dentro de poco a partir de la biomasa no alimentaria. Al hacerlo, se conecta el mercado de biocombustibles con el de la química a través de un tronco tecnológico común, y se multiplican las vías posibles de paso de diferentes tipos de biomasa a diferentes tipos de productos, lo que permite una mayor flexibilidad en las estrategias de desarrollo y, a cierto plazo, en las operaciones industriales. Esta apertura cae bien en un momento en que el entorno económico y social no es favorable a los biocombustibles. Aún se requieren unos cuantos años y algunos esfuerzos de I + D para que estos nuevos caminos hacia los biocombustibles avanzados lleguen a su madurez industrial. De esta manera los biocombustibles serán los últimos productos biológicos en pasar el punto de equilibrio económico sin subvenciones.

## 2.2. La química

*Hacia una química con fuentes biológicas*

**Olivier APPERT y Fabio ALARIO**

El acceso a ciertas materias primas suministradas por la industria química petroquímica puede convertirse en un serio problema a mediano o largo plazo. La química con fuentes biológicas, ¿es una alternativa viable a la petroquímica convencional basada en la transformación de combustibles fósiles? ¿Bajo qué condiciones? ¿Cuál podría ser el rol del gobierno en esta área?

## 2.3. La salud

*Los virus sintéticos y sus perspectivas terapéuticas. El punto de vista de la nano-medicina*

**Thierry FUSAI**

Después de años de investigación en biología pasados a analizar, compartimiento tras compartimiento, la relación entre la estructura y las funciones de los componentes celulares, asistimos a un cambio de paradigma: los seres vivos se convierten en sistema; tecnologías sofisticadas, tales como la biología sintética, transforman el genoma en productos químicos.

En este contexto, se controlan virus altamente patógenos con fines terapéuticos y la nanotecnología nos ofrece herramientas de vectorización para orientar y optimizar sus efectos.

*Virus recombinantes y virus sintéticos*

**Ali SAÏB**

El surgimiento de la biología molecular y de las tecnologías asociadas, que fueron la base para estructurar los principios de la biología sintética, está íntimamente relacionado con la historia de la virología. Aunque la biología sintética sólo se ha generalizado en la comunidad científica en los años 2000, la

ingeniería biológica ha hecho su debut con los virus desde los años 1960. Hoy en día, muchas herramientas técnicas disponibles no sólo para la comunidad científica, sino también para los biólogos aficionados, que estructuran un nuevo espacio de libre cambio (una especie de *open source* biológico) y que además tienen un coste muy bajo, permiten manipular los virus existentes, crear nuevos e incluso “revivir” virus desaparecidos. Estas manipulaciones se realizan frecuentemente en el contexto de aplicaciones terapéuticas o simplemente contribuyen a una mejor comprensión de los seres vivos. Más allá de las aplicaciones prometedoras, estas nuevas posibilidades plantean muchas preguntas que necesitan ser integradas en un diálogo social que permita apreciar su importancia, implicaciones y riesgos asociados.

## 2.4. Las semillas y las nuevas variedades vegetales

*Nuestro patrimonio genético, ¿está amenazado por las biotecnologías?*

**Dominique PLANCHENAULT**

Las herramientas utilizadas para la obtención de nuevas variedades vegetales son múltiples y muy variadas. También tienen la particularidad de ser más o menos apreciadas por la sociedad. Aunque principalmente sea el resultado de la casualidad, el fitomejoramiento resulta de selecciones determinadas por las necesidades de los agricultores, los industriales y los consumidores finales. Casualidad, restricciones y exigencias las palabras clave de un diálogo que debe establecerse entre todos los interesados.

## 3ª parte: aspectos económicos, estratégicos y nuevas fronteras sociales

*Los contornos de una bioeconomía sostenible*

**Dominique DRON**

Los materiales y procesos de origen biológico renovable despiertan gran interés en todo el mundo, tanto para los actores privados como públicos. De hecho, los materiales, teóricamente renovables, pueden sustituir recursos agotables o confiscables, mientras que el proceso puede ser menos nocivo para la salud y el medio ambiente, que los procesos tradicionales, ya sea en la industria o la agricultura.

Ahora bien, precipitarse de lleno en la bioeconomía (es decir, la economía de los seres vivos) con esta visión restringida y los razonamientos de la economía mineral nos expondría no sólo a rápidas decepciones, sino también a graves daños colaterales. Por lo tanto, no sólo se trata de ciencia, sino también de cultura.

*Los usos no alimentarios de la biomasa*

**Christophe ATTALI**

El informe conjunto del Consejo General de la Alimentación, la Agricultura y el Medio Rural (CGAAER), del Consejo General del Medio Ambiente y del Desarrollo Sostenible (CGEDD) y del Consejo General de la Economía, Industria, Energía y Tecnología (CGEIET) contribuye al esfuerzo colectivo para reorientar la economía hacia un desarrollo más sostenible. Los nuevos usos de la biomasa, en toda su diversidad, contribuyen desde ahora a la aparición de la bioeconomía

*Los problemas de la normalización en la transición hacia la bioeconomía*

**Françoise ROURE**

La cuestión de la disponibilidad e interoperabilidad de los datos digitales es un reto importante para la innovación y la seguridad de las aplicaciones que están siendo y serán desarrolladas como parte de la bioeconomía.

Un trabajo necesario de normalización a nivel internacional requiere la creación de un comité técnico en la ISO (International Organization for Standardization), dedicado a la biotecnología.

*El impacto de la bioeconomía en el sector de la defensa-seguridad, el ejemplo de la biología sintética*

**Patrice BINDER**

La biología sintética ya es un sector prometedor de la bioeconomía. El sector de la defensa y la seguridad se interesa en ella porque, por un lado, las perspectivas y oportunidades de desarrollo tecnológico que ofrece y, en segundo lugar, por las cuestiones de seguridad que plantea en términos de “bienes de doble uso” (civil y militar). El desarrollo de los “clubes de biólogos aficionados” o de “biología en casa”, también preocupa la opinión pública. Si bien el marco legal y regulatorio puede responder por el momento a algunos de estos problemas, es necesario aportar otras garantías además de este marco puramente legal, garantías éticas. Los “compromisos de ética científica” y el establecimiento de un Comité Científico para la bioseguridad podría responder a este interrogante, junto a la misión de información pública asegurada por el Observatorio de Biología Sintética.

*Biología sintética y problemas sociales*

**Alexei GRINBAUM**

Entre los temas sociales, económicos, políticos, éticos y metafísicos relacionados con el desarrollo de la biotecnología,

la biología sintética plantea nuevas preguntas. Pero lo más importante, reactualiza preguntas antiguas.

La confianza que el ciudadano otorga al científico ya no se adquiere automáticamente. Lo mismo sucede con los tecnólogos, ingenieros e industriales.

En este diálogo renovado entre la ciencia y la sociedad se impone la necesidad de establecer sin demora un marco jurídico que, en la medida de lo posible, anticipe los futuros problemas que plantearía una amplia difusión de los productos de la biología sintética.

## OTROS TEMAS

*Los desafíos antropológicos de la robótica personal*

**Gérard DUBEY**

Las oportunidades para el diálogo entre las ciencias aplicadas y las humanidades son relativamente raras cuando se tratan los supuestos teóricos en los que se han constituido nuestras respectivas disciplinas. Sin embargo, en la medida en que se inscriba históricamente, en un juego especular con la figura humana, la figura del robot invita *naturalmente* a renovar y fortalecer este tipo de diálogo. Esto es aún más cierto cuando se habla de robótica personal o colaborativa - la cobótica - tema de este artículo, que actualmente es una de las áreas de investigación más fructífera en la robótica. El hecho de que estos objetos deben funcionar cerca a los seres humanos en su entorno cotidiano e íntimo abre un vasto campo de preguntas que es tradicionalmente no forman parte de la ingeniería. Al situar estos objetos en el marco antropológico y sociológico en el que tienen sentido, el autor trata de identificar algunos de los retos tanto prácticos como epistemológicos, que suscita la perspectiva de su desarrollo a escala industrial.

*El dossier ha sido coordinado por Françoise Roure*

Publié par  
**ANNALES  
 DES  
 MINES**  
 Fondées en 1794

**F**ondées en 1794, les Annales des Mines comptent parmi les plus anciennes publications économiques. Consacrées hier à l'industrie lourde, elles s'intéressent aujourd'hui à l'ensemble de l'activité industrielle en France et dans le monde, sous ses aspects économiques, scientifiques, techniques et socio-culturels.

**D**es articles rédigés par les meilleurs spécialistes français et étrangers, d'une lecture aisée, nourris d'expériences concrètes : les numéros des Annales des Mines sont des documents qui font référence en matière d'industrie.

**L**es *Annales des Mines* éditent trois séries complémentaires :

**Réalités Industrielles,  
 Gérer & Comprendre,  
 Responsabilité & Environnement.**

#### RÉALITÉS INDUSTRIELLES

**Q**uatre fois par an, cette série des *Annales des Mines* fait le point sur un sujet technique, un secteur économique ou un problème d'actualité. Chaque numéro, en une vingtaine d'articles, propose une sélection d'informations concrètes, des analyses approfondies, des connaissances à jour pour mieux apprécier les réalités du monde industriel.

#### GÉRER & COMPRENDRE

**Q**uatre fois par an, cette série des *Annales des Mines* pose un regard lucide, parfois critique, sur la gestion « au concret » des entreprises et des affaires publiques. *Gérer & Comprendre* va au-delà des idées reçues et présente au lecteur, non pas des recettes, mais des faits, des expériences et des idées pour comprendre et mieux gérer.

#### RESPONSABILITÉ & ENVIRONNEMENT

**Q**uatre fois par an, cette série des *Annales des Mines* propose de contribuer aux débats sur les choix techniques qui engagent nos sociétés en matière d'environnement et de risques industriels. Son ambition : ouvrir ses colonnes à toutes les opinions qui s'inscrivent dans une démarche de confrontation rigoureuse des idées. Son public : industries, associations, universitaires ou élus, et tous ceux qui s'intéressent aux grands enjeux de notre société.

**ABONNEZ-VOUS  
 AUX  
 ANNALES DES MINES**

**RÉALITÉS INDUSTRIELLES**

et

**GÉRER & COMPRENDRE**

et

**RESPONSABILITÉ  
 & ENVIRONNEMENT**

**DEMANDE DE  
 SPÉCIMEN**

L'INDUSTRIE  
 AU  
 CONCRET

## BULLETIN D'ABONNEMENT

A retourner accompagné de votre règlement  
aux Editions ESKA <http://www.eska.fr>  
12, rue du Quatre-Septembre - 75002 Paris  
Tél. : 01 42 86 55 73 - Fax : 01 42 60 45 35

Je m'abonne pour 2013, aux Annales des Mines

### Réalités Industrielles

4 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 89 €	<input type="checkbox"/> 109 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 117 €	<input type="checkbox"/> 141 €

### Réalités Industrielles + Responsabilité & Environnement

8 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 171 €	<input type="checkbox"/> 206 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 215 €	<input type="checkbox"/> 278 €

### Réalités Industrielles + Gérer & Comprendre

8 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 171 €	<input type="checkbox"/> 206 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 215 €	<input type="checkbox"/> 278 €

### Réalités Industrielles + Gérer & Comprendre + Responsabilité & Environnement

12 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 219 €	<input type="checkbox"/> 276 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 324 €	<input type="checkbox"/> 387 €

Nom .....

Fonction .....

Organisme .....

Adresse .....

Je joins :  un chèque bancaire à l'ordre des Editions ESKA  
 un virement postal aux Editions ESKA,  
CCP PARIS 1667-494-Z  
 je souhaite recevoir une facture

## DEMANDE DE SPÉCIMEN

A retourner à la rédaction des Annales des Mines  
120, rue de Bercy - Télédod 797 - 75572 Paris Cedex 12  
Tél. : 01 53 18 52 71 - Fax : 01 53 18 52 72

Je désire recevoir, dans la limite des stocks  
disponibles, un numéro spécimen :

- de la série **Réalités Industrielles**  
 de la série **Gérer & Comprendre**  
 de la série **Responsabilité & Environnement**

Nom .....

Fonction .....

Organisme .....

Adresse .....

Publié par  
**ANNALES  
DES  
MINES**  
Fondées en 1794

Fondées en 1794, les Annales des Mines comptent parmi les plus anciennes publications économiques. Consacrées hier à l'industrie lourde, elles s'intéressent aujourd'hui à l'ensemble de l'activité industrielle en France et dans le monde, sous ses aspects économiques, scientifiques, techniques et socio-culturels.

Des articles rédigés par les meilleurs spécialistes français et étrangers, d'une lecture aisée, nourris d'expériences concrètes : les numéros des Annales des Mines sont des documents qui font référence en matière d'industrie.

Les Annales des Mines éditent trois séries complémentaires :

**Réalités Industrielles,  
Gérer & Comprendre,  
Responsabilité & Environnement.**

### RÉALITÉS INDUSTRIELLES

Quatre fois par an, cette série des Annales des Mines fait le point sur un sujet technique, un secteur économique ou un problème d'actualité. Chaque numéro, en une vingtaine d'articles, propose une sélection d'informations concrètes, des analyses approfondies, des connaissances à jour pour mieux apprécier les réalités du monde industriel.

### GÉRER & COMPRENDRE

Quatre fois par an, cette série des Annales des Mines pose un regard lucide, parfois critique, sur la gestion « au concret » des entreprises et des affaires publiques. Gérer & Comprendre va au-delà des idées reçues et présente au lecteur, non pas des recettes, mais des faits, des expériences et des idées pour comprendre et mieux gérer.

### RESPONSABILITÉ & ENVIRONNEMENT

Quatre fois par an, cette série des Annales des Mines propose de contribuer aux débats sur les choix techniques qui engagent nos sociétés en matière d'environnement et de risques industriels. Son ambition : ouvrir ses colonnes à toutes les opinions qui s'inscrivent dans une démarche de confrontation rigoureuse des idées. Son public : industries, associations, universitaires ou élus, et tous ceux qui s'intéressent aux grands enjeux de notre société.

L'INDUSTRIE  
AU  
CONCRET