

# Stratégie nationale de recherche et d'innovation

## BIOLOGIE DE SYNTHÈSE : DÉVELOPPEMENTS, POTENTIALITÉS ET DÉFIS

Mars 2011

Groupe de travail  
« Biologie de synthèse »

Sommaire.....	1
SYNTHÈSE.....	2
INTRODUCTION.....	4
DÉFINITION DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE .....	5
ÉMERGENCE ET ÉVOLUTION .....	6
1. Sur le plan fondamental.....	6
2. Au niveau technologique.....	6
ENJEUX DE SOCIÉTÉ .....	8
1. Sûreté et sécurité.....	8
2. Propriété intellectuelle.....	8
3. Éthique.....	9
APPLICATIONS ET MARCHÉS .....	10
ÉTAT DES LIEUX INTERNATIONAL ET NATIONAL .....	11
FORCES ET FAIBLESSES EN FRANCE .....	12
1. Recherche et Développement .....	12
2. Enseignement.....	12
3. Programmation .....	12
4. Débat Science et Société.....	12
FACTEURS CLÉS DE SUCCÈS .....	13
PROPOSITIONS POUR DÉVELOPPER LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE .....	14
1. Créer des centres d'excellence multidisciplinaires, alliant recherche et formation en BS.....	14
2. Promouvoir un véritable dialogue entre science et société .....	15
3. Mobiliser en synergie les acteurs institutionnels, publics et industriels.....	15
4. Créer une politique de financement incitatrice .....	16
5. Harmoniser les politiques et maîtriser les risques à l'échelle Européenne et Internationale .....	17
LEVIERS D'ACTION.....	19
ANNEXES.....	20
1. Documents de référence (classés du plus récent au plus ancien).....	20
2. Lexique .....	21
3. Le Groupe de Travail "Biologie de Synthèse" .....	21

Notre société est confrontée à des exigences nouvelles en matière de médicaments innovants, de production industrielle plus respectueuse de l'environnement, d'alternatives énergétiques, de nouveaux matériaux.

En raison de son fort potentiel économique dans de vastes domaines applicatifs (santé, environnement, énergie et matériaux), la biologie de synthèse (BS) a été identifiée comme une priorité de la stratégie nationale de recherche et d'innovation. À ce titre, la BS s'inscrit bien dans le programme "Investissements d'avenir" du gouvernement, en tant que technologie émergente d'ingénierie biologique. L'enjeu actuel est de déterminer les actions à conduire afin de développer les compétences et de créer les infrastructures requises pour un développement en phase avec les besoins économiques et les attentes éthiques et sociétales du pays.

**La BS se définit par la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels, en couplant modélisation mathématique et méthodes biomoléculaires.** Son émergence s'appuie sur la puissance analytique de la biologie moléculaire (-omiques) et sur les modèles prédictifs et explicatifs qui en intègrent les résultats (biologie systémique), ainsi que sur la chute drastique des coûts du calcul scientifique et de la lecture et écriture de l'ADN.

Ce rapport propose :

### **- Une analyse de l'évolution récente de la BS :**

L'émergence de la BS est fondée sur la progression rapide des connaissances fondamentales en biologie et chimie du vivant et surtout sur les convergences entre nanotechnologies, sciences de la vie et de l'information. Couplées à de nouvelles technologies de fabrication et de robotisation, elles permettent d'envisager une évolution rapide des potentialités offertes par la BS (médicaments, biosenseurs, systèmes de production propres...).

### **- Les applications potentielles et enjeux sociétaux :**

Le potentiel économique de la BS est considérable et pourrait permettre de réaliser un saut substantiel pour les biotechnologies dans notre pays. A court terme, les applications les plus intéressantes se situent dans l'élaboration de procédés de bio-production peu polluants dans de nombreux domaines, des innovations dans les outils et méthodes de diagnostic, de nouvelles thérapeutiques, et des matériaux innovants. Le développement de la BS soulève un certain nombre de questions en matière d'éthique, de sécurité, ou de propriété intellectuelle. C'est à ce stade, en amont de la recherche, que ces questions doivent être affrontées, car elles sont décisives pour les orientations à poursuivre.

### **- Un état des lieux de cette technologie en France :**

Il existe en France un gisement de compétences à mobiliser, permettant de viser une position mondiale de second ou troisième. Les principales barrières se situent au niveau de l'éclatement des équipes et moyens, et de l'absence de structuration du domaine, notamment en lien avec les industries concernées.

### **- Cinq recommandations pour soutenir l'émergence et la montée en puissance de la BS en France :**

1. Promouvoir un véritable dialogue entre science et société, impliquer la société dans les choix de programmation. Les expériences passées en matière de nouvelles technologies démontrent l'importance d'organiser un dialogue en amont avec tous les acteurs concernés, et surtout, de l'intégrer dans le processus de programmation.
2. Favoriser l'émergence de centres d'excellence multidisciplinaires, alliant recherche et formation. Ceci nécessitera la poursuite de l'effort prospectif actuel, l'incitation à créer, et la mise en réseau des centres d'excellence, le développement d'une formation initiale appropriée, et la création d'un forum national de la BS afin de faciliter les échanges de bonnes pratiques.
3. Mobiliser en synergie les acteurs institutionnels, publics et industriels. Au niveau national, l'émergence de 2 à 4 plateformes technologiques complémentaires paraît souhaitable. L'aspect multidisciplinaire de la BS et de ses applications nécessite une coordination globale des différents acteurs impliqués qui doit s'insérer dans une dimension au moins européenne, voire internationale. La dimension très technologique de la BS implique aussi un partenariat

avec l'industrie dans la stratégie amont et des mécanismes de soutien les impliquant directement.

4. Mettre en place une programmation permettant à la BS d'atteindre une taille critique qu'elle ne possède pas encore en Europe. Ceci passe par le développement des centres d'excellence et de projets prenant en compte les aspects sociétaux. Au niveau européen, la France devrait proposer d'identifier la BS comme un domaine à part entière dans la programmation du prochain PCRD.
5. Harmoniser les politiques et maîtriser les risques à l'échelle européenne et internationale. Le développement économique de la BS est étroitement lié à son futur cadre réglementaire et normatif, qui pourra être soit incitatif soit restrictif. Il est essentiel que la France soit fortement présente à l'échelon européen et international pour proposer un cadre incitatif qui prenne en compte à leur juste valeur les risques potentiels et les demandes légitimes du public.

Afin de permettre un développement coordonné du potentiel présenté par la BS, ce document propose enfin une série d'objectifs à réaliser à échéance de 2, 5 et 15 ans : phases de montée en puissance, de consolidation, et de généralisation. Différents leviers d'actions sont envisagés afin de permettre la réalisation de ces objectifs.

## INTRODUCTION

Nombreux sont les citoyens qui appellent de leurs vœux une chimie et des méthodes de production industrielle plus soucieuses de l'environnement, ou une médecine plus douce et plus personnalisée <sup>1</sup>.

Parmi les approches susceptibles de répondre à une partie de ces vœux, la biologie de synthèse (BS) occupe une place de choix. En effet la BS offre dans plusieurs secteurs des solutions innovantes et respectueuses de l'environnement. En raison de son fort potentiel économique dans de vastes domaines applicatifs (santé, environnement, énergie et matériaux), la biologie de synthèse (BS) a été identifiée comme une priorité de la stratégie nationale de recherche et d'innovation. L'enjeu actuel est de déterminer les actions à conduire afin de développer les compétences et de créer les infrastructures requises pour un développement en phase avec les besoins économiques et les attentes éthiques et sociétales du pays. Citons des médicaments, vaccins et diagnostics améliorés ; des techniques novatrices en médecine régénératrice ; de nouveaux outils pour réhabiliter les sols pollués ou traiter l'eau ; des carburants et matières plastiques avec une empreinte carbone réduite. Les analystes estiment que la BS sera durant le 21<sup>ème</sup> siècle un pourvoyeur d'emplois majeur ; elle engendrera une nouvelle génération de produits, d'industries et de marchés, tout comme le fit la chimie de synthèse un siècle plus tôt, et pour des raisons essentiellement similaires. Comme toute approche innovante, la BS induira aussi de nouveaux débats et défis, qui devront être assumés en toute transparence, et si possible anticipés.

---

<sup>1</sup> Voir par exemple le rapport du WWF en 2009 à <http://wwf.panda.org/?174201/Biotechnology-could-cut-CO2-sharply-help-build-green-economy>

## DÉFINITION DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse (BS) a été définie par le consortium européen "Synbiology" comme « l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature (par exemple, l'outil de diagnostic Versant™ de Siemens qui permet annuellement le suivi de 400.000 patients atteints de viroses multiples) et la ré-ingénierie d'éléments biologiques existants (p.ex., la production de l'artémisinine, un puissant traitement anti-malaria concernant 500 millions de patients). Elle porte sur la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension (analytique) de la biologie naturelle ». Il est bien entendu que la biotechnologie classique est hors du champ de la BS. Si l'accent mis sur l'ingénierie la positionne d'emblée sur le versant appliqué de la recherche et la destine à l'industrialisation, la BS en occupe aussi le versant fondamental.

La BS opère typiquement en trois phases successives :

1. la **conception** rationnelle d'un nouveau composant, dispositif ou système biologique, faisant appel à la modélisation mathématique et à la simulation informatique ; cette approche qui s'appuie sur les données disponibles (génomique, protéomique...) permet d'explorer par avance les propriétés de l'objet qui sera construit ; le recours à cette méthodologie et la complexité des objets conçus sont les éléments qui distinguent la BS du génie génétique ;
2. la **construction** de l'objet ainsi conçu ; selon les cas, elle fera appel au génie génétique, à la chimie de synthèse, à la microfluidique, ou encore à une combinaison de ces approches ;
3. la **caractérisation** de l'objet ainsi construit au moyen de toute méthode adaptée, et l'évaluation de ses impacts sur la santé, l'environnement et la société.

Malgré son émergence récente, deux démarches sensiblement différentes relèvent de la BS :

1. la **construction de systèmes métaboliques minimaux, de dispositifs ou de systèmes artificiels biochimiques ou biomécaniques ayant un comportement spécifié**, par l'assemblage de « briques » réutilisables et standardisées (p.ex., circuit de régulation synthétique pour le contrôle de l'homéostasie de l'urate chez la Souris) ;
2. 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 pré-déterminées (synthèse complète d'un petit génome bactérien et sa transplantation dans une bactérie-hôte par la société Craig Venter).

## ÉMERGENCE ET ÉVOLUTION

Au cours de ces 15 dernières années, une **fertilisation croisée** s'est opérée entre les découvertes des sciences biologiques et celles d'autres disciplines, comme la physique, la chimie, les mathématiques, l'informatique, l'automatique et les sciences de l'ingénieur. Les développements en biologies moléculaire, structurale et systémique, et en modélisation et simulation, ont ouvert la voie à la BS.

En voici **quelques jalons**. En 1995, le premier génome bactérien est séquencé, et le premier long gène 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 ; le génome humain est séquencé. En 2003, un repli ("fold") protéique non naturel est conçu et réalisé. En 2008 un génome bactérien est pour la première fois entièrement re-synthétisé de façon artificielle. En 2010 il est introduit avec succès dans une bactérie hôte.

### 1. Sur le plan fondamental

Il est devenu clair qu'une compréhension du fonctionnement de la cellule ou de l'organisme requiert plus qu'une simple liste des composants telle que la livrent certaines technologies '-omiques'. 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 gènes et leurs produits), soit métaboliques (série de transformations de molécules par des enzymes). Cette compréhension, qui progresse par les approches dites de "biologie systémique", fournit les outils conceptuels requis ensuite dans le cadre de la BS pour le design et la construction rationnelle de circuits biochimiques ; on parle d'ingénierie régulateur ou métabolique.

### 2. Au niveau technologique

Les méthodes standard de la biochimie et des biologies moléculaire et structurale, qui permettent de modifier les protéines et de réarranger l'information génétique, ont progressé au point d'être utilisables pour la conception de circuits biochimiques dans et hors des cellules vivantes. Les méthodes d'implémentation moléculaire de ces circuits connaissent une robotisation croissante. Point essentiel pour le futur, nos capacités à lire et écrire l'ADN progressent exponentiellement. L'état avancé de l'art consiste à synthétiser entièrement un génome bactérien, et à l'introduire en remplacement du génome naturel très similaire d'une cellule hôte. En corollaire, on voit aussi l'importance de la progression exponentielle des capacités de calcul pour la conception assistée par ordinateur de biomolécules, et pour les simulations numériques de leurs structures et activités.

Les moteurs d'évolution actuels de la BS pourraient être :

1. **Les convergences "NBIC"** (Nano-Bio-Info-Cogno), entre nano-techno-sciences, sciences de la vie, de l'information et de la cognition, caractérisent une tendance de fond depuis 2005. Actuellement on observe des convergences par paire mais rarement par trio. Or la BS s'appuie au moins sur le trio NBI.
2. **L'amélioration des méthodes computationnelles** appliquées en biologie. Aujourd'hui l'état avancé de l'art permet de concevoir et réaliser des protéines-enzymes et de nouveaux replis protéiques; des modèles permettent de prédire le résultat de modifications des chemins métaboliques.
3. **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).
4. **Parmi les technologies de miniaturisation/robotisation, la microfluidique** offre la possibilité de diminuer drastiquement les coûts (petits volumes), de paralléliser et de mieux contrôler les processus. Cette technologie innovante et en pleine expansion, devrait permettre à terme d'appréhender la complexité biologique au niveau de la cellule et de la molécule unique.

5. **L'hybridation entre nano-électronique et nano-biologie** commence à s'envisager. La BS peut ainsi par exemple permettre de réaliser un nano-capteur dans lequel la mesure est effectuée par des macromolécules biologiques, hybridées avec des éléments nano-électroniques pour le calcul et l'affichage du résultat. Des applications existent, comme les "laboratoires" dans des pilules ou sur des puces.
6. **L'utilisation de codes génétiques ou de chimies différentes** ("xénobiologie") a l'intérêt de rendre les produits issus de la BS dépendants de composés absents de l'environnement. Elle permet aussi de mieux s'affranchir des interférences entre cellule et composant synthétique.

La fraction de la BS qui s'intéresse aux conditions d'émergence de la vie est condamnée par certains comme prométhéenne. D'autre part la capacité de la BS à manipuler le Vivant soulève des craintes exacerbées par sa liberté créatrice. En outre des Organisations Non Gouvernementales (ONG) <sup>2</sup> reportent sur la BS le débat sur les plantes génétiquement modifiées.

Ces objections devraient s'exprimer dans des débats prenant en compte enjeux éthiques, coûts et bénéfices sociétaux.

### 1. Sûreté et sécurité

Quelques inquiétudes ont vu le jour concernant les risques associés à la pratique de la BS (problème de « sûreté ») et à la possibilité de détourner celle-ci à des fins malveillantes (problème de « sécurité »), tels que des organismes pathogènes ou des produits chimiques nocifs créés *de novo*.

Le dialogue public organisé par les conseils de recherche britanniques (BBSRC et EPSRC) a souligné l'inquiétude du public sur la difficulté à évaluer les impacts de systèmes nouveaux.

Les produits de la BS sont déjà soumis aux réglementations pertinentes en cours selon le domaine d'application concerné<sup>3</sup>. Notons aussi que les produits finaux et intermédiaires de la BS seront nécessairement soumis aux investigations (éco-)toxicologiques selon le règlement REACH.

Parmi les méthodes possibles d'implémentation moléculaire de la BS, la seule qui ait été débattue concernant sûreté et sécurité est le génie génétique. Or ce dernier est l'objet d'un moratoire, levé il y a plus de 30 ans. Un danger potentiel plus réaliste réside dans la possibilité de synthétiser des fragments d'ADN dotés de pouvoirs pathogènes (virus par exemple). Ce danger n'est en fait pas spécifique de la BS, mais résulte de l'augmentation de capacité en synthèse d'ADN, et relève de la réglementation sur la biosécurité.

La Délégation Générale pour l'Armement (DGA) a réalisé une base des données des acteurs de la BS et a identifié les options biosécuritaires. Le Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale (SGDSN) propose de maintenir une veille sur les problématiques de défense et sécurité liées aux domaines de la BS, et d'organiser une réunion interministérielle annuelle de concertation. L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) va mettre en place une veille scientifique prospective sur la BS.

### 2. Propriété intellectuelle

La BS ne connaîtra un véritable essor économique que lorsque les investissements publics initiaux seront relayés par une florissante industrie. Aussi le traitement du droit à la propriété intellectuelle est-il déterminant. À terme, il faudra résoudre les difficultés nouvelles liées à la dualité de la BS, qui mêle parfois étroitement la phase de conception fondée sur des logiciels, et celle de construction biotechnologique. Actuellement, les modèles de propriété intellectuelle envisagés en BS sont le brevet, et l'open source par analogie avec l'informatique<sup>4</sup>. Il y a généralement consensus sur l'intérêt des brevets à spectre étroit en biotechnologies, et sur le danger de ceux à spectre large, plus attaquables et susceptibles d'étouffer l'innovation. L'open source est le modèle favori des tenants de la BS constructiviste utilisant les biobriques (iGEM, BIOFAB). En Europe, il existe un lien entre la propriété intellectuelle et l'éthique qui pourrait mener à un examen plus étroit des brevets de BS dans l'UE par rapport aux USA. Cependant, il est vraisemblable que la BS pose moins de problèmes que la protection par brevet d'objets naturels, même s'il faut évaluer le risque d'une éventuelle monopolisation de la BS par quelques entreprises multinationales.

---

<sup>2</sup> Voir par exemple ETC group, Canada.

<sup>3</sup> Par exemple l'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

<sup>4</sup> Lorsque l'invention est combinatoire, des droits de protection forts sur les entités élémentaires peuvent bloquer l'invention en induisant des coûts de transaction réhibitoires et une distribution non optimale des rentes de l'invention entre les différents acteurs.

### 3. Éthique

Par delà les questions de sécurité et de propriété intellectuelle, chaque technique et chaque avancée de la BS pose des difficultés spécifiques car l'artificialisation du vivant peut heurter certaines valeurs des sociétés dans lesquelles elle se développe. Il importe donc de réfléchir sur les significations morales de pratiques qui visent à éliminer l'imprédictibilité du vivant, au profit d'une conception rationnelle de systèmes organisés pour assumer des fonctions technologiques. La recherche en BS ne peut se développer qu'à l'écoute du milieu culturel et social qui la nourrit. Les instances scientifiques doivent donc contribuer à la diffusion des connaissances sur la BS et accepter d'être interpellées par la société civile. Le dialogue public organisé par les conseils de recherche britanniques (BBSRC et EPSRC) a souligné l'ouverture du public vis-à-vis de la BS si les bénéfices attendus sont clairement expliqués. Enfin, le bio-art volontiers provocateur qui se développe aujourd'hui fera probablement partie de l'imaginaire induit par la BS, susceptible de jeter un pont entre science et société.

## APPLICATIONS ET MARCHÉS

Cette nouvelle technologie pourrait offrir des bénéfices en matière de santé, d'environnement et de société. Parmi les champs d'application de la BS, on peut citer :

1. **de nouvelles techniques moins polluantes de bio-production** confinée de composés biologiques ou chimiques, classiques ou innovants ; cela inclut les ingrédients alimentaires, les bio-fuels et les matériaux issus de la pétrochimie ; la synthèse complète d'un petit génome bactérien et sa transplantation dans une bactérie-hôte viennent d'être annoncés, ouvrant le (long) chemin vers des microorganismes de synthèse pour la bio-production ;
2. **des outils diagnostiques améliorés, des médicaments et des vaccins nouveaux** ; une première preuve de principe vient d'être apportée dans le cas du contrôle de l'homéostasie de l'urate chez la Souris, permettant d'envisager une thérapeutique par un circuit régulateur de synthèse ;
3. **des bio-senseurs** ; ceux-ci ont un spectre d'application potentiel très large, qui inclut la lutte contre le bio-terrorisme ;
4. **des outils innovants de bio-remédiation** pour traiter les milieux contaminés ou les eaux usées ;
5. **des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents »** ou bio-matériaux.

Les développements de la BS devraient permettre l'émergence d'un nouveau marché et une redistribution des cartes dans le secteur industriel, notamment en matière de biotechnologies, d'énergie et de pétrochimie. La structuration du secteur comprend actuellement deux types d'entreprises : les "**Gene Foundries**" (Fonderies à gènes), qui synthétisent à façon des gènes et leurs compositions ; et les "**BioSynTechs**" (Biotech de synthèse), qui développent des microorganismes à partir de ces gènes synthétisés dans le but de produire par ingénierie métabolique des biocarburants, des médicaments ou des produits chimiques. Ces entreprises sont au cœur d'un tissu économique plus vaste qui intègre des acteurs académiques, tels les universités ou les organismes de recherche, et des acteurs privés, tels les industries pharmaceutique ou pétrochimique. Une stratégie d'intégration verticale voit le jour au travers des partenariats et alliances établis entre les différents acteurs.

Depuis peu, des produits issus de plusieurs domaines d'application de la BS arrivent sur le marché. Ainsi, un premier outil de diagnostic, Versant™ (Siemens), permet le suivi annuel de 400.000 patients atteints de viroses multiples, soit un chiffre d'affaire de 100 M\$ par an. En bio-production, un puissant traitement anti-malaria concernant 500 millions de patients, l'artémisinine vient d'être approuvé aux USA par la FDA (Amyris Biotechnology a cédé une licence d'exploitation à Sanofi Aventis pour production et mise sur le marché à prix coûtant). Dans le domaine du textile, les sociétés Du Pont et Tate&Lyle produisent déjà à partir de sucre céréalier une molécule communément utilisée dans les tissus synthétiques.

Une étude du département de l'énergie américain (US DOE) estime que le marché global du séquençage du génome et des services associés (liés ou non à la BS) dépassait les 5 milliards d'euros en 2006. Le marché annuel de la BS était estimé à 0,5 milliard d'euros en 2006 et il devrait atteindre 3 milliards en 2016. D'autres estimations sont plus optimistes ; en particulier, la firme indépendante Lux Research estime qu'avant 2015 un cinquième du chiffre d'affaire de l'industrie chimique américaine (estimé actuellement à 1 800 milliards de dollars) pourrait dépendre de la BS.

Les pays de l'OCDE et les économies émergentes investissent en BS car elles perçoivent son énorme potentiel pour la croissance économique et pour répondre à certains défis globaux (substitués à la pétrochimie, procédés moins polluants etc.). A titre d'exemple l'Inde a prévu d'investir 1,6 milliards de dollars pour sa recherche en BS sur 5 ans.

## ÉTAT DES LIEUX INTERNATIONAL ET NATIONAL

**Au plan des publications**, les États-Unis d'Amérique (USA) pèsent 68%, l'Union Européenne (UE) 17% (8% pour l'Allemagne, 2% chacun pour le Royaume-Uni, l'Espagne et la France). Ce décalage notable entre USA et UE se retrouve au niveau des financements publics.

**Aux USA**, la National Science Foundation (NSF) finance, outre des projets de recherche, le réseau SynBERC (16 M\$) et la fabrique BIOFAB (42 M\$); la Fondation Gates finance des applications médicales (43 M\$); le département de l'Énergie et la société British Petroleum financent le Joint Bioenergy Institute (600 M\$). La société Exxon finance des travaux du J.C. Venter's Institute.

**L'UE** a financé 18 projets durant son 6<sup>ème</sup> programme cadre (PCRD) (NEST<sup>5</sup> - total 25 M€), et quelques projets isolés durant le 7<sup>ème</sup> PCRD (KBBE<sup>6</sup> - 3 M€ par projet).

En 2008, **le Royaume-Uni** a créé 7 réseaux thématiques de BS, et lance bientôt un homologue de BIOFAB. Les conseils de recherche BBSRC et EPSRC ont organisé une enquête d'opinion dont les résultats ont été publiés à l'été 2010 : des ateliers publics ont été organisés avec 160 citoyens et 40 experts ou acteurs de la BS qui ont produit une synthèse de leurs débats en 12 points, très utile et non polémique. En 2009, un rapport de l'Académie Royale des Technologies a recommandé 2 actions principales :

1. la création de centres de recherche pluridisciplinaires, chacun comptant 30-35 personnels de recherche et d'appui, chacun pour un montant de 80 M€ sur 10 ans ;
2. un programme d'écoles doctorales, chacune pour 0,8 M€ par an.

**La présence française** dans 5 des 18 projets européens NEST et dans 2 projets KBBE a été significative. TESSY, un des projets NEST de coordination, avait en 2008 recensé 38 équipes françaises impliquées dans la BS ou susceptibles de l'être. Selon des critères académiques stricts de reconnaissance internationale en BS, ne subsistent que 4 équipes de recherche affichées en BS, qui se concentrent à Genopole Évry. Ceci place proportionnellement la France au-dessus de la moyenne européenne, mais souligne avec acuité le problème de masse critique dans toute l'Europe. Un réseau de BS regroupant 20 laboratoires français s'est constitué en 2005 et internationalisé en 2008. Sept entreprises de biotechnologie ont un profil de BS, dont une à Clermont-Ferrand (n°2 mondial), une à Nîmes, et cinq en Île-de-France. La compagnie Total a créé en 2009 un département de R&D Biotech avec un axe BS (Paris La Défense). Enfin, la première équipe française ayant participé à la compétition étudiante internationale de BS — iGEM — avait remporté au MIT en 2007 un premier prix de recherche fondatrice. Il existe donc en France un gisement significatif d'expertise et un potentiel à développer dans le domaine de la BS.

Par ailleurs, la France participe à **plusieurs activités transnationales en BS** :

1. **un ERA-Net en Biologie Systémique**, ERASysBio (terme en 2011), qui a un lot de travail dévolu à un état des lieux des activités européennes en BS ;
2. **un groupe de travail collaboratif (CWG) en BS**, qui a démarré ses travaux en 2009 et prépare un ERA-Net spécifiquement dédié à la BS pour 2011 ;
3. **une réflexion sur la BS lancée par l'OCDE**, qui a conduit entre autres à la conférence de Washington en 2009 ;
4. **des ateliers** sur la normalisation, la propriété intellectuelle, la sûreté et la sécurité, qui sont organisés par diverses instances.

---

<sup>5</sup> NEST : Science et technologie nouvelle et émergente.

<sup>6</sup> KBBE : Bio-économie basée sur la connaissance.

# FORCES ET FAIBLESSES EN FRANCE

## 1. Recherche et Développement

- + Grande force à l'échelle européenne en ingénierie métabolique, avec un tissu industriel émergent de BioSynTech ;
- + Originalités en ingénierie épigénétique et en microfluidique ;
- + Haut niveau international mais faibles effectifs en ingénierie régulatoire ;
- + Un appui possible sur l'excellence en mathématiques, nano-techno-sciences et nano-galénique ;
- ± Des effectifs supérieurs à la moyenne européenne, mais un peu en-deçà du Royaume-Uni, et bien en-deçà des États-Unis ; une amorce de concentration depuis 2008 ; un réseau informel depuis 2005 ;
- Quasi-absence de sociétés de synthèse à façon de gènes ou génomes (1 Fonderie à gènes) ;
- Déficit de structuration des relations entre académie et industrie ;
- Persistance de barrières culturelles, faisant obstacle à la transdisciplinarité ; les biologistes ont une perception profondément analytique de leur discipline ; et alors que la chimie contribue traditionnellement à la biologie, l'inverse — pourtant utile en biocatalyse — reste exceptionnel.

## 2. Enseignement

- + Au niveau master, une formation spécialisée, une autre semi-spécialisée, apparues en même temps qu'au Royaume-Uni, en avance sur le reste de l'Europe ;
- ± Au niveau ingénieral, quelques formations de qualité en biotechnologie et génie des procédés, mais ces dernières n'incorporent pas encore de méthodes issues de la BS dans leur champ pédagogique ;
- Globalement, une perte d'influence de la physiologie microbienne, de la biochimie et du métabolisme, requis pour certains sous-domaines de la BS ; une désaffection des SHS dans les filières scientifiques, importantes pour sensibiliser les acteurs de la BS aux enjeux sociétaux ;
- Défaut de manuels et autres outils pédagogiques en BS (à l'échelle mondiale).

## 3. Programmation

- Absence de vision et de coordination des efforts au niveau national.

## 4. Débat Science et Société

- + Un débat autour de la BS organisé en 2009 par VivAgora ;
- Défaut d'informations validées, rigoureuses et compréhensibles, mises à la disposition de tous.

## FACTEURS CLÉS DE SUCCÈS

1. Fédérer les talents en sciences dures, humaines, sociales et de l'ingénieur autour de la BS ;
2. Forger une identité forte à vocation européenne et proposer un cadre réglementaire ;
3. Créer une attractivité et une visibilité internationales ;
4. Mettre en synergie Formation / Recherche / Plateforme / Développement / Industrie ;
5. Favoriser un dialogue sociétal transparent, impliquer la société dans la programmation.

## PROPOSITIONS POUR DÉVELOPPER LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Comme techno-science émergente, la biologie de synthèse (BS) porte le même potentiel de développement au 21<sup>ème</sup> siècle que la chimie de synthèse depuis le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle. Tout en diminuant l'impact environnemental des procédés industriels, elle peut permettre la création de richesses et d'emplois. Il existe en France un gisement de compétences à mobiliser autour de la BS, en s'appuyant sur quelques acquis solides, permettant de viser une position mondiale de second ou troisième. Ainsi, la BS répond précisément aux critères de programme Investissements d'Avenir définis par le gouvernement.

Les propositions ci-dessous visent au développement harmonieux de la BS dans ses diverses facettes. Leur mise en œuvre devrait assurer à la France un standing dans le concert international qui garantisse son plein accès aux technologies avancées et aux bases de données, ainsi qu'aux décisions normatives.

### 1. Créer des centres d'excellence multidisciplinaires, alliant recherche et formation en BS

#### 1.1. Créer des centres d'excellence reliés en un réseau

La réussite dans un domaine à forte compétitivité nécessite une mise en réseau des acteurs et une mutualisation des moyens. L'émergence de centres d'excellence académiques sera soutenue, en s'appuyant sur quelques critères parmi lesquels : a) une recherche de haut niveau international, dans les disciplines constitutives de la BS, mais aussi transdisciplinaire, et b) la présence sur le même campus d'au moins deux des trois composantes suivantes : une formation spécialisée, un acteur industriel et une plateforme technologique dédiée.

#### 1.2. Développer une formation initiale ambitieuse

Il est impératif que la formation initiale en BS soit développée en lien avec ces centres afin de constituer un vivier de compétences pour les milieux académique et industriel. Une formation spécialisée de master permet de servir de référence, mais dans le futur ce seront surtout des aménagements de cursus qui permettront de généraliser les concepts et méthodes issus de la BS dans les formations de biotechnologie des Instituts Universitaires de Technologies, Universités et Écoles d'ingénieurs, ainsi que dans les Écoles Doctorales. Les aspects éthiques et sociétaux feront partie intégrante des enseignements spécialisés en BS.

#### 1.3. Créer un forum national de la BS

Pour favoriser l'unité du futur tissu national de BS, pour permettre l'échange de bonnes pratiques en recherche, développement et formation, un forum national de la BS devrait rassembler les principaux acteurs de la recherche, de la formation et de la société. Ce forum permettra de faire le lien entre les grands et petits centres, et les initiatives internationales. Il contribuera à mettre en place un dialogue entre science et société, établira des synergies en enseignement, et suscitera de l'intérêt pour la BS auprès des formations réputées, en visant des implémentations en 2012-2014. Ce forum pourra également promouvoir l'urgente introduction de la BS au niveau des écoles doctorales. Le groupe interministériel recherche et innovation autour des sciences et technologies du vivant auquel participent des représentants des Alliances et de l'ANR supervisera ce forum et délèguera chacune des actions ci-dessus à l'entité la mieux appropriée.

## 2. Promouvoir un véritable dialogue entre science et société

### 2.1. Informer le public et motiver des personnes-relais

Le défi crucial est de créer les conditions pour que les avancées de la BS s'opèrent résolument dans un climat de confiance citoyenne et d'innovation manifestement responsable, en phase avec les grands enjeux sociétaux que sont la santé, le climat, la biodiversité et la qualité de vie. La confiance citoyenne devra être alimentée par une transparence de la recherche. Une information validée, rigoureuse et compréhensible sur la BS sera accessible dès que possible. Des "ambassadeurs" seront identifiés pour sensibiliser les structures intervenant auprès des étudiants et collégiens.

### 2.2. Organiser le dialogue et l'intégrer au processus de programmation

Des actions de concertation à long-terme seront lancées par le forum national de la BS (point 1.3) en lien avec le Groupe de Travail "Risques émergents" mis en place dans le cadre du "deuxième Plan National Santé Environnement" <sup>7</sup>. Il s'agit d'organiser des espaces de dialogue où les publics concernés, les ONG, les journalistes, les enseignants et les acteurs du domaine pourront échanger sur les bénéfices de la BS et leurs éventuelles inquiétudes concernant ses développements. Ces dialogues devront bien préciser le champ d'activité concerné et éviter d'englober sous le vocable de "biologie de synthèse" les activités qui lui pré-existaient. Egalement, les agences de financement et les Alliances impliqueront les représentants de la société dans leur processus de programmation. Par ailleurs, les demandes sociétales s'expriment également par le canal parlementaire ; l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques pourrait organiser les consultations nécessaires pour orienter les priorités publiques de recherche.

## 3. Mobiliser en synergie les acteurs institutionnels, publics et industriels

### 3.1. Mobiliser les acteurs institutionnels

L'objectif de l'engagement national au long cours doit être de rationaliser l'usage des moyens et de soumettre toute décision à un processus d'expertise clair et multi-acteurs. Les applications de la BS couvrant des secteurs divers de l'activité économique, cette stratégie nécessite de maintenir la concertation interministérielle, lancée depuis 2009 en réponse à une initiative de l'OCDE. En effet, l'OCDE joue un rôle important dans la concertation internationale en BS. Les acteurs de la programmation nationale devraient être parties prenantes, afin d'intégrer ces réflexions dans leurs feuilles de route. Le développement de cette stratégie devra s'appuyer sur l'avis d'experts scientifiques qui bénéficient d'une reconnaissance internationale en BS, et sur la consultation des porteurs d'enjeux sociétaux et économiques. Cette stratégie devra s'inscrire dans un cadre européen, et viser le développement des points forts de la France, à mettre en synergie avec ceux de nos principaux voisins (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne).

### 3.2. Impliquer les acteurs industriels

De manière croissante, les développements futurs de la BS seront promus en combinant l'exploration et la connaissance du vivant avec la réponse aux problématiques de l'industrie. Afin d'obtenir un bon retour sur investissement, l'industrie doit être impliquée dès la définition du plan stratégique, en direct ou via les pôles de compétitivité. La prise en compte des questions éthiques et sociétales sera nécessaire pour la définition de ce plan. Les centres d'excellence devront être fortement incités à créer des partenariats avec l'industrie afin d'optimiser le transfert technologique. Ces liens devront favoriser l'introduction des méthodes de la BS dans l'industrie existante et la création de nouvelles

---

<sup>7</sup> "Action 44" : Renforcer la concertation sur les risques liés aux nouvelles technologies "Créer un espace de concertation dans le domaine de l'identification et de la prise en charge des risques émergents ... en lien avec le comité de prévention et de précaution et les agences sanitaires".

entreprises dédiées. Le lien entre recherche fondamentale et appliquée sera favorisé par des appels à projets impliquant de manière croissante les industriels.

### 3.3. Investir dans des infrastructures pérennes

Une plateforme constitue une remarquable plaque tournante entre acteurs publics et privés. Dans ce domaine en pleine évolution technologique, elle doit être vue, non comme un investissement initial, mais à l'instar de ce qui se fait aux USA, ou dans les centres de séquençage nationaux, comme un investissement continu et conséquent permettant le renouvellement rapide des concepts et des équipements. Au niveau national, il faut envisager 2 à 4 plateformes à visées complémentaires, tournées vers l'innovation technologique et la valorisation, et s'inscrivant dans la ligne des moteurs d'évolution décrits plus haut.

### 3.4. Poursuivre l'effort de veille et de prospective

Il importe que le gouvernement poursuive son effort en faveur de l'essor responsable de la BS, en l'inscrivant de nouveau dans l'actualisation de la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation. La vision à moyen terme doit être consolidée par un travail de veille et de prospective au sein des alliances concernées. Cet essor doit s'appuyer sur toutes les disciplines (biologie, chimie, physique, informatique, mathématiques appliquées et sciences de l'ingénieur, sciences humaines et sociales) et inciter à la transdisciplinarité.

## 4. Créer une politique de financement incitatrice

### 4.1. Financer des centres d'excellence et des projets compétitifs impliquant les SHS

La BS européenne n'a pas atteint sa masse critique. Un centre viable doit atteindre une masse critique en termes de personnel, savoir-faire, locaux et services communs. Une estimation basée sur des centres comparables indique que le coût total par centre (incluant salaires et locaux) serait de 15 M€ d'investissement initial et de 5 M€ par an de fonctionnement. Comme toute techno-science émergente, la BS devra bénéficier, notamment pour ses aspects les plus fondamentaux, d'une programmation soutenue. Afin de donner dès le départ toute leur mesure aux aspects éthiques et sociétaux, la recherche en BS devra être conduite en collaboration avec les sciences humaines et sociales (SHS). De véritables partenariats scientifiques seront donc requis dans les réseaux de recherche et encouragés dans les projets.

### 4.2. Tirer parti des investissements d'avenir

La BS entre maintenant en phase de décollage dans les pays les plus avancés. Le cadre des Investissements d'Avenir financés par l'Emprunt National offre à la France l'occasion de faire fructifier ses atouts dans ce domaine. La BS est concernée par plusieurs des 29 propositions faites par Mme Péresse le 6 octobre 2009 pour l'Emprunt National (propositions 2 et 9; propositions 23-27 en synergie avec les nano-technologies pour créer des hybrides à l'échelle nano-métrique). Les appels d'offres 'Démonstrateurs pré-industriels en biotechnologie' 'Biotechnologies et Bioressources' et 'Nanobiotechnologies' de l'action Santé-Biotechnologies répondent à ces propositions.

Le démonstrateur 'Toulouse White Biotech' et le projet SYNTHACS, financés par la première vague de ces appels, s'inscrivent dans une démarche de biologie de synthèse.

Le programme Investissements d'Avenir soutient la biologie de synthèse ; le projet SYNTHACS sélectionné à l'issue de l'appel à projets 'Biotechnologies et Bioressources' propose de développer des voies métaboliques nouvelles permettant de produire des molécules 'plate-forme' à partir de biomasse. Il illustre parfaitement les perspectives offertes par la BS, qui permet de concevoir de nouvelles voies métaboliques chez un micro-organisme en combinant la modélisation, l'enzymologie et l'ingénierie métabolique. Ce projet est né d'un partenariat entre la société ADISSEO et l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse. L'INSA propose déjà des modules de formation sur la BS, illustrant particulièrement bien l'association entre formation, innovation et partenariat.

### 4.3. Proposer à l'échelon Européen un guichet unique de la BS

Alors que le 8<sup>ème</sup> PCRD entre en phase préparatoire, la France pourrait proposer un guichet unique de la BS afin de lui conférer une vraie visibilité, à l'instar du 6<sup>ème</sup> PCRD, mais à rebours du 7<sup>ème</sup> PCRD. Le soutien de l'Allemagne est attendu sur ce point, l'Allemagne étant un membre actif du CWG cité au chapitre VI. Un projet d'ERA Net a été déposé en février 2011, auquel participent le CNRS et l'ANR.

## 5. Harmoniser les politiques et maîtriser les risques à l'échelle Européenne et Internationale

### 5.1. Développer en partenariat Européen un cadre réglementaire et normatif

S'il est essentiel de rassembler les compétences académiques et de créer les conditions d'un transfert vers l'industrie, la stratégie nationale doit aussi se préoccuper de développer, dans un partenariat européen, un cadre réglementaire et normatif pour accroître l'efficacité des échanges entre acteurs et garantir la sécurité des innovations de la BS pour la société. Les travaux de normalisation sont fondateurs pour l'industrialisation et la réglementation. Ce cadre normatif permettra d'implémenter les "demandes" économiques et sociales ; ainsi, des règles de production plus respectueuses de l'environnement en chimie ou pétrochimie peuvent avoir un effet incitatif majeur sur les entreprises de BS. Il sera donc essentiel de motiver des scientifiques français à s'y impliquer, notamment en valorisant cette activité dans leur carrière.

La France devra être présente sur tous les fronts internationaux d'harmonisation des politiques en matière de BS. La préparation de la position française pourrait s'appuyer sur le forum national proposé plus haut.

### 5.2. Maîtriser les risques potentiels sans entraver le développement scientifique et technologique

Afin de ne pas pénaliser les avancées de la recherche dans ce domaine, il faut intégrer le risque nouveau avec une attitude d'incertitude positive. La responsabilisation des chercheurs doit certes être encouragée. Cependant, un code de conduite pour les expérimentateurs sera promulgué au plus tôt. Ce code fondera des campagnes de sensibilisation par les Commissions d'Hygiène et de Sécurité, ciblées sur la pratique quotidienne des acteurs. Des formations en biosécurité seront mises en place.

Enfin, il est important d'inciter à la recherche sur les méthodes de confinement<sup>8</sup>, au-delà du classique confinement physique. Concernant la sécurité, la question principale est de savoir si la réglementation en vigueur ou à venir permet les développements scientifiques et technologiques nécessaires à la BS, tout en garantissant la maîtrise des risques potentiels. Les recommandations de l'étude approfondie de la DGA (2010) concernant les options biosécuritaires en BS serviront ici de référence. Il s'agit principalement de la sécurisation des activités de synthèse d'ADN à façon avec : a) la création d'une cellule étatique d'aide à la décision concernant un client ou une commande "à risque" ; b) la mise en place d'une synergie forte entre sociétés de synthèse d'ADN et acteurs étatiques ; et c) le suivi des appareils de synthèse d'ADN. Les problèmes potentiels devront être surmontés et maîtrisés à l'échelon international.

## Perspectives

Ce document est produit en 2010 à l'initiative du Groupe de Concertation Thématique "Sciences du Vivant" mis en place par le MESR, qui rassemble des représentants des ministères, des agences, des alliances, des pôles de compétitivité et quelques experts *intuitu personae*. Dans l'hypothèse où le

---

<sup>8</sup> Par exemple on peut contrôler la prolifération d'organismes issus de la BS en les rendant dépendants d'un composé chimique qu'on ne trouve pas dans la nature et qu'ils ne peuvent pas fabriquer eux-mêmes. Autre approche, l'usage de matériel héréditaire qui ne soit ni ADN ni ARN préviendrait tout transfert horizontal de gènes vers les êtres naturels.

MESR retiendrait les propositions qu'il contient, les perspectives à 2, 5 et 15 ans pourraient être les suivantes.

### **Objectifs à 2 ans (2012) : phase de montée en puissance**

Constituer un réseau français original en BS avec une ambition internationale :

1. organiser le dialogue science et société, l'intégrer dans le processus de programmation ;
2. mettre à disposition du public des informations rigoureuses ;
3. attirer les meilleurs scientifiques vers ces défis transdisciplinaires, et renforcer les positions autour des quelques forces de recherche déjà présentes ;
4. susciter des rapprochements scientifiques et amorcer une structuration territoriale par des actions incitatives telles que des appels d'offre généralistes autour de projets, centres et plateformes;
5. motiver des établissements d'enseignement supérieur à incorporer une part de BS dans certaines filières biotechnologiques ;
6. créer un lien entre recherche publique et petite/moyenne industrie ;
7. contribuer à toute initiative européenne significative pour mettre en œuvre la feuille de route TESSY : jalons scientifiques, transfert de connaissances, financement, réglementation et code de conduite du chercheur.

### **Objectifs à 5 ans (2015) : phase de consolidation**

1. amplifier le dialogue science et société et renforcer sa place dans le processus de programmation ;
2. poursuivre et étendre la structuration du territoire ;
3. renforcer et structurer le lien entre recherche publique et petite/moyenne industrie ;
4. susciter une implication croissante de la R&D des grands comptes via les pôles de compétitivité ;
5. habiliter des filières de formation incorporant une part de BS ;
6. consolider la position française dans le réseau européen, et contribuer au développement d'une réglementation européenne ;
7. réaliser un premier bilan des actions, assorti de perspectives.

### **Objectifs à 15 ans (2025) : phase de généralisation**

1. pérenniser le dialogue science et société ;
2. renouveler les compétences pour ces défis transdisciplinaires ;
3. ouvrir quelques formations spécialisées supplémentaires ;
4. susciter de nouvelles plateformes de niveau européen ;
5. amener à l'autofinancement les cellules de transfert technologique (SATT) impliquées dans le domaine.

## LEVIERS D'ACTION

La réalisation des projections envisagées ci-dessus à 2, 5 et 15 ans devra mobiliser plusieurs leviers d'action.

1. **Formation initiale et continue** : intégrer la pluridisciplinarité et la formation à la BS dans le dialogue contractuel entre les universités et l'Etat.
2. **Plateformes technologiques** : utiliser l'appel d'offres 'Démonstrateurs pré-industriels en biotechnologie' de l'action Santé-Biotechnologies du programme Investissements d'Avenir ; inscrire la BS dans les priorités de l'appel d'offres plateformes du Fonds Unique Interministériel (FUI). Inscrire le besoin de plateformes en BS dans les conclusions (recommandations) du groupe de travail "Infrastructures" du GCT "Sciences du Vivant".
3. **Recherche et développement industriel** : soutenir les initiatives en BS et en recherche transdisciplinaire structurés autour de sites d'excellence mobilisés par la loi L.R.U. et les appels d'offre du programme Investissements d'Avenir ; utiliser le bilan des mesures d'aide à l'innovation en cours de réalisation dans le champ des biotechnologies (groupe de travail "Plan Biotech" du GCT Sciences du Vivant) pour renforcer, remplacer ou créer des mesures d'aide ; consulter les pôles de compétitivité concernés.
4. **Mise en réseau européen** : participer à l'ERA-Net de BS en cours de préparation en réponse au prochain appel d'offres de la priorité KBBE du 7<sup>ème</sup> programme cadre.
5. **Communication et vulgarisation** : développer et diffuser des textes de référence ; organiser des espaces de dialogue où les publics concernés, les journalistes, les enseignants et les acteurs du domaine pourront échanger sur les bénéfices de la BS et leurs éventuelles inquiétudes concernant ses développements.
6. **Méthodes d'évaluation de l'atteinte des objectifs** : mettre en place ces méthodes et critères en amont à travers un groupe de travail.

## 1. Documents de référence (classés du plus récent au plus ancien)

1. Biologie synthétique, génie biologique et biomimétique. J. Weissenbach (Rapport ITMO BMSV ; 2010)
2. Des nano-technologies à la biologie de synthèse. Réalités Industrielles (Annales des Mines ; fév 2010)
3. Les options biosécuritaires face aux risques potentiels induits par la Biologie Synthétique. Délégation Générale pour l'Armement (2010)
4. Five hard truths for synthetic biology. R. Kwok. Nature 463, 288-290 (2010)
5. Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by a synthetic circuit. C. Kemmer et al. Nature Biotechnology 28, 355-60 (2010)
6. Notes de veille 136 & 137 du Centre d'Analyse Stratégique (2009)
7. The farther, the safer. P. Marlière. Syst Synth Biol 3:77-84 (2009)
8. The Bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda. Main findings and policy conclusions. (OCDE; 2009) <http://www.oecd.org/futures>
9. Synthetic Biology: scope, applications and implications. The Royal Academy of Engineering (2009)
10. Télégramme Diplomatique de l'Ambassade de France aux Etats-Unis d'Amérique (juillet 2008)
11. Succès de la première équipe française lors de la compétition iGEM de biologie synthétique. D. Bikard & F. Képès. Médecine / Sciences 24, 541-544 (2008)
12. Biologie synthétique, quel business model ? F. Le Fèvre. Mémoire de Master en administration des entreprises (2008) [fhr.lefevre.googlepages.com/Synthia\\_quel\\_business\\_model.pdf](http://fhr.lefevre.googlepages.com/Synthia_quel_business_model.pdf)
13. Final roadmap towards synthetic biology in Europe. TESSY (2007) [http://www.tessy-europe.eu/public\\_docs/Final-Roadmap-towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf](http://www.tessy-europe.eu/public_docs/Final-Roadmap-towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf)
14. Synthetic Genomics – options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies (2007)
15. Berkeley Center for Synthetic Biology. M. Bucci. Nature Chemical Biology 3:527 (2007)
16. Extreme genetic engineering – an introduction to synthetic biology. etc Group (2007) <http://www.etcgroup.org/>
17. Synthetic Genomics – options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies (2007)
18. Synthetic Biology. A NEST pathfinder initiative. European Commission (2007) <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/5-nect-synthetic-080507.pdf>
19. An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America. Synbiology (2006) <http://www2.spi.pt/synbiology/documents/news/D11%20-%20Final%20Report.pdf>
20. Numéro spécial de "Nature" n° 438 (24 novembre 2005).

### Sites Internet :

21. Association VivAgora ; cycle 2009 sur la BS : <http://www.vivagora.org/spip.php?rubrique70>
22. Laboratoire français virtuel : <http://www.epigenomique.genopole.fr/index.php?n=Workgroups.NewSynBio>
23. Site francophone d'information : <http://www.biologiesynthetique.fr/>
24. Le consortium TESSY : <http://www.tessy-europe.eu/>
25. About Knowledge-Based Bio-Economy ("KBBE"). European Commission [http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe\\_en.html](http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe_en.html)
26. Le consortium d'entreprises de synthèse d'ADN à façon "ICPS" : <http://pgen.us/ICPS.htm>
27. International Association Synthetic Biology "IASB" : <http://www.ia-sb.eu/>
28. La communauté USA de BS : <http://syntheticbiology.org/>
29. Le consortium USA financé par NSF "SynBERC" : <http://www.synberc.org/>
30. Le consortium USA financé par NSF "BIOFAB" : <http://www.biofab.org/>
31. Le consortium USA financé par DOE et BP "JBEI" : <http://www.jbei.org/>
32. La compétition étudiante internationale "iGEM" : <http://www.igem.org/>
33. Bibliographie partielle de la BS : <http://www.synthetic-biology.info/>

## 2. Lexique

- *-omiques* : ensemble des méthodes de la biologie moléculaire s'appliquant à l'échelle du génome (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique etc.).
- *biobrique [BS]* : courte chaîne d'ADN servant de composant de base pour la BS, tel que la partie codante d'un gène, ou la région nécessaire à son expression.
- *biologie systémique* : approche analytique visant une compréhension intégrée d'un système biologique. Cette approche fait appel à la modélisation mathématique et à la simulation informatique, et s'enracine dans les données -omiques.
- *chassis [BS]* : hôte cellulaire optimisé pour accueillir un objet biologique de synthèse.
- *dispositif [BS]* : assemblage de biobriques remplissant une fonction de bas niveau tel qu'un interrupteur ou un oscillateur.
- *génie génétique* : ensemble des méthodes de la biologie moléculaire permettant de modifier ou créer les chaînes d'ADN.
- *microfluidique* : science et technologie des systèmes manipulant des petits volumes (microlitre) de fluides et dont au moins l'une des dimensions caractéristiques est de l'ordre du micromètre.
- *système [BS]* : assemblage de dispositifs remplissant une fonction de haut niveau tel qu'un appareil photosynthétique.
- *xénobiologie [BS]* : science s'intéressant à des formes de vie basées sur des biochimies différentes de celle des êtres naturels.

## 3. Le Groupe de Travail "Biologie de Synthèse"

### Liste des membres

Bernadette Bensaude-Vincent (Univ Sorbonne Paris 1, philosophie)  
Jean-Michel Besnier (MESR, secteur Science et Société)  
Nathalie Blin (ANR)  
François Képès (CNRS & Genopole d'Evry, animateur du Groupe, biologie des systèmes)  
Claude Lambré (Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé)  
Lionel Moulin (MEDDTL)  
Michael O'Donohue (ANCRE, Agreenium, biotechnologies industrielles )  
Daniel Richard-Molard (MESR, secteur Bioressources-Ecologie-Agronomie)  
Anna Rocca (MESR, secteur Biologie-Santé)  
Alain Rochepeau (MESR, département de la coordination et des politiques transverses)  
Françoise Roure (Conseil général de l'industrie, de l'énergie et des technologies  
Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie)  
Frédéric Sgard (OCDE)  
Michèle Tixier-Boichard (MESR, secteur Bioressources-Ecologie-Agronomie)  
Jean Weissenbach (AVIESAN, génomique)

### Auditions d'experts

*Recherche académique (3)*  
Alfonso Jaramillo (iSSB, Genopole et Université d'Evry)  
Denis Pompon (CGM, CNRS, Gif)  
Franck Molina (SysDiag, CNRS/BioRad, Montpellier)

#### *Recherche industrielle et Développement, Propriété Intellectuelle (4)*

Vincent Schächter (Total, Paris)

Philippe Soucaille (Metabolic Explorer Biopôle, Clermont)

Marc Delcourt (Global Bioenergies, Evry)

Pierre-Benoît Joly (INRA/SenS & IFRIS, Université Paris-Est, Marne-la-Vallée)

#### *Formation et Éducation (2)*

François Taddei (CRI, Université Paris 5)

Jean-Loup Faulon (iSSB, Genopole et Université d'Evry)

#### *Éthique et Société (2)*

Bernadette Bensaude-Vincent (Université Sorbonne Paris 1)

Gérard Lambert (journaliste et écrivain, Paris; grand témoin du cycle Vivagora)

#### *Sécurité et Sûreté (1)*

Julien Thourot (DGA, Arcueil).

## Ordres du jour des réunions du groupe

### *Réunion du 7 juin 2010*

14h00 Tour de table - présentation des membres du GT

14h15 Cadre général du travail du groupe - Michèle Tixier-Boichard

14h45 Débat sur le cadre général

15h00 Introduction aux problématiques de la biologie de synthèse - François Képès

15h45 Discussions autour des problématiques

16h30 Organisation du travail du groupe - Mise au point du plan du texte de vision

18h00 *Fin de session*

### *Réunion du 28 juin 2010*

10h00 Alfonso Jaramillo (iSSB, Genopole et Université d'Evry)

10h30 Denis Pompon (CGM, CNRS Gif)

11h00 Franck Molina (SysDiag, CNRS/BioRad, Montpellier)

11h30 Vincent Schächter (Total, Paris)

12h00 Discussion interne au GT

13h30 Philippe Soucaille (Metabolic Explorer Biopôle, Clermont)

14h00 Discussion interne au GT

14h45 François Taddei (CRI, Université Paris 5)

15h15 Jean-Loup Faulon (iSSB, Genopole et Université d'Evry)

15h45 Discussion interne au GT

16h00 Bernadette Bensaude-Vincent (Université Paris 10 Nanterre)

16h30 Gérard Lambert (écrivain, Paris; grand témoin du cycle Vivagora]

17h00 Julien Thourot (DGA, Arcueil)

17h30 Discussion interne au GT  
17h45 Préparation des étapes suivantes  
18h00 *Fin de session*

*Réunion du 9 juillet 2010*

9h00 Marc Delcourt (Global Bioenergies, Evry)  
9h30 Pierre-Benoît Joly (INRA/SenS & IFRIS, Université Paris-Est, Marne-la-Vallée)  
10h00 Discussion interne au GT  
10h30 Travail sur la version 1 du texte de vision  
13h00 *Fin de session*