



City Research Online

City, University of London Institutional Repository

Citation: Marris, C., Heams, T., Kepes, F., Campos, L., Monsan, P., Toussaint, J-F., Benoit-Browaeys, D., Haiech, J., Alix, J-P. & Fellous, M. (2013). Measuring an open and responsible culture discussion. *Medecine Sciences*, 29, pp. 16-25. doi: 10.1051/medsci/201329s205

This is the published version of the paper.

This version of the publication may differ from the final published version.

Permanent repository link: <https://openaccess.city.ac.uk/id/eprint/17922/>

Link to published version: <https://doi.org/10.1051/medsci/201329s205>

Copyright: City Research Online aims to make research outputs of City, University of London available to a wider audience. Copyright and Moral Rights remain with the author(s) and/or copyright holders. URLs from City Research Online may be freely distributed and linked to.

Reuse: Copies of full items can be used for personal research or study, educational, or not-for-profit purposes without prior permission or charge. Provided that the authors, title and full bibliographic details are credited, a hyperlink and/or URL is given for the original metadata page and the content is not changed in any way.

DISCUSSION

Claire Marris

Les trois intervenants ont mentionné des changements d'esprit. François Képès a énuméré plusieurs étapes dans cette nouvelle conception de la biologie ; la dernière étape, la biologie de synthèse, serait une conception rationnelle. Or selon Luis Campos, nous parlons depuis cent ans au moins de conception rationnelle, de normalisation, de standardisation et de création de nouvelles espèces à volonté. Thomas Heams a également montré que cette promesse d'une ingénierie du vivant peut mener à une désillusion. À quel point la biologie de synthèse marque-t-elle un changement d'état d'esprit et de méthodes ?

Thomas Heams

Ce changement d'état d'esprit est aussi la prise de conscience de ce que nous sommes capables de faire.

Selon François Képès, la biologie de synthèse se développe à la suite du triomphe de la biologie analytique et des « -omiques ». Ce point de vue mérite discussion : les -omiques sont productrices de données, au point que nous pouvons être ensevelis sous elles. La biologie analytique n'est donc pas réellement triomphante.

La biologie de synthèse a produit de très beaux cas d'école, comme des modifications massives du génome par l'insertion de 5, 10, voire 18 gènes. Elle l'a fait par *design* rationnel, mais souvent en faisant appel aux principes d'une biologie analytique volontiers décrite comme dépassée, notamment l'évolution dirigée de molécules et de cellules. De même, le concours iGEM propose de produire à partir de bio-briques, mais il s'agit plutôt de preuves de principe, et non de recherches menées à leur terme. Il faut donc rester mesuré sur la capacité à agir rationnellement.

François Képès

Nous avons affaire à une boucle de rétroaction : la technologie ouvre des possibilités qui poussent les chercheurs à rêver d'introduire un degré de rationalité supérieur. En retour, le caractère plus accessible de cet idéal a réorienté certaines lignes de recherche, entraînant des progrès. Ces derniers seront plus longs à s'opérer que le changement d'état d'esprit, mais ils sont d'ores et déjà tangibles depuis une dizaine d'années. Cette boucle est permise grâce à l'échec plein de succès que j'évoquais précédemment : l'échec de l'ingénieur permet de progresser au plan de la compréhension fondamentale et bâtit le succès du deuxième ou du troisième essai.

Pour réagir aux propos de Thomas Heams, il ne s'agit pas de placer des organismes dans un fermenteur pour les laisser évoluer : un *design* rationnel est établi à chaque fois, qui permettra à la cellule d'aller dans la direction souhaitée. Le *design* rationnel préside donc à l'évolution, laquelle cherche des solutions dans un espace considérable et en trouve qui ne sont pas toujours optimales, mais sont acceptables vis-à-vis de l'objectif recherché. Ceci n'est possible que si les conditions ont été définies rationnellement.

Luis Campos

Il est fascinant de constater que le but n'a guère varié au cours du temps : il s'agit d'améliorer le monde en construisant de nouvelles choses. Même si l'on parle parfois de révolution, chaque génération sait qu'elle bâtit sur les connaissances acquises par les précédentes. Cette tension entre volonté de faire du neuf, conscience des acquis précédents et importance de la découverte fortuite est particulièrement intéressante.

Pierre Monsan

On ne peut faire de l'ingénierie que de ce qu'on maîtrise rationnellement. À partir de quand le génie épigénétique sera-t-il envisageable ?

François Képès

Nous en voyons déjà les prémices. Cependant il est plus facile de chercher ce dont on connaît la localisation et qu'on peut ramener à une suite de lettres A, T, G, C, ce qui a été fait pour le décodage du génome, que d'appréhender un phénomène complexe.

Le génie épigénétique existe au sens où après installation d'un circuit de régulation – comme un oscillateur ou un interrupteur – dans une cellule et division cellulaire, l'oscillateur des cellules filles hérite directement de l'état qu'il avait dans la cellule mère. L'information n'est pas d'ordre génétique, mais épigénétique. L'expérience publiée en 2000 par Leibler d'un oscillateur entretenu dans les bactéries vivantes est ainsi un petit succès de l'ingénierie épigénétique. L'ingénierie épigénomique est en revanche beaucoup plus complexe. Elle ne devrait pas aboutir dans les dix ans à venir.

Jean-François Toussaint

Luis Campos a rappelé le grand drame de la philosophie prométhéenne qui parcourt la biologie de synthèse depuis sa naissance. Vous avez montré l'analogie avec les étapes précédentes – il nous reste quelques décennies pour résoudre les problèmes accumulés par la chimie de synthèse et ses produits secondaires non recyclés.

La nature est fractale : il faut reproduire à tous les niveaux quelque chose qui ajoute de la complexité sur l'ensemble des étapes, que ce soient les bio-briques, les systèmes ou les cellules. Une partie de la sélection en dépend, or ENCODE¹ a apporté une couche de com-

¹ Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) Consortium. Programme international lancé en 2003 et financé par le Human Genome Research Institute. Son objectif est de répertorier les éléments fonctionnels qui interviennent dans le contrôle de l'activité du génome humain.



plexité supplémentaire dans l'hypothèse de la reine rouge². Comment introduire le fractal dans la biologie de synthèse ?

François Képès

La sélection agit effectivement non seulement au niveau de l'individu, mais aussi en deçà et au-delà, par exemple au niveau de la population. Il est certainement raisonnable de proposer des approches rationnelles à ce sujet, mais je ne suis pas spécialiste de ces questions.

Pour prendre un exemple, il a été proposé que le bruit – la fluctuation de la valeur des paramètres au cours du temps – dans les systèmes biologiques pouvait jouer un rôle favorable au niveau de la population, alors qu'il peut jouer un rôle défavorable au niveau moléculaire. Pour prendre un exemple, le phage lambda, un virus bactériophage, comporte un interrupteur génétique entre deux voies de différenciation, le cycle lytique et la croissance lysogénique. Ce choix développemental se fait en fonction de l'état de la cellule hôte. Selon Adam Arkin (1998), le système comporte du bruit : quand on active l'interrupteur dans une population, 5 % des individus ne répondent pas et ont vocation à disparaître. Si toutefois les conditions retournent très vite à la situation précédente, les 95 % de la population ayant fait le choix *a priori* le plus adapté mourront ; les 5 % dus au bruit du système permettront à la population d'être préservée.

Le bruit peut donc être vu de manière très différente au niveau d'une population ou d'une cellule. Je n'ai pas de réponse à votre question au-delà.

Thomas Heams

Je ne suis pas non plus spécialiste. Des travaux de biologie de synthèse portent sur des consortiums bactériens : plutôt que de modifier massivement une seule espèce bactérienne, les modifications sont réparties sur plusieurs. Cette approche repose sur le constat qu'aucune espèce bactérienne ne vit seule, sauf dans des biotopes très particuliers. Elle fait ainsi entrer l'écologie dans la biologie de synthèse.

Dorothée Benoit-Browaëys

Une certaine contradiction apparaît entre l'exposé de François Képès et celui de Luis Campos. Le premier montre que l'ingénieur procède par essai et erreur, en raison de la résistance du vivant – on peut peut-être parler de « bricolage » du vivant. Inversement, l'exposé de Luis Campos montre que l'idée de maîtrise est la perspective majeure, comme le montrent les propos de Jacques Loeb.

Il est intéressant d'examiner cette situation sous l'angle du contrat social : que présenter à la société du projet de la biologie de synthèse ? S'agit-il de contrôler des organismes vivants, par exemple pour la production énergétique de molécules chimiques dans le contexte de la fin du pétrole ? L'écart entre les deux exposés montre

que ce rêve de maîtrise ne correspond pas à la réalité. Ne doit-on pas réfléchir alors à ce qu'impose le vivant comme redéfinition du métier d'ingénieur ? Le « technomimétisme », c'est-à-dire l'idée que la technique restera telle quelle, n'est-il pas confronté au « biomimétisme » ou à la « bio-inspiration », c'est-à-dire une autre manière d'envisager l'intervention humaine sur le monde, avec une technologie située et humaine ? À l'instar de la médecine personnalisée, nous aurions une technologie personnalisée, adaptée aux situations et aux demandes sociales.

Luis Campos

On dit souvent que la technologie devance la société, qui doit alors rattraper son retard. L'historien des sciences s'intéresse plutôt à la manière dont on peut comprendre les nouvelles technologies au moment de leur émergence et à la manière dont elles reflètent les ambitions et intérêts de la société. En l'occurrence, ces nouvelles formes d'intervention peuvent témoigner de changements plus grands dans nos pratiques culturelles que de simples avancées technologiques.

François Képès

La principale différence entre l'exposé de Luis Campos et le mien tient à l'échelle de temps : je ne suis pas historien. Je témoigne des avancées des quinze ou vingt dernières années, que j'ai pu voir moi-même, alors que Luis Campos s'inscrit dans une vision à beaucoup plus long terme.

La technologie humaine et personnalisée ne deviendra possible que lorsque nous disposerons de moyens à plus petite échelle de production et notamment de bioproduction. Le schéma qui prévaut aujourd'hui porte sur la production massive, par exemple du paracétamol ou du vaccin contre l'hépatite B par la levure. Il doit persister, car il constitue une bonne solution dans ce genre de situation.

Toutefois, les maladies immunitaires – allergies ou maladies auto-immunes – deviennent beaucoup plus prégnantes dans la population : elles requièrent des traitements parfois individuels. Ensuite, les grandes maladies comme le cancer d'un organe se subdivisent peu à peu, grâce à un diagnostic moléculaire plus précis, en maladies ayant chacune une approche thérapeutique et un pronostic différents. Le traitement ne s'adressera plus à des dizaines de millions de patients, mais à cent personnes, voire dix ou même une seule. Il ne s'agit pas de produire des médicaments à la tonne, mais d'inventer de nouvelles façons de faire. La biologie de synthèse apporte des embryons de solutions dans ce sens.

² Allusion au code utilisé par Marie Stuart dans sa correspondance ; celle-ci, pour son exécution, a passé une robe magnifique : « *La plus grave, écrit Stefan Zweig, en velours cramoisi-brun à corsage de soie noire, la fraise blanche dressée et les manches amples et pendantes [...]* ».



La petite production, presque individualisée, est envisageable sur le plan technologique et technique. Elle ne débouchera toutefois sur des innovations et des résultats concrets que si la société civile en décide, notamment au travers de son positionnement vis-à-vis des grands laboratoires que cette aventure ne tentera pas nécessairement.

Jacques Haiech

Vous n'avez pas évoqué l'enjeu de la formation dans ce qui a été décrit comme une discipline émergente. Quel pourrait être l'obstacle à l'intégration d'un questionnement sociétal, scientifique et ingénierial dans la formation des étudiants ?

Thomas Heams

AgroParisTech, où j'enseigne, a pour devise « les ingénieurs du vivant ». La biologie de synthèse a comme atout de mener une pédagogie active vis-à-vis des étudiants, au travers notamment des programmes d'iGEM. Ce champ suscite beaucoup d'enthousiasme : tout semble devenir possible avec une machine de PCR et quelques enzymes – il faut garder les pieds sur terre.

Enseignant dans une école d'agronomie, je suis confronté à des enjeux de pédagogie importants. Il faut d'abord insister sur la compréhension des conséquences de ses actes : à intervention massive, responsabilité massive à toutes les échelles. La biologie des systèmes est intéressante à cet égard en tant que pensée systémique.

Luis Campos

La biologie de synthèse a la particularité de rassembler différents groupes et modes de connaissances : les scientifiques cherchent des réponses ; les ingénieurs cherchent des solutions ; les historiens racontent des histoires et souvent cherchent de nouvelles questions.

Jean-Pierre Alix

Vous n'avez pas encore évoqué la dimension économique : l'évolution vers des traitements de plus en plus individualisés implique aussi une augmentation du coût des traitements, non maîtrisable dans la plupart des pays développés. Soigner une maladie orpheline multiplie ainsi les coûts individuels par dix, cent ou mille. Le problème que nous discutons est donc contingent des conditions économiques générales.

François Képès

Vous avez tout à fait raison. Des méthodes de génie biologique avancé comme la biologie de synthèse peuvent toutefois permettre une diminution drastique des coûts à plus ou moins long terme. Une telle évolution requerra un débat au sein de la société civile.

La biologie de synthèse n'est pas non plus dépourvue d'intérêt du point de vue de la production massive : il faudra produire massivement des machines capables de produire en petites quantités, basées *a priori* sur des principes de génie technologique autorisant la micro-production locale de médicaments ou de vaccins.

Marc Fellous

Les bio-briques sont-elles uniquement des nucléotides ou peuvent-elles être des acides aminés ? Ensuite, le but est-il de reproduire des fonctions existantes ou de nouvelles fonctions qui n'existaient pas auparavant ? Enfin, ces fonctions sont-elles biologiques ou peuvent-elles être auto-réplicantes, comme l'ADN ?

Thomas Heams

Telles qu'elles sont définies dans le concours iGEM organisé par le MIT et destiné aux étudiants, les bio-briques sont des séquences d'ADN. Il ne s'agit pas toujours de reproduire des fonctions existantes : on peut faire clignoter des bactéries ou les faire se répondre en synchronie. Certaines fonctions sont internes à la bactérie. Des équipes françaises ont également proposé des bactéries solidaires les unes des autres permettant de penser, au-delà d'une fonction spectaculaire dans une seule entité, la connexion qui peut exister entre les différentes formes de vie. Cela peut donc mener à la compréhension des mécanismes plus généraux et parfois plus fins. ♦