

RAPPORT D'ÉTUDE
DSE-19-10224-01908B

13/12/2019

**Etat des lieux préliminaire des risques
biologiques et microbiologiques en lien avec le
déploiement des biotechnologies dans l'usine
du futur.**

INERIS

maîtriser le risque |
pour un développement durable |

Etat des lieux préliminaire des risques biologiques et microbiologiques en lien avec le déploiement des biotechnologies dans l'usine du futur.

Direction scientifique

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

Approuvé le : 08/01/2020

Par : GHOREYCHI MEHDI08/01/2020

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	C. DIDIER	C. BOUDET	M. GHOREYCHI
Qualité	Directeur scientifique adjoint	Coordinatrice scientifique	Directeur scientifique

REMERCIEMENTS

La rédaction de ce document a bénéficié des apports d'une personnalité qualifiée externe, Rémy MAXIMILIEN, conseiller scientifique à la Direction de la Recherche Fondamentale du CEA.

Ont également contribué à la démarche d'analyse : Florence CARRE, Emmanuel LEMAZURIER, Anna LEYMARIE, Isabelle PRADAUD, Benjamin SCHERR, Marie-Pierre STRUB, Aurélie PREVOT.

Enfin, ces travaux ont fait l'objet d'un avis du Conseil scientifique et d'un avis de la Commission d'orientation de la recherche et de l'expertise de l'Ineris, repris en conclusion.

08/01/2020

TABLE DES MATIÈRES

No table of contents entries found.

1. RESUME

L'Ineris s'est doté, depuis 2016, d'une veille sur la prospective visant à détecter l'émergence de nouveaux risques environnementaux à moyen terme, pouvant notamment résulter de l'apparition de nouvelles technologies ou relever d'activités existantes appelées à se déployer dans le temps et l'espace, à l'échelle nationale ou internationale. Dans le cadre d'un premier exercice, la démarche prospective a porté sur trois thématiques : « nouvelles énergies », « économie circulaire » et « technologies de l'usine du futur ». Sur la vingtaine de sujets identifiés, les instances de gouvernance de l'Ineris ont donné la priorité aux « risques biologiques/microbiologiques dans l'industrie du futur ».

Dans ce cadre, nous avons pris le parti de traiter majoritairement de l'essor planifié des biotechnologies. Les « biotechnologies » recouvrent l'ensemble des technologies mettant en œuvre des organismes vivants ou des systèmes biologiques, génétiquement modifiés ou non, à des fins de production de connaissances, de biens ou de services. Parmi les principaux moteurs de développement des biotechnologies, on peut retenir l'alternative offerte à la raréfaction des matières premières (développement de filières basées sur un recours à une biomasse renouvelable), la réduction des émissions polluantes (alternative aux énergies fossiles) mais également l'optimisation des coûts.

Le champ d'application des biotechnologies est particulièrement vaste. Le présent rapport s'est donc focalisé sur deux domaines, en lien direct avec les missions et priorités de l'Ineris.

Le premier concerne les « biotechnologies blanches » qui correspondent aux applications industrielles visant notamment à modifier ou dégrader des molécules pour produire des substances chimiques d'intérêt, des matériaux ou de l'énergie. En effet, les biotechnologies industrielles dans ce domaine sont appelées à fortement se développer dans un avenir proche. Selon l'OCDE, le marché mondial afférent, qui avoisinait les 50 milliards d'euros en 2011, pourrait atteindre 300 milliards d'euros d'ici 2030. Outre les Etats-Unis, leader mondial du domaine, l'Europe (en particulier la France) devrait jouer un rôle moteur en termes d'innovations et de services, notamment en biologie de synthèse qui connaît un développement exponentiel depuis quelques années. S'appuyant sur une grande diversité de technologies, la biologie de synthèse vise à modifier les caractéristiques génétiques du vivant, à des fins de recherche ou de production.

Le second concerne les « biotechnologies jaunes » qui regroupent les technologies dévolues à la protection de l'environnement, soit à des fins de « propreté » (dépollution de milieux, limitation de rejets), soit à des fins de "sobriété" (moindre consommation de matières ou d'énergie).

Le présent rapport dresse un état des lieux préliminaire des enjeux et des risques qui pourraient résulter d'un déploiement des biotechnologies dans l'environnement industriel dans les années et décennies à venir. Il s'agit principalement de chercher à identifier les besoins en termes de développement de connaissances et de nécessité d'un cadre réglementaire/ normatif en vue d'accompagner cette mutation dans des conditions de maîtrise des risques satisfaisantes, et donc d'anticiper la mise en place d'une démarche de prévention.

La démocratisation et le déploiement de technologies innovantes dans des environnements non encore sensibilisés aux spécificités inhérentes à l'usage d'organismes vivants, génétiquement modifiés ou non, peut laisser présager des risques potentiels ou, pour le moins, des incertitudes. Considérant le déploiement de ces activités, notamment de la biologie de synthèse, il semble nécessaire d'identifier les possibles « points de fragilité » liés à ces activités avant même leur survenue, pour envisager des démarches de prévention, bien en amont.

Le chapitre consacré à l'identification de risques potentiels montre que beaucoup sont communs à de multiples activités. Une préoccupation majeure concerne les rejets non maîtrisés dans l'environnement d'organismes vivants ou de réactifs et susceptibles d'interagir avec les milieux et les écosystèmes autochtones voire de porter atteinte à la biodiversité. De tels rejets peuvent être accidentels ou résulter de « pollutions chroniques par de faibles doses ». Les zones les plus sensibles concernent majoritairement l'environnement immédiat des lieux de production ou de stockage.

Les conséquences possibles qui peuvent varier sensiblement suivant la nature et les propriétés des organismes et de l'environnement, dépendent aussi de la finalité des usages selon que les organismes ont été, ou non, sélectionnés ou conçus pour être mis en contact avec l'environnement. Les risques envisageables peuvent aussi concerner la santé humaine, soit dans un cadre professionnel (sites de production, filière de traitement des déchets...), soit pour les riverains d'un site industriel ou, à titre plus global, pour les consommateurs.

Une attention particulière est enfin portée aux risques liés à la bio-sureté qui, s'ils ne sont pas en lien direct avec les biotechnologies blanches ou jaunes, peuvent relever d'usages malveillants de la biologie de synthèse ou résulter de la prise pour cible de sites de production d'agents biologiques potentiellement dangereux pour l'environnement et la santé (bioterrorisme).

Les biotechnologies et, notamment l'usage d'organismes génétiquement modifiés (OGM), ne constituent pas un sujet émergent et bénéficie déjà de capacités d'expertise reconnues (Haut Conseil des Biotechnologies, Anses). Toutefois, le déploiement attendu de l'usage d'organismes vivants, de plus en plus fréquemment génétiquement modifiés, au sein d'environnements de production industriels, non forcément préparés aux contraintes susceptibles d'en résulter, peut nécessiter un développement de connaissances spécifiques.

Le rapport propose en synthèse un point sur les verrous scientifiques et techniques méritant des investigations complémentaires en vue de développer les bases d'une expertise de prévention capable d'accompagner le développement des biotechnologies dans l'industrie du futur, de s'assurer de leur caractère propre et sûr et d'éviter d'attendre la survenue des premiers incidents pour réagir dans l'urgence ou développer des solutions palliatives.

L'Ineris n'a ni les moyens, ni les compétences, ni la vocation à prendre une part active dans l'ensemble des sujets et défis ainsi identifiés. Ce point a été relevé à la fois dans l'avis du Conseil scientifique et dans celui de la Commission d'orientation de la recherche et de l'expertise de l'Institut.

En revanche, au regard de son expertise et de ses réseaux de partenaires, l'Ineris peut contribuer à construire un savoir-faire et un « savoir-prévenir » collectifs

permettant d'accompagner, de manière sécurisée, le développement des biotechnologies de demain dans un cadre et un environnement industriels. Ce rapport sera donc suivi d'une analyse des enjeux prioritaires pour l'Ineris dans le cas de son éventuel positionnement sur les risques biologiques au vu de l'évolution attendue des biotechnologies, des risques potentiels associés et de la cartographie des organismes spécialisés et des partenaires potentiels sur le sujet.

2. CONTEXTE ET OBJECTIFS

L'Ineris s'est doté, depuis 2016, d'une **veille sur la prospective visant à détecter l'émergence de nouveaux risques environnementaux susceptibles de se développer à moyen terme** (à échéance de quelques années jusqu'à une dizaine d'années), pouvant résulter de l'apparition de nouvelles technologies ou relever d'activités déjà existantes, appelées à se déployer largement, dans le temps et l'espace, à l'échelle nationale ou internationale. Dans le cadre d'un premier exercice, la démarche a porté sur trois thématiques : « nouvelles énergies », « économie circulaire » et « technologies de l'usine du futur ». Une vingtaine de sujets ont été identifiés, chacun ayant fait l'objet d'une fiche synthétique résumant les principaux enjeux associés¹.

Ces fiches ont été présentées en 2016 au séminaire annuel d'orientations scientifiques et techniques réunissant les instances de gouvernance de l'Ineris où sont représentés des membres de collèges de la société civile (élus, académiques, pouvoirs et établissements publics, ONG, industriels, représentants de salariés). Les échanges ont conduit à identifier **le sujet « risques biologiques/microbiologiques dans l'industrie du futur » comme prioritaire et nécessitant des investigations plus approfondies.**

Ce sujet extrêmement vaste couvre des domaines variés débordant largement des missions de l'Institut. Il convient donc de préciser le cadre et l'objet du présent rapport, en fixant, précisément, ses limites et attendus.

En premier lieu, sachant que l'Ineris est expert de référence dans le domaine de la prévention et de la maîtrise des risques environnementaux d'origine anthropique, l'analyse s'est focalisée sur les domaines d'intérêt relatifs aux cœurs de métier de l'Institut, à savoir les activités industrielles relevant des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). L'analyse porte donc prioritairement sur les sites de production industrielle. Par ailleurs, l'étude faisant suite à un travail prospectif interne portant sur le sujet « industrie du futur », nous avons pris le parti de **traiter majoritairement de l'essor planifié des biotechnologies** (recours croissant à des matières, ressources ou substances vivantes, génétiquement modifiées ou non) dans le cadre de ces activités industrielles.

¹ <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/bulletin-veille--0-v2017-05-30-1496233731.pdf>

Là encore, le champ des biotechnologies ainsi que les développements et innovations qui l'accompagnent, débordent des missions de l'Ineris (exemples de la biomédecine, de la biologie végétale, des ressources marines...). Le présent rapport se focalise donc sur les biotechnologies dites blanches (applications industrielles mettant en œuvre des produits à dominante chimique) et jaunes (protection de l'environnement).

L'état des lieux proposé répond à un objectif prospectif. Il ne s'agit en aucun cas d'établir un état de l'art exhaustif du domaine des risques biologiques, mais principalement de poser les bases permettant de se projeter dans l'avenir, afin de tenter de définir les risques et questionnements pouvant résulter d'une évolution des pratiques industrielles. **L'émergence de la biologie de synthèse pourrait constituer l'un des éléments clés susceptibles de bouleverser le paysage industriel futur ce qui nécessite d'anticiper l'identification des risques qui pourraient en résulter.** Ceci explique la part importante consacrée à cette thématique dans le cadre du présent rapport.

Les risques accidentels et environnementaux potentiellement associés au déploiement de ces technologies sont abordés au sens large. Ils concernent aussi bien les enjeux sur la sécurité des procédés que les conséquences sur la santé humaine et sur les écosystèmes. Ces conséquences peuvent résulter de rejets de contaminants dans les différents compartiments environnementaux situés aux abords des sites de production ou de stockage. L'origine de ces rejets peut être aussi bien chronique (pollutions faibles doses à long terme) qu'accidentelle (fuites, explosions, erreurs de manutention).

Après une brève présentation des développements et enjeux de la filière « biotechnologies », le présent rapport se focalise sur les enjeux liés à l'essor de la biologie de synthèse. Un rappel du cadre réglementaire spécifique et quelques exemples d'activités offrant des perspectives de développement sont présentés. L'échantillon retenu, non exhaustif, s'attache principalement à décrire les aspects en lien avec les domaines d'intérêt de l'Ineris. Puisque plusieurs risques sont communs à différentes technologies, le parti a été pris, pour limiter les répétitions et lourdeurs, de synthétiser les principaux risques ou impacts susceptibles de se développer en marge du déploiement de la filière biotechnologique. Le rapport propose enfin une mise en perspective des pistes de développements de connaissances jugées pertinentes/prioritaires en vue de la construction d'une expertise du domaine au service des différentes parties prenantes (pouvoirs publics, industriels, collectivités...) en termes d'évaluation et de prévention de ce type de risques. Il s'achève par un lexique permettant une meilleure appropriation des termes spécialisés par un lecteur non spécialiste du domaine.

3. LES BIOTECHNOLOGIES, DÉVELOPPEMENT ET ENJEUX

3.1 DÉFINITION ET PERSPECTIVES

Il est difficile de proposer une définition univoque de la biotechnologie. En effet, ce domaine d'activité est un champ multidisciplinaire au sein duquel coexistent diverses technologies (fermentation, génie génétique, cultures cellulaires, biocatalyse, etc.) qui s'appuient elles-mêmes sur de nombreuses disciplines scientifiques (biologie, microbiologie, génétique, immunologie, enzymologie, etc.).

Notons que le terme « biotechnologie » a été proposé par Karl Ereky en 1919, pour décrire l'interaction entre biologie et technologie, et qu'il n'est que récemment utilisé dans le langage courant, à la suite de l'essor spectaculaire des techniques de biologie moléculaire (CARPP, 2003)².

Dans le cadre du présent rapport, on appellera biotechnologie toute technologie mettant en œuvre des organismes vivants ou des systèmes biologiques (micro-organismes, animaux, végétaux), génétiquement modifiés ou non, à des fins de fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques (matières industrielles, médicaments) ou d'accompagnement de la production agricole. L'OCDE élargit les objectifs des biotechnologies à des fins de « *production de connaissances, de biens et de services* ». De fait, l'humanité recourt aux biotechnologies depuis plusieurs millénaires, en particulier pour la fabrication de produits alimentaires, de textiles et autres objets d'usage courant. Plusieurs produits de consommation quotidienne (pain, yaourt, fromage, vin, bière, vinaigre, etc.) sont ainsi préparés à l'aide de micro-organismes de culture.

De nos jours, il est difficile de définir la biotechnologie comme une industrie ou un secteur bien défini. Il s'agit d'un ensemble de connaissances et de techniques d'utilisation du vivant dans le processus de production. Les domaines d'applications potentielles sont très nombreux (agricole, agroalimentaire, santé, industrie, etc.), avec une utilisation croissante dans les activités industrielles destinées à élaborer de nouvelles enzymes (ou biocatalyseurs), des organismes génétiquement modifiés ou des organismes extrêmophiles (capables de vivre dans des conditions de pression et de température extrêmes). Les perspectives sont jugées prometteuses tant en termes d'efficacité des procédés que d'alternatives à la filière carbonée.

Le marché mondial des produits issus des biotechnologies était estimé à 125 milliards de dollars en 2010, soit 160% d'augmentation sur la période 2005-2010.

² Centre d'Activités Régionales Pour la Production Propre. Application de la Biotechnologie dans l'industrie. 125p. Octobre 2003.

Les biotechnologies ouvrent des perspectives de développement majeures d'autant que le niveau de maturité des procédés n'a de cesse de croître. Le développement des biocarburants de deuxième et troisième génération constitue un exemple illustratif d'accompagnement de la transition énergétique.

La figure suivante (OCDE, 2011)³ présente l'ordre de grandeur des investissements du secteur privé de différents pays, dans le domaine de la biotechnologie et la part de cet investissement par rapport aux investissements globaux du secteur privé. Si les chiffres remontent à quelques années, les tendances récentes ne font que confirmer le fossé séparant les Etats-Unis des autres pays au sein desquels une forte accélération s'opère notamment en Suisse qui rattrape progressivement le niveau de la France. L'Allemagne, la Corée du Sud et le Canada demeurent dans une mesure moindre, des pays fortement impliqués. Notons toutefois que, depuis, cette analyse, la Chine a clairement indiqué son intention de devenir une puissance mondiale de premier plan dans le domaine des biotechnologies industrielles.

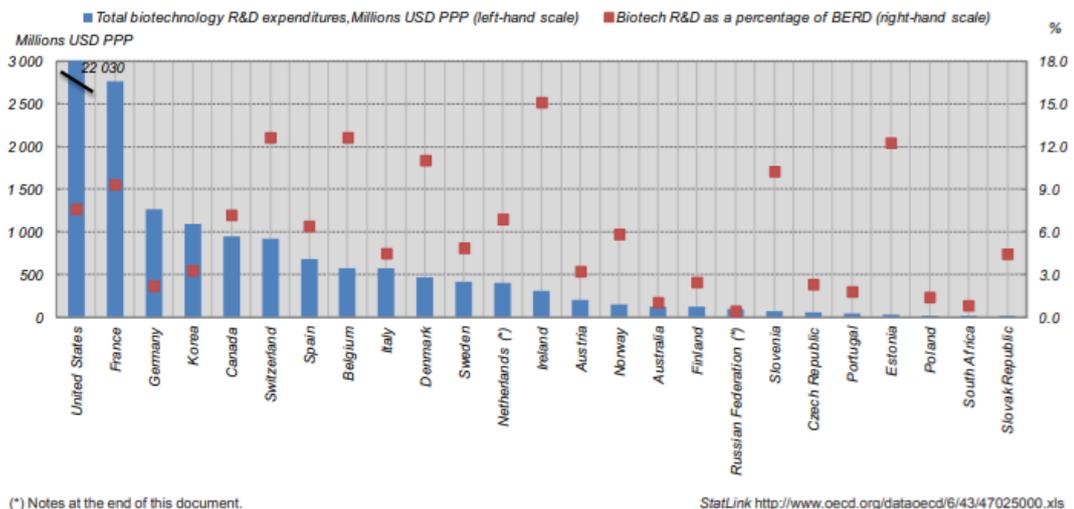


Figure 1. Total des investissements R&D en biotechnologie dans le secteur privé (année 2011), en millions US\$ (échelle de gauche) et en pourcentage d'investissements R&D dans le secteur privé (échelle de droite) – Source : OCDE, 2011⁴

La dynamique du marché reste très positive. Ainsi, une étude récente du cabinet EY⁵, fait état d'un nouveau record en 2015, avec un chiffre d'affaires de 132 milliards de dollars, et des profits à 16,6 milliards de dollars au total. Une autre étude récente (Grand View Research Inc., 2016) estime que le marché atteindra 720 milliards de dollars en 2025 soit un taux de croissance moyen d'environ 7,5%.

³ OCDE, 2011. Key biotechnology indicators (December 2011). Disponible sur le site de l'OCDE : <http://www.oecd.org/science/inno/49303992.pdf>

⁴ <http://www.oecd.org/science/inno/49303992.pdf>

⁵ EY (Ernst & Young), 2015. Biotechnology report 2016: Beyond borders – Returning to Earth. Disponible sur le site du producteur de l'étude : <http://www.ey.com/GL/en/Industries/Life-Sciences/ey-beyond-borders-returning-to-earth>

D'autres analystes considèrent que l'on entre dans une phase de stabilisation progressive durant laquelle les opérations de fusion/acquisition/alliance joueront un rôle majeur pour faire émerger des « big biotechs » sur un modèle sensiblement comparable aux « big pharmas ».

Le marché associé à la seule biologie de synthèse est incontestablement en pleine expansion. Très limité en 2006 (entre 30 et 40 millions de dollars), il s'est élevé à 700 millions de dollars en 2010, puis à 3 milliards en 2015 et les prévisions sont de plus de 16 milliards de dollars pour 2018 ! Le taux de croissance annuel du marché est donc vertigineux et tous les indicateurs suggèrent que la tendance se poursuivra dans les années à venir. Selon un rapport récent⁶ de *Allied Market Research*, le marché devrait avoisiner les 40 milliards de dollars en 2020.

Pour favoriser l'appréhension globale de la filière biotechnologique, en particulier pour les lecteurs non spécialistes, nous proposons, dans ce qui suit, une ébauche de classification des principales biotechnologies suivant deux axes de lecture complémentaires. Le premier s'attache à caractériser les principaux types de procédés technologiques et industriels mis en œuvre et le second les principaux domaines d'application de ces procédés (en affectant par convention un code couleur aux différentes familles de biotechnologies).

3.2 PRINCIPAUX PROCÉDÉS MIS EN ŒUVRE DANS LES BIOTECHNOLOGIES

A des fins pédagogiques, la classification des principaux types de biotechnologies mises en œuvre dans le cadre d'activités industrielles a été très largement simplifiée.

3.2.1 LA BIOCATALYSE

La biocatalyse est un procédé consistant à utiliser des catalyseurs biologiques naturels (enzymes, vitamines...) pour accélérer certaines réactions chimiques destinées à transformer des composés organiques.

Les enzymes qui sont les biocatalyseurs les plus fréquemment employés, présentent de nombreux avantages par rapport aux catalyseurs classiques à base de métaux ou de solvants, notamment : vitesses de réaction plus rapides qui plus est à concentrations inférieures, activité à température ambiante et à pH « doux », moindre toxicité, spécificités élevées permettant de cibler des groupes fonctionnels particuliers et d'obtenir des produits de plus grande pureté pour des coûts de mise en œuvre moindres en lien avec la possibilité de production en masse des enzymes.

⁶ Allied Market Research, 2016. Synthetic biology market by products (Synthetic DNA, Synthetic genes, Software tools, Synthetic cells, Chassis organisms), and technology (Genetic Engineering, Bioinformatics, Microfluidics): Global opportunity analysis and industry forecast, 2014-2020. Résumé disponible en ligne sur le site du producteur : <https://www.alliedmarketresearch.com/synthetic-biology-1520-market>

Les biotransformations organiques mises en œuvre à l'échelle industrielle comprennent, entre autres, les réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction, d'addition/élimination, d'halogénéation, de déshalogénéation, et de trans-estérification. Des applications de biocatalyse enzymatique sont régulièrement mises en œuvre dans les secteurs de l'industrie pharmaceutique, chimique, pétrolière, agroalimentaire, des polymères, de l'électronique ainsi que dans l'industrie émergente des technologies propres.

A titre d'exemple, on citera la production d'acrylamide (substance utilisée en génie moléculaire et en chimie des polymères) catalysée par la *nitrile hydratase* ou encore l'isomérisation du glucose en fructose par la *glucose isomérase* utilisée par de très nombreuses sociétés sucrières. L'utilisation d'enzymes dédiées permet aussi la production de lessives ou détergents capables de digérer des tâches récalcitrantes au lavage classique.

3.2.2 LA FERMENTATION

La fermentation met en œuvre divers métabolismes de microorganismes pour transformer une matière brute en un produit à valeur ajoutée. Avec la biocatalyse, elle constitue l'une des formes les plus anciennes de biotechnologie connues, principalement à des fins alimentaires (fabrication de bière, vin, pain et fromage notamment).

Au-delà de ces applications historiques, la fermentation est un procédé capable de produire une très grande variété de substances utiles à l'homme. Le potentiel d'application est particulièrement vaste. Sous réserve de connaître le micro-organisme adapté, de contrôler son métabolisme et sa croissance, il est en effet possible d'envisager un déploiement à une échelle industrielle.

La fermentation demeure toutefois une méthode de production relativement onéreuse car les rendements sont généralement moins importants que les procédés pétrochimiques classiques qui recourent à des conditions de températures et pressions élevées là où la fermentation se développe dans des conditions plus classiques (de l'ordre de 1 bar et 37 °C). Pour optimiser l'efficacité, il est nécessaire de développer la réaction dans des conditions optimales (température, pression, pureté) au sein de « fermenteurs » dédiés.

A titre d'exemple, on peut citer la fabrication d'acide citrique (largement utilisé notamment en industrie agroalimentaire, cosmétique et chimique) et la production d'antibiotiques dits de première génération (industrie pharmaceutique). L'exemple le plus emblématique demeure toutefois la production de biocarburants et en particulier le bioéthanol obtenu par fermentation de sucres (sucres simples ou amidon hydrolysé) à l'aide de levures de genre *Saccharomyces*.

3.2.3 LA CULTURE ARTIFICIELLE DE CELLULES OU DE TISSUS

La culture cellulaire peut concerner aussi bien des organismes végétaux que des cellules animales.

La culture de tissus végétaux, également appelée micro-propagation, est un type de reproduction asexuée visant à tirer profit de la plus-value de certaines plantes, soit à des fins d'alimentation, soit comme source de substances médicinales (environ un quart des médicaments actuels sont d'origine végétale). Mise en œuvre en laboratoire, elle consiste à produire, en un temps limité, une large quantité de cellules issues d'un petit fragment de tissu d'une plante placé en culture stérile dans un environnement contenant un milieu de culture adapté. Cette matière première est exploitée, soit à des fins de production de biomasse, soit pour en extraire des produits à haute valeur ajoutée.

La culture *in vitro* de cellules isolées, de tissus ou d'organes d'origine animale répond à différents objectifs. L'un des plus importants consiste à développer des produits thérapeutiques. La synthèse de molécules complexes comme certains anticorps peut également être mise en œuvre par cette technique. Enfin, la production de tissus (peau, pancréas, foie, rein) est utilisée pour traiter certaines pathologies. Une autre application concerne les travaux de recherche visant à étudier le comportement des cellules soumises à des stress physiologiques ou biochimiques (tests de toxicité par exemple) afin de comprendre les mécanismes du vivant mais aussi limiter le recours à l'expérimentation *in vivo* (expériences sur animaux vivants).

3.2.4 LE GÉNIE GÉNÉTIQUE OU BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse ou génie génétique recouvre l'ensemble des outils et technologies de biologie moléculaire visant notamment à étudier et mettre en œuvre la modification de gènes d'un organisme à des fins de recherche fondamentale ou appliquée. Diverses technologies répondent à cette définition. Dans le cadre de ce rapport, le terme « biologie de synthèse » ne se rapporte qu'aux différentes technologies aboutissant à la formation d'organismes génétiquement modifiés.

La transgénèse

La transgénèse consiste à insérer un ou plusieurs gènes étrangers dans un organisme vivant, afin qu'il intègre leurs fonctions.

De nombreux travaux de transgénèse ont été développés pour, par exemple, introduire dans des plantes des gènes de résistance aux herbicides ou codant pour des protéines insecticides. Dans le domaine de l'industrie, on peut citer la modification d'arbres destinée à diminuer la lignine afin de faciliter le blanchissement de la pâte à papier. Enfin, dans le domaine de la santé, la synthèse de produits issus d'organismes modifiés à des fins thérapeutiques (insuline, hémoglobine recombinée) constitue une piste de recherche importante.

La biologie synthétique

La biologie synthétique, similaire à la transgénèse, consiste à concevoir et développer des systèmes biologiques inexistantes dans la nature. Il ne s'agit donc plus de combiner des propriétés d'organismes préexistants mais bien de « concevoir » et « synthétiser » de nouveaux organismes destinés à remplir une fonction donnée. La biologie synthétique vise ainsi à produire de l'ADN synthétique conçu pour développer des propriétés intrinsèques recherchées et non disponibles dans la nature.

Les applications potentielles semblent sans limites. A titre d'exemple, on peut envisager de concevoir des algues ou des bactéries permettant d'optimiser la production d'éthanol ou d'hydrogène pour développer les énergies renouvelables.

Le développement de micro-organismes façonnés « sur-mesure », pourrait permettre de détecter et d'éliminer des pollutions environnementales spécifiques sans altérer les écosystèmes environnants.

La mutagenèse dirigée

La mutagenèse dirigée consiste à stimuler des mutations génétiques de cellules puis à sélectionner celles qui présentent de nouvelles propriétés jugées intéressantes. La mutagenèse peut être aléatoire (on expose les cellules à des agents énergétiques ou chimiques) ou « dirigée » (ajout d'oligonucléotides qui se fixent à l'ADN).

Le principal domaine d'application de la technique concerne aujourd'hui la recherche agronomique et le développement de variétés présentant des caractéristiques intéressantes (on citera à titre d'exemple les VrTH : Variétés rendues Tolérantes aux Herbicides).

3.2.5 LE GÉNIE PROTEIQUE

Si la synthèse de protéines d'intérêt peut résulter de l'étude et de l'action sur le code génétique d'organismes appelés à les produire (génie génétique), leur production peut également se faire directement par remodelage de protéines existantes. L'objectif est de remplacer un acide aminé (ou une séquence) par un autre (ou une autre) afin de modifier les propriétés de la protéine. Comme le génie génétique, le génie protéique peut prendre différentes formes.

Le génie enzymatique

Le génie enzymatique désigne une branche de la biotechnologie qui relève de l'exploitation des enzymes et de leurs propriétés catalytiques à des fins de production. Il intègre notamment l'identification de leurs spécificités et propriétés, les conditions de leur purification, leur modification dans le but d'améliorer leurs propriétés réactives de même que l'optimisation des conditions de mise en œuvre en vue d'une production à échelle industrielle. L'un des enjeux majeurs consiste notamment à développer des enzymes capables de répondre aux exigences industrielles (températures, pH...), ce qui exige des modifications de la structure des enzymes pour rendre les bioprocédés compatibles avec les exigences du marché (efficacité, rentabilité).

Comme précisé plus haut (biocatalyse) les domaines d'application des enzymes dans l'industrie sont très nombreux (détergents, alimentaire, textile, santé...).

Le génie immunologique

L'immunologie est la discipline qui étudie le système immunitaire d'un organisme avec l'objectif premier d'organiser ses réactions de défense contre un agent pathogène (virus, bactérie, champignon, cf. annexe A). Les anticorps constituent un élément d'analyse essentiel car ils constituent des protéines complexes capables de déclencher une réponse adaptée de l'organisme en présence de molécules étrangères (liaison aux antigènes, activation de cellules immunocompétentes...). Le génie immunologique consiste à synthétiser des anticorps dédiés à renforcer les défenses d'organismes qui présentent un déficit ou de modifier ou « concevoir » des anticorps capables de présenter des performances améliorées.

3.3 PRINCIPAUX DOMAINES D'APPLICATION DES BIOTECHNOLOGIES

Les principaux procédés mis en œuvre dans la filière biotechnologique peuvent trouver des applications dans des domaines très variés (chimie, santé, environnement, etc.). Dès lors, il est apparu utile de classer les principaux domaines d'application en « familles » en leur attribuant des couleurs. Si les contours de ces codes ne sont pas précisément délimités, on peut néanmoins considérer que les biotechnologies vertes relèvent du domaine de l'agro-alimentaire, les rouges de celui de la santé, les blanches de l'activité industrielle, les bleues des ressources marines et les jaunes de la protection de l'environnement.

Historiquement, dans la plupart des pays, les domaines les plus développés en biotechnologie sont ceux de la santé et de l'agriculture. Les domaines de l'industrie et de l'environnement, qui constituent l'objet principal du présent rapport, viennent ensuite mais font désormais l'objet d'un fort développement.

3.3.1 BIOTECHNOLOGIES BLANCHES RELATIVES AUX ACTIVITÉS INDUSTRIELLES

Les biotechnologies « blanches » consistent à utiliser des systèmes biologiques pour fabriquer, modifier ou dégrader des molécules par des procédés divers (enzymes, micro-organismes) à des fins industrielles. Leur déploiement résulte d'objectifs en lien avec la protection de l'environnement (décarbonation) et/ou avec une réduction des coûts de production.

Les biotechnologies industrielles procurent des outils innovants pour produire et valoriser, de façon durable, des ressources organiques en vue de les transformer en énergie, en produits ou en denrées. En réduisant la consommation d'hydrocarbures, à des fins énergétiques mais également comme matières premières, en produisant des déchets moins nombreux et moins toxiques que ceux générés par des procédés classiques et en permettant l'utilisation de ressources biologiques renouvelables, la biotechnologie industrielle offre des perspectives de durabilité et de croissance verte. Elle peut également jouer un rôle clé dans le développement des zones rurales du fait de l'accès aux ressources.

L'Union Européenne a fixé un taux de pénétration des biotechnologies blanches de l'ordre de 15% de l'ensemble de la production de l'industrie chimique à l'horizon 2020. Il se situait à 10% en 2010. L'Europe est aujourd'hui le leader mondial de la production d'enzymes (64% du marché en 2011), qui jouent un rôle majeur dans tous les bioprocédés. Selon l'OCDE, le marché mondial des biotechnologies industrielles avoisinait les 50 milliards d'euros en 2011 et pourrait atteindre 300 milliards d'euros avant 2030.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, l'élaboration de nouveaux médicaments constitue l'un des objectifs phares des biotechnologies. Aujourd'hui, plus de 160 protéines recombinantes bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché en Europe : hormones comme l'insuline (régulation du sucre dans le sang), l'érythropoïétine (développement de globules rouges), certaines hormones thyroïdiennes, enzymes métaboliques comme l'urate oxydase (dégradation de l'acide urique), facteurs de coagulation (facilitateurs de la coagulation pour les hémophiles). Le développement de la biologie de synthèse ouvre également des perspectives intéressantes pour l'élaboration de nouveaux vaccins.

Dans le domaine de l'énergie, l'objectif est de disposer de sources d'énergie alternatives aux énergies fossiles. A cette fin, la production de bioéthanol produit à base de matières premières renouvelables constitue l'une des activités phares des biotechnologies industrielles. Les biocarburants de seconde génération (élaborés à base de lignocellulose : déchets verts) ont ainsi succédé aux carburants de première génération (produits à base de denrées alimentaires : betteraves, maïs...) et une troisième génération est en cours de développement (produits à partir d'algues lipidiques). Les bénéfices en termes de limitation de rejets de gaz à effet de serre, la non-compétition avec les denrées alimentaires ou l'usage du sol et la possibilité de recyclage du CO₂ via la culture des algues ouvre des perspectives importantes à la filière des biocarburants. L'apport de la biologie de synthèse consiste à optimiser l'efficacité des réactions enzymatiques utilisables pour décomposer la matière organique et faciliter la production d'énergie (butanol des fibres de cellulose, bio-huile d'algues, avant une possible production d'hydrogène voire d'électricité (piles à bactéries) ?).

On notera aussi d'importants débouchés dans le domaine de la production de substances chimiques à haute valeur ajoutée dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques et agroalimentaires ainsi que dans bien d'autres secteurs. Les polymères biosourcés, notamment les « polymères intelligents » ouvrent en particulier des perspectives importantes en fournissant des matériaux aux propriétés sensiblement équivalentes à ceux produits jusqu'ici à base de plastiques tout en présentant des propriétés de dégradation rapide par les bactéries du sol. Le secteur des bioplastiques présente ainsi des perspectives particulièrement intéressantes. On gardera toutefois en mémoire que « bioplastiques » ne signifie pas automatiquement « biodégradabilité ». Si ce critère est essentiel pour les applications d'emballage, la durabilité peut également devenir une caractéristique importante (secteur automobile, mobilier). Dans ce cas, c'est plus la notion de recyclabilité qui peut prévaloir. La part de marché des produits biosourcés est en croissance constante au détriment de la part de produits dérivés du pétrole (entre 10 et 20% du marché envisagé pour 2020).

En complément, on peut citer le développement programmé de capteurs biométriques destinés à identifier de manière plus sûre et fiable les individus (sécurité, paiement).

De même, de multiples nouveaux produits issus de la biotechnologie sont appelés à être déployés ; si certains seront confinés dans des environnements spécifiquement dédiés (bioréacteurs, laboratoires, centres d'élevage...) d'autres auront vocation à être mis sur le marché et, de fait, délibérément ou non, mis en contact avec l'environnement.

Ainsi, des plantes d'apparat génétiquement modifiées (luminescentes, résistantes à certains parasites...), des animaux présentant des caractéristiques nouvelles (poissons d'aquarium « clignotants », moustiques stériles destinés à éradiquer une population, bétail dépourvu de cornes...) ou des microorganismes spécifiquement synthétisés (bioremédiation de sols pollués, biomining de substances minérales *in situ*) pourraient à terme interférer avec l'environnement, en particulier s'ils présentent (avant ou après possible mutation) des caractéristiques favorables à leur développement au profit des espèces autochtones.

3.3.2 BIOTECHNOLOGIES JAUNES RELATIVES À LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Les biotechnologies jaunes intègrent à la fois les « cleantechs » (technologies plus propres, dépollution des sols par microorganismes) et les « ecotechs » (favorisant les économies d'énergie). Il convient de noter que le développement de biocarburants pourrait aussi bien rentrer dans les biotechnologies jaunes que dans les biotechnologies blanches.

La bioremédiation consiste à utiliser des procédés biologiques pour réduire la pollution de l'eau ou du sol, en décontaminant les milieux. Certains microorganismes sont capables d'assurer leur croissance ou leurs besoins en énergie en dégradant de petites quantités de composés chimiques spécifiques. Dès lors, s'il est possible d'identifier, d'isoler ou de synthétiser la (ou les) espèce(s) spécifique(s) capable(s) de dégrader les polluants concernés, on peut envisager un traitement spécifique des milieux dégradés sans recours à des traitement chimiques ou d'incinération. La démarche a déjà été mise en œuvre pour un traitement des marées noires en particulier au travers de l'usage de la bactérie *Pseudomonas*. Le déploiement de techniques de bioremédiation peut naturellement exiger un maintien ou un développement de conditions favorables à l'activité de la communauté microbienne introduite ou stimulée dans le milieu considéré (eau, température, air, apport de nutriments).

Dans ce domaine également, le recours à des micro-organismes génétiquement modifiés pourrait progressivement voir le jour et constituer une gamme d'organismes spécifiquement dédiés à la dégradation de tel ou tel type de substances polluantes présentes dans les milieux. Les plus grands défis relèvent aujourd'hui de la dimension économique (moins d'investissement disponible que dans les filières de production de substances à haute valeur ajoutée) et de la grande complexité du « sol » qui rend délicat une compréhension globale de l'évolution d'un tel milieu une fois perturbé par l'introduction d'une substance exogène (comme l'apparition d'organismes pathogènes par mutations successives et mise en contact prolongée avec des substances toxiques).

3.3.3 BIOTECHNOLOGIES ROUGES RELATIVES AU DOMAINE DE LA SANTÉ

Les biotechnologies « rouges » correspondent au domaine de la santé, humaine et vétérinaire, du médicament, du diagnostic, du développement de tissus et d'organes ainsi qu'au développement de procédés ayant une finalité thérapeutique.

L'industrie du médicament, commune aux biotechnologies blanches et rouges, constitue un secteur d'activité particulièrement dynamique. Le développement de nouveaux médicaments (antibiotiques, anticancéreux, cardio-vasculaires...) à l'aide de plantes ou de microorganismes, la production de nouveaux vaccins (virus ou bactéries atténués, ADN codant l'antigène visé...) ou la production de protéines thérapeutiques (insuline, hormones de croissance, anticorps...) en sont des exemples marquants.

D'autres initiatives thérapeutiques méritent également d'être soulignées. Ainsi, la thérapie cellulaire consiste à restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe au travers de la greffe de cellules thérapeutiques définies et cultivées à cet effet. Plusieurs organes ou tissus font l'objet de recherches ou de protocoles déjà validés (foie, pancréas, peau ou oreilles artificielles...).

La thérapie génique consiste pour sa part à introduire un matériel génétique approprié au sein même des cellules d'un organisme afin de soigner une maladie. Les premières applications ont visé à suppléer, éliminer ou soigner un gène malade (maladies monogéniques telles que l'hémophilie ou la mucoviscidose). Les développements se tournent désormais notamment vers la lutte contre le cancer (leucémie, mélanome), les maladies cardiovasculaires (régénération des tissus vasculaires) et les maladies neurodégénératives (leucodystrophies notamment).

On citera également les applications visant à progresser dans le domaine du diagnostic médical, en s'appuyant notamment sur le développement de biocapteurs, molécules visant à détecter précocement les marqueurs caractéristiques du développement de maladies pour entreprendre dès que possible la prise en charge thérapeutique. Les progrès technologiques permettent désormais de développer puis implanter des dispositifs chez les patients de manière à suivre, en temps réel, la concentration d'une molécule, en un point donné de l'organisme. Les domaines de détection des teneurs en glucose (diabète) et de l'apparition de cellules cancéreuses constituent deux pistes de recherche très actives.

3.3.4 BIOTECHNOLOGIES VERTES RELATIVES AU DOMAINE AGRICOLE

Les biotechnologies « vertes » reposent sur des travaux de recherche en biologie végétale. Elles correspondent à l'usage d'agents biologiques afin, notamment, d'améliorer les caractéristiques de certaines espèces pour diminuer l'usage d'engrais et de pesticides tout en les rendant plus résistantes aux agressions extérieures et dotées de meilleurs caractéristiques nutritives. Elles visent également à protéger les ressources en eau.

Les méthodes et outils d'amélioration des plantes se sont perfectionnés au cours du temps, le recours à des pratiques de sélection et de reproduction (croisement et autofécondation) laissant progressivement place au génie génétique (sélection génomique, mutagenèse dirigée). Aujourd'hui, les techniques les plus récentes de mutagenèse dirigée s'attachent à répondre efficacement aux enjeux et défis agricoles. Elles permettent le développement de propriétés de résistance aux maladies et/ou au stress hydrique tout en présentant des qualités nutritionnelles adaptées. Plus efficaces et désormais moins complexes et coûteuses à mettre en œuvre, ces techniques ouvrent de nouvelles perspectives pour l'amélioration des propriétés de certaines plantes.

Le risque de transfert de caractères génétiques modifiés vers les plantes sauvages ne peut être a priori exclu et un encadrement réglementaire adapté est nécessaire. Notons toutefois que les approches réglementaires peuvent parfois varier de manière importante d'un pays à l'autre ce qui rend une approche harmonisée des échanges très délicate.

4. L'ÉMERGENCE DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La présentation synthétique des principaux procédés et domaines d'application des biotechnologies met clairement en évidence que de nombreuses perspectives résultent de l'émergence de la « biologie de synthèse ». Ce nouveau champ de développement constitue une (r)évolution technologique récente, en pleine expansion, susceptible de transformer substantiellement le paysage de la biologie et de la microbiologie classiques.

S'il existe différentes définitions qui varient suivant les auteurs et les domaines d'intérêt, on prendra le parti, dans la suite du présent rapport, de désigner par « biologie de synthèse » le **domaine scientifique et technologique émergent qui combine biologie et principes d'ingénierie dans l'objectif de modifier les caractéristiques génétiques d'organismes vivants afin d'en concevoir et d'en « développer » de nouveaux, plus adaptés aux attentes de différents acteurs/utilisateurs.**

Dès lors, comme précisé plus haut, cette définition de « biologie de synthèse » est susceptible de regrouper plusieurs technologies complémentaires (transgénèse, mutagenèse, biologie synthétique, génie protéique...).

4.1 ORIGINE ET DÉVELOPPEMENT DE LA TECHNOLOGIE

A la base de tout organisme vivant se trouve la macromolécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) porteuse de l'information génétique, appelée génome, qui gouverne le fonctionnement et la reproduction de chaque organisme. La molécule d'ADN est formée de deux brins enroulés en forme d'hélice sur chacun desquels se succèdent des bases liées entre elles. Ces bases sont de quatre types, complémentaires deux à deux : l'adénine (A) ne se lie qu'avec la thymine (T), la cytosine (C) qu'à la guanine (G). Un caractère héréditaire, comme la couleur des cheveux, est codé par un gène, qui constitue un segment particulier de la molécule d'ADN. L'ensemble des gènes forme ainsi le code génétique ou génome. Dans le cas de l'être humain, celui-ci se compose d'un peu plus de 20 000 gènes répartis sur 3 milliards de paires de bases.

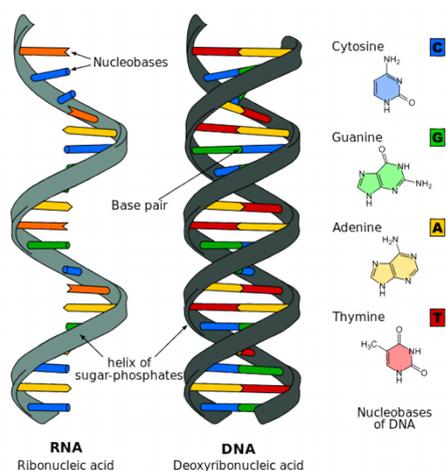


Figure 2. Comparaison entre un simple brin d'ARN et une double hélice d'ADN, avec les correspondances Nucléotides (et bases azotées) – Source : Wikimedia⁷

La découverte de la structure de l'ADN trouve ses origines dans les travaux précurseurs de Louis Pasteur, Robert Koch et Gregor Mendel (19^{ème} siècle). Si Pasteur et Koch ont jeté les bases de la microbiologie, Mendel a été le premier à formuler les lois de l'hérédité génétique. Au début des années 1950, l'américain James Watson et l'anglais Francis Crick furent les premiers à décrypter la structure en double hélice de l'ADN. Au début des années 1970, plusieurs laboratoires universitaires, notamment San Francisco, Stanford et Harvard mirent au point les premières techniques d'introduction de gènes dans des bactéries.

⁷ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Difference_DNA_RNA-EN.svg

En 1973, les deux Américains Stanley Cohen et Herbert Boyer créèrent le premier organisme génétiquement modifié en isolant un plasmide (molécule d'ADN circulaire distincte de l'ADN chromosomique) de la bactérie *Escherichia coli* munie d'un gène de résistance à un antibiotique (tétracycline) puis en y introduisant un gène de résistance à un autre antibiotique (kanamycine), donnant ainsi naissance à une bactérie résistante aux deux antibiotiques.

C'est ce même Herbert Boyer qui fut à l'origine, en 1978, de la première « production phare » de la biologie de synthèse : l'insuline, hormone peptidique produite par le pancréas et nécessaire à la régulation du niveau de glucose sanguin. Les patients atteints de diabète sucré, incapables de produire suffisamment d'insuline, doivent bénéficier d'un apport externe de la molécule. L'insuline a été isolée pour la première fois à partir de pancréas de bœuf et de porc au début des années 1920. Si l'insuline animale s'est révélée efficace pour traiter le diabète, les différences avec l'insuline humaine ont conduit le corps médical à s'interroger sur les conséquences potentielles de son utilisation à long terme chez l'homme. Dans son laboratoire de San Francisco, Herbert Boyer s'attacha donc à créer une version synthétique du gène produisant de l'insuline pour l'introduire dans une bactérie *Escherichia coli* afin de produire « artificiellement » cette protéine d'origine humaine.

La méthode développée par Herbert Boyer et son équipe est toujours mise en œuvre. Elle consiste à extraire d'une cellule humaine, à l'aide d'une « enzyme restriction » servant à sélectionner un tronçon du code génétique, le gène codant pour l'insuline. Dans le même temps, un plasmide est extrait d'une bactérie puis sectionné par une enzyme restriction afin de permettre, l'introduction du gène de l'insuline humaine à l'aide d'une ligase, enzyme permettant de créer de nouvelles liaisons. Le plasmide ainsi recombiné est réintroduit dans une bactérie qui se met à naturellement produire de l'insuline. Les bactéries, soigneusement sélectionnées, sont alors mises en culture dans des bioréacteurs appelés fermenteurs qui permettent une multiplication exponentielle très rapide des bactéries afin de « récolter », dans une phase finale, l'insuline humaine de synthèse ainsi produite.

4.2 PERSPECTIVES DE DÉPLOIEMENT

Fantasmé dès la découverte de l'ADN et initié dans le courant des années 1980, le projet « génome humain » donna naissance à une collaboration/compétition internationale qui s'acheva en 2003, avec le séquençage complet du génome humain. Ce dernier s'avéra renfermer entre 20 000 et 25 000 gènes, soit nettement moins que ce que la plupart des scientifiques pressentaient. Les travaux se poursuivent pour déterminer le rôle de l'ADN non codant qui représente une large fraction de la molécule d'ADN et qui pourrait jouer un rôle majeur dans la régulation de l'activité des gènes codants et, ainsi, contribuer à expliquer le déclenchement de certaines maladies.

Le domaine de la biologie de synthèse est en forte croissance depuis quelques années et les perspectives semblent très prometteuses. Si plusieurs éléments, d'ordre technologique, sont à l'origine de ce rapide développement, la dimension économique constitue naturellement un moteur essentiel (forte hausse des investissements tant publics que privés dans le domaine des biotechnologies au regard des importantes perspectives de marché décrites au paragraphe dédié aux biotechnologies). Le premier élément technique favorable à l'essor de la biologie de synthèse relève des progrès réalisés dans les domaines du séquençage, de la synthèse et de l'édition de l'ADN qui rendent accessibles à de nombreux acteurs (chercheurs, entreprises...) des technologies longtemps confinées au milieu de la recherche. Comme le montre la figure ci-dessous, le coût de séquençage d'une molécule d'ADN a diminué de 3 ordres de grandeur entre 2002 et 2008 puis de 3 nouveaux ordres de grandeur entre 2008 et 2015.

Ainsi, si le projet « génome humain » a coûté de l'ordre de 3 milliards de dollars sur une quinzaine d'années, en impliquant un grand nombre de laboratoires de renom à l'échelle mondiale pour séquencer le génome humain, aujourd'hui, un séquenceur de nouvelle génération permet, en quelques jours, de séquencer plusieurs génomes humains pour un coût d'environ 1 000 dollars chacun. Avec l'amélioration des capacités de calcul pour le séquençage haut débit (séquenceurs de 3^{ème} génération), les coûts et temps de calcul continueront à décroître, contribuant à poursuivre la « démocratisation » de la technologie à un nombre toujours plus grand d'acteurs. A ceci se rajoute le caractère « open source » des recherches publiques. Ainsi, la séquence de l'ADN humain est désormais libre de droit au travers de bases de données disponibles sur internet.

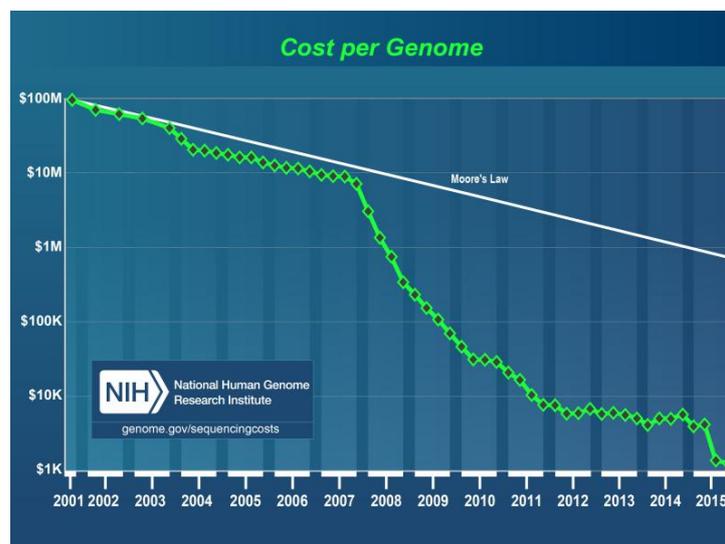


Figure 3. Diminution du coût du séquençage d'un génome au cours des dernières années –
Source : National Human Genome Research Institute 2016 ⁸

⁸ <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>

La découverte récente (2012) des CRISPR/Cas9 constitue un autre élément essentiel susceptible de contribuer activement à la révolution de la biologie de synthèse en améliorant la démarche mise en œuvre par Boyer. CRISPR/Cas9 est une enzyme capable de couper les deux brins de la double hélice d'ADN sur un tronçon bien délimité. Son utilisation en génie génétique peut dès lors permettre de modifier facilement et rapidement le génome des cellules animales et végétales si cette séquence extraite est remplacée par une autre. Ladite technique CRISPR/Cas9, parfois appelée « ciseaux moléculaires », ouvre d'importants espoirs de guérir des maladies génétiques (remplacer des gènes déficients par une séquence saine). Elle ouvre également des débats sur les risques de dérives éthiques (possibilité de modifier des cellules d'embryons pour « créer » les caractéristiques souhaitées de l'enfant à naître).

Divers travaux sont menés pour élaborer des génomes synthétiques (Juhas & Ajioka, 2017)⁹. Ainsi, un consortium international est en voie de produire le premier organisme complexe synthétique (cellule de levure). La perspective de « créer » de nouvelles enzymes ou de nouveaux antibiotiques répondant aux attentes des développeurs n'appartient plus à la science-fiction. Le projet de génome humain artificiel est pour sa part encore très hypothétique. Il méritera à n'en pas douter d'être précédé de réflexions éthiques fondamentales. En effet si la perspective de créer des organes humains destinés à des transplantations ou de créer des lignées de cellules résistantes à certains virus peut être jugée prometteuse, celle de donner naissance à des enfants sans parents biologiques soulève des interrogations quant aux conséquences d'une telle évolution.

Le sujet spécifique du clonage d'espèces animales ne fera pas l'objet de développements spécifiques dans le cadre du présent rapport même s'il présente des perspectives de plus en plus concrètes, notamment pour ce qui concerne les activités d'élevage, qui pourraient, à terme, justifier la multiplication de l'utilisation de « biotechnologies à la ferme ».

4.3 LES RISQUES, INCERTITUDES ET INTERROGATIONS ASSOCIÉS AU DÉPLOIEMENT DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La perception des biotechnologies faisant usage à la biologie de synthèse varie fortement suivant la nature des acteurs (industriels, pouvoirs publics, citoyens, associations) mais également selon les régions du monde. Certains y voient une possibilité de fournir des réponses innovantes aux problèmes de société (production agricole pour répondre à la demande alimentaire, traitement de certaines maladies...). D'autres y voient très majoritairement des technologies porteuses de menaces importantes pour la société et l'environnement.

Précisons d'abord que si on traitera prioritairement, dans ce qui suit, des aspects « sécurité » de la problématique, l'aspect « sûreté » sera toutefois également abordé. Pour préciser les concepts, suivant les scénarios et objets considérés, on parlera de « sécurité biologique » (mesures et pratiques visant à

⁹ Juhas M., Ajioka J.W., 2017. High molecular weight DNA assembly in vivo for synthetic biology applications. *Critical Reviews in Biotechnology* 3:277-286.

limiter l'occurrence et les conséquences possibles d'une défaillance d'un système ou d'une activité utilisant des substances biologiques réactives) ou de « sûreté biologique » (mesures et pratiques visant à limiter l'occurrence et les conséquences possibles d'un mésusage ou d'un détournement délibéré de substances biologiques en vue de porter atteinte à la santé humaine ou à l'environnement). Dans les deux cas, la plupart des conséquences potentielles ou des incertitudes identifiées relèvent de la santé humaine et de la préservation des écosystèmes (en particulier l'impact sur la biodiversité). De telles conséquences peuvent relever de situations que l'on peut assimiler à des « rejets de pollutions chroniques » mais également à des « situations accidentelles » impliquant dès lors des enjeux de sécurité des procédés et de rejets de substances dans l'environnement.

Au-delà des interrogations éthiques évoquées plus haut, on notera qu'une très large majorité d'expertises et publications sur la biosécurité relève de la sécurité et de la santé des travailleurs (et à un degré moindre de patients). Les travaux sur le sujet complexe de la dissémination des organismes dans l'environnement sont peu nombreux.

La possible transmission, non désirée ni contrôlée, d'un patrimoine génétique modifié à des organismes « naturels » de la même espèce voire à des organismes d'autres espèces doit être envisagée et évaluée. Les facultés d'adaptation, de résistance et de mutation des systèmes vivants, qui plus est lorsqu'ils s'avèrent dotés d'atouts dont peuvent être dépourvues les espèces autochtones, pourraient conduire à des impacts sur la biodiversité locale, sous l'effet du développement d'une espèce qui, après son introduction (volontaire ou non), devient dominante. Les conséquences possibles sur les écosystèmes et la perte de biodiversité pourrait, dès lors, prendre des proportions importantes voire irréversibles.

Si la question des conséquences sur la biodiversité en cas de dissémination dans les milieux soulève de nombreuses interrogations, l'impact potentiel sur la santé d'organismes issus de la biologie de synthèse pour traiter certaines maladies constitue également une question encore ouverte (possibles infections ou réponses immunitaires inattendus chez les patients).

Le besoin de démarches d'analyse et de gestion des risques, adaptables aux différentes configurations (tous les organismes n'engendrent pas le même degré de risque potentiel), est partagé par la grande majorité des spécialistes qui s'expriment sur la question (intervenants cités dans le rapport OPECST, 2012)¹⁰.

5. CADRE RÉGLEMENTAIRE RELATIF À LA GESTION DES RISQUES BIOLOGIQUES

Une première analyse de la nomenclature des installations classées pour l'environnement (ICPE)¹¹ montre qu'il n'y a pas actuellement de rubrique ICPE spécifique aux biotechnologies. Certains types d'activités entrant dans le champ des biotechnologies sont encadrés par des rubriques spécifiques, tels que :

- les organismes génétiquement modifiés (rubrique 2680),
- la mise en œuvre de micro-organismes naturels pathogènes (rubrique 2681),
- les stations d'épuration (rubriques 2750 à 2752),
- le compostage, la méthanisation et autres traitements biologiques de déchets non dangereux (rubrique 2780 à 2782)
- les biocarburants (rubrique 4734)
- ...

5.1 RÉGLEMENTATION CONCERNANT LES RISQUES BIOLOGIQUES AU POSTE DE TRAVAIL

Lorsqu'on associe « risques biologiques » et « sécurité au poste de travail », la première préoccupation est celle du chercheur/laborantin manipulant des substances hautement infectieuses dans un environnement ultra-sécurisé. Pourtant, de nombreuses professions sont potentiellement concernées par ce type de risques (agriculture, agro-alimentaire, recyclage...), sans que les acteurs en soient tous bien conscients et, en tout état de cause, sans qu'ils n'agissent dans des environnements professionnels aussi sécurisés.

¹⁰ OPECST, 2012. Les enjeux de la biologie de synthèse. Rapport n° 378 (2011-2012) de Mme Geneviève FIORASO, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 15 février 2012. Disponible sur le site du Sénat : https://www.senat.fr/rap/r11-378-1/r11-378-1_mono.html

¹¹ Nomenclature des installations classées, Version 45, Août 2018. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Disponible sur le site AIDA : https://aida.Ineris.fr/sites/default/files/gesdoc/30296/BrochureNom_v45%20public.pdf

Les dispositions réglementaires relatives à la prévention des risques biologiques au poste de travail relèvent des Articles¹² R. 4421-1 à R. 4427-5 du Code du travail¹³. Ces articles découlent directement de la transposition en droit français de la législation européenne (directives 89/391/CEE du 12/06/1989, 90/679/CEE du 26 novembre 1990 et 2000/54/CE du 18 septembre 2000).

On retiendra en particulier qu'une réglementation spécifique est applicable dans tout établissement au sein duquel la nature de l'activité peut conduire à exposer les travailleurs à des agents biologiques (R. 4421-1). Toutefois, lorsque l'activité n'implique pas l'utilisation délibérée d'agents biologiques et/ou lorsque l'évaluation des risques n'a relevé aucun risque, plusieurs dispositions du Titre ne s'appliquent pas (R. 4424-2, R. 4424-3, R. 4424-7 à R. 4424-10, R. 4425-6 et R. 4425-7).

Tout employeur concerné se doit de mettre en œuvre une démarche de prévention visant à éviter ou réduire au minimum l'exposition de ses employés aux agents biologiques. Les principes généraux de cette prévention, énoncés à l'article L. 4121-2 du Code du travail, sont similaires à ceux relatifs aux autres risques réglementés. En termes de spécificités, on citera en particulier, pour ce qui concerne la démarche d'évaluation, le besoin de déclarer la première utilisation d'agents biologiques pathogènes (R. 4427-1 à R. 4427-5), la caractérisation de l'exposition aux agents (R. 4423-1), la prise en compte des dangers spécifiques à ces agents (R. 4423.1 à R. 4423-3) de même que la communication des résultats (R. 4423-4 et R. 4121-4). Pour ce qui concerne la démarche de prévention, les mesures de protection collectives requises (R. 4424-1 à R. 4424.3) intègrent notamment le principe de substitution lorsque possible, la signalisation du risque et la mise en œuvre de barrières, notamment de confinement.

Certaines spécificités concernent également les situations de contact avec des animaux potentiellement contaminés (R. 4424-7 et R. 4424-8) ou relatifs à divers travaux de laboratoires ou à certains procédés industriels ou agricoles (R. 4424-9 et R. 4424-10). Enfin, notons le cadre spécifique à la formation et l'information des travailleurs (R. 4425-1 à R. 4425-4, R. 4426-1 et R. 4426-3) ainsi qu'à la surveillance médicale (R. 4426-1 à R. 4426-4).

C'est ce cadre réglementaire qui définit (R. 4421-3, R. 4421-4) le classement des agents biologiques en 4 groupes en fonction du risque infectieux qu'ils constituent (*Tableau 1*).

12

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000018530512&idSectionTA=LEGISCTA000018530514&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20180222>

13 Code du travail, Partie réglementaire, Quatrième partie : Santé et sécurité au travail, Livre IV : Prévention de certains risques d'exposition, Titre II : Prévention des risques biologiques.

Disponible sur Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000018530512&idSectionTA=LEGISCTA000018530514&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20081117>

Tableau 1. Classification de la pathogénicité des agents biologiques.

Classement des agents biologiques	Effets sur l'homme	Risque de propagation	Existence prophylaxie ou traitement avérés	Exemple d'agents
Groupe 1	Nuls	-	-	<i>E. Coli non pathogène</i>
Groupe 2	Maladie possible	Peu probable	Oui	<i>Virus de la rougeole</i>
Groupe 3	Maladie grave	Possible	Oui	<i>Bactérie de la Tuberculose</i>
Groupe 4	Maladie grave	Elevé	Non	<i>Virus Ebola</i>

Sur la base de ce classement, sont considérés comme agents pathogènes les seuls agents biologiques relevant des groupes 2, 3 ou 4 (Arrêté¹⁴ du 27 décembre 2017).

Suivant la classe des agents pathogènes utilisés, un niveau de confinement adapté est requis.

5.2 RÉGLEMENTATION CONCERNANT LA MISE SUR LE MARCHÉ DE PRODUITS SUSCEPTIBLES DE CONTENIR DES MICRO-ORGANISMES ET TOXINES

La réglementation de la mise sur le marché des produits susceptibles de contenir des agents biologiques à risque est notamment régulée par les Articles L. 5139-1 à L. 5139-3 du Code de la santé publique¹⁵. Ceux-ci précisent notamment que la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, l'acquisition et l'emploi de tels biens sont soumis à conditions et à un régime d'autorisation préalable. Un arrêté¹⁶ du ministre de la santé du 30 avril 2018, régulièrement consolidé, fixe la liste des micro-organismes et toxines présentant un risque (Annexe 2) ou un risque très élevé (Annexe 1) pour la santé publique.

¹⁴ Arrêté du 27 décembre 2017 relatif à la liste des agents biologiques pathogènes et aux mesures techniques de prévention à mettre en œuvre dans les laboratoires où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. JORF n°0038 du 15 février 2018, texte n° 32. Disponible sur Legifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=E575E4C6C95F350D168568DEFEB5DC2B.tplgfr26s_1?cidTexte=JORFTEXT000036600504&dateTexte=20180215&categorieLien=cid#JORFTEXT000036600504

¹⁵ Code de la santé publique, Partie législative : Cinquième partie : Produits de santé, Livre 1^{er} : Produits pharmaceutiques, Titre III : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés, Chapitre IX : Micro-organismes et toxines. Disponible sur Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E575E4C6C95F350D168568DEFEB5DC2>

Toujours dans le même Titre, les articles suivants explicitent :

Section 1 : les conditions de délivrance des autorisations (Articles R. 5139-3 à R. 5139-20)¹⁷

Section 2 : les modalités de prévention des risques (Articles R. 5139-21 à R. 5139-25)¹⁸

Section 3 : les modalités de commande et de délivrance (Articles R5139-26 à R5139-30)¹⁹

5.3 RÉGLEMENTATION SPÉCIFIQUE À LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Plusieurs Directives (Directive²⁰ 2001/18/EC amendée par la Directive²¹ (EU) 2015/412) ou Règlements européens (Regulation²² (EC) 1829/2003 et Regulation²³ (EC) 1830/2003), datant du début des années 2000 et principalement centrés sur la culture des OGM et la traçabilité de leur présence dans les aliments, traitent de la dissémination d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et de la possibilité pour les Etats Membres de restreindre ou s'opposer à la culture d'OGM sur leur territoire.

[B.tplqfr26s_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171383&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180222](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171383&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180222)

¹⁶ Arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique. JORF n°0109 du 10 mai 2012 page 8788. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025837146>

¹⁷

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000025787433&idSectionTA=LEGISCTA000022417672&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180222>

¹⁸

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000022417592&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180222>

¹⁹

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000022417576&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180222>

²⁰ Directive (UE) 2001/18/EC du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil. JOUE L 106 du 17 avril 2001, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>

²¹ Directive (UE) 2015/412 du Parlement européen et du Conseil du 11 Mars 2015 modifiant la directive 2001/18/CE en ce qui concerne la possibilité pour les États membres de restreindre ou d'interdire la culture d'organismes génétiquement modifiés (OGM) sur leur territoire. JOUE L 125 du 13 mars 2015, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/412/oj>

²² Règlement (CE) n°1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. JOUE

Plus récemment, la Directive²⁴ 2009/41/EC vise à encadrer le développement de la biotechnologie en Europe dans un cadre sécurisé, en s'attachant notamment à établir les mesures communes pour l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés en vue de la protection de la santé humaine et de l'environnement. Elle définit notamment 4 classes de dangerosité qui entraînent la fixation de niveaux de confinement adaptés (*Tableau 2*).

Les modalités d'évaluation de la gravité potentielle du risque pour les opérations envisagées de même que la nature des mesures de confinement et autres mesures de protection requises en fonction du niveau de confinement nécessaire sont décrites dans les annexes III et IV de la Directive.

Tableau 2. Niveaux de confinement requis en fonction de la dangerosité des opérations sur des micro-organismes génétiquement modifiés.

	Gravité du risque	Niveau de confinement requis
Classe 1	Opérations pour lesquelles le risque est nul ou négligeable	Niveau 1
Classe 2	Opérations présentant un risque faible	Niveau 2
Classe 3	Opérations présentant un risque modéré	Niveau 3
Classe 4	Opérations présentant un risque fort	Niveau 4

En droit français, la loi²⁵ n°2008-595 du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés et aux mesures techniques de prévention, notamment de confinement, relève du Code de l'environnement. Elle a été complétée par l'Arrêté²⁶ du 28 mars 2012 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés et par le Décret²⁷ n° 2011-1177 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés.

L 268 du 18 octobre 2003, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1829/oj>

²³ Règlement (CE) n°1830/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant la traçabilité et l'étiquetage des organismes génétiquement modifiés et la traçabilité des produits destinés à l'alimentation humaine ou animale produits à partir d'organismes génétiquement modifiés, et modifiant la directive 2001/18/CE. JOUE L 268 du 18 octobre 2003, page 24. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1830/oj>

²⁴ Directive (UE) 2009/41/EC du Parlement européen et du Conseil du 6 Mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte). JOUE L 125 du 21 mai 2009, page 75. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/41/oj>

²⁵ Loi n°2008-595 du 25 Juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés. JORF n°0148 du 26 juin 2008 page 10218. Disponible sur le site Légifrance :

Ainsi, tout laboratoire, public ou privé, mettant en œuvre des micro-organismes génétiquement modifiés à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement doit soumettre une demande de classement de ces activités au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, qui l'instruit et qui la transmet au Haut Conseil des biotechnologies (HCB). L'agrément est délivré pour une durée de 5 ans au plus pour l'utilisation agréée. Il n'est pas envisageable de tenir à jour une liste des micro-organismes génétiquement modifiés puisqu'il existe un nombre quasi infini de possibilités de recombinaisons génétiques.

Dans la grande majorité des cas, la classification des organismes génétiquement modifiés équivaut au groupe de pathogénicité tel que défini pour le classement des agents biologiques (*Tableau 1*) et celui des niveaux de confinement (Arrêté²⁸ du 16 juillet 2007). Les mesures de prévention et de protection correspondent également à celles du risque biologique plus classique (substitution, niveaux de confinement, condition de ventilation, équipements de protection, surveillance médicale renforcée, formation et information du personnel...).

- **Protocole de Carthagène sur la biosécurité**

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019066077&dateTexte=20180223>

²⁶ Arrêté du 28 mars 2012 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14 et R. 532-26 du code de l'environnement. JORF n°0086 du 11 avril 2012 page 6586. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025669331&dateTexte=20180223>

²⁷ Décret n°2011-1177 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. JORF n°0223 du 25 septembre 2011 page 16243. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024584737&dateTexte=20180223>

²⁸ Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. JORF n°179 du 4 août 2007 page 13106. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025669331&dateTexte=20181016>

Parallèlement aux réglementations communautaire et nationale, on notera un accord international ratifié par plus de 150 pays et traitant de l'impact environnemental, en particulier sur la biodiversité, de l'usage d'organismes génétiquement modifiés. Le Protocole de Carthagène²⁹ a été signé le 29 janvier 2000 et est entré en vigueur le 11 septembre 2003. Il est d'application volontaire et non obligatoire et vise à donner aux membres signataires des moyens juridiquement opposables pour prévenir les risques, avérés ou potentiels, que le développement de la biotechnologie ou de ses produits pourraient induire sur la santé humaine et l'environnement.

L'objectif du Protocole, en conformité avec le principe de précaution, consiste à « contribuer à assurer un degré adéquat de protection pour le transfert, la manipulation et l'utilisation sans danger des organismes vivants modifiés résultant de la biotechnologie de synthèse [...], compte tenu également des risques pour la santé humaine, en mettant plus précisément l'accent sur les mouvements transfrontières ». Il est en particulier dédié aux pays les plus pauvres qui n'ont pas forcément les moyens de se doter d'expertise scientifique, technique et réglementaire pour faire face aux éventuels risques associés. Ainsi, il est prévu que la Partie importatrice est responsable de s'assurer qu'une procédure d'évaluation des risques a été menée à bien mais peut exiger que ce soit la Partie exportatrice qui réalise le travail ou en supporte les coûts.

Le Protocole établit une procédure d'accord préalable, en connaissance de cause, pour les importations d'organismes vivants modifiés (OVM), qui prévoit en particulier la notification d'un mouvement transfrontière à la Partie importatrice de l'OVM et la communication de la décision d'autoriser ou non l'importation par la Partie importatrice à l'auteur de la notification et au Centre d'échange pour la prévention des risques biotechnologiques établi par le Protocole en vue de favoriser la transparence dans l'information d'échange sur la sécurité des procédés et produits.

5.4 RÈGLEMENTATION SPÉCIFIQUE AU BIOCONTRÔLE

La loi³⁰ d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt de 2014 a introduit la définition des produits de biocontrôle dans le Code Rural et de la Pêche Maritime :

²⁹ Protocole de Carthagène sur la biosécurité, 2000. Disponible sur le site des Nations Unies : https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=XXVII-8-a&chapter=27&clang=en

³⁰ Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'Avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt. JORF n°0238 du 14 octobre 2014 page 16601. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029573022&dateTexte=20181016>

Les produits de biocontrôle sont définis comme des « agents et produits utilisant des mécanismes naturels dans le cadre de la lutte intégrée contre les ennemis des cultures » (Article L. 253-6). Ils comprennent en particulier :

- les macro-organismes (auxiliaires invertébrés tels que insectes, acariens, nématodes),
- les produits phytopharmaceutiques qui sont composés de micro-organismes (champignons, bactéries ou virus), de médiateurs chimiques tels que les phéromones et les kairomones, ou de substances naturelles d'origine végétale, animale ou minérale.

- Ces deux types de produits de biocontrôle font l'objet d'une réglementation spécifique :

→ Réglementation des macro-organismes non indigènes

Les macro-organismes non indigènes sont soumis à un dispositif législatif et réglementaire national, entré en vigueur depuis le 1er juillet 2012. La loi Grenelle II a introduit la base légale, article L. 258-1³¹ du Code Rural et de la Pêche Maritime (CRPM) pour encadrer les introductions de macro-organismes utiles aux végétaux (auxiliaires et pollinisateurs) dans l'environnement ou en milieu confiné. Ce dispositif d'encadrement (article³² R. 258-1 et suivants du CRPM), supervisé par les ministères en charge de l'écologie et de l'agriculture, est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2012. Il prévoit une procédure de dispense d'autorisation pour les macro-organismes non indigènes qui ont déjà fait l'objet de lâchers dans l'environnement avant l'entrée en vigueur du dispositif (article R. 258-2 du CRPM). Cette procédure est basée sur une évaluation simplifiée menée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Le dispositif prévoit que la liste des macro-organismes non indigènes concernés par cette procédure soit publiée sous la forme d'un arrêté interministériel signé conjointement par les ministres en charge de l'écologie et de l'agriculture (Arrêté³³ du 26 février 2015 établissant la liste des macro-organismes non indigènes utiles aux végétaux, notamment dans le cadre de la lutte biologique dispensés de demande d'autorisation d'entrée sur un territoire et d'introduction dans l'environnement). Les souches indigènes ne sont pas concernées par cette réglementation et sont de ce fait dispensées de demande d'autorisation.

31

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367&idArticle=LEGIARTI000022477886&dateTexte=29990101&categorieLien=cid>

32

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=7D162A9F4041AFA6349E1F1A4240917D.tplgfr33s_3?idSectionTA=LEGISCTA000025267793&cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=29990101

33 Arrêté du 26 février 2015 établissant la liste des macro-organismes non indigènes utiles aux végétaux, notamment dans le cadre de la lutte biologique dispensés de demande d'autorisation d'entrée sur un territoire et d'introduction dans l'environnement. JORF n°0094 du 22 avril 2015 page 7077. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030511750&categorieLien=id%20>

→ Réglementation des produits phytopharmaceutiques de biocontrôle

Pour leur mise sur le marché, les produits phytopharmaceutiques de biocontrôle relèvent du même règlement européen³⁴ CE n°1107/2009 que les produits phytopharmaceutiques conventionnels.

Les produits phytopharmaceutiques de biocontrôle sont des produits phytopharmaceutiques autorisés à l'issue d'une évaluation complète des risques pour la santé humaine, la santé animale et l'environnement, conformément aux exigences européennes.

Pour favoriser leur développement, les produits de biocontrôle bénéficient de procédures accélérées d'évaluation et d'instruction des demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM)³⁵ et de taxes réduites dans le cadre de ces procédures.

Les produits phytopharmaceutiques de biocontrôle figurant sur une liste établie par le ministre chargé de l'agriculture bénéficient d'allègements réglementaires supplémentaires. Ils sont notamment exemptés de l'interdiction de publicité commerciale, de l'obligation d'agrément phytosanitaire pour l'application, de l'obligation de réduction des usages dans le cadre de la mise en place des certificats d'économie de produits phytosanitaires (CEPP) et de l'interdiction de mise sur le marché, de délivrance, d'utilisation et de détention pour un usage non professionnel à partir du 1er janvier 2019.

Cette liste est publiée par note de service de la DGAL et régulièrement actualisée. La dernière note établissant la liste des produits phytopharmaceutiques de biocontrôle, au titre des articles L. 253-5 et L. 253-7 du code rural et de la pêche maritime, publiée le 16 juillet 2018, est disponible sur le portail EcophytoPIC³⁶.

³⁴ Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. JOUE L 309 du 24 novembre 2009, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>

³⁵ ANSES, 2016. Evaluation avant mise sur le marché des préparations commerciales phytopharmaceutiques [page web]. URL : <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-avant-mise-sur-le-marché-des-préparations-commerciales-phytopharmaceutiques>

³⁶ <http://www.ecophytopic.fr/tr/r%C3%A9glementation/mise-sur-le-march%C3%A9-des-produits/liste-des-produits-de-biocontr%C3%B4le-note-de-service>

6. QUELQUES EXEMPLES D'ACTIVITÉS LIÉES AU DÉVELOPPEMENT DE BIOTECHNOLOGIES BLANCHES

6.1 NOUVEAUX PRODUITS OU SERVICES ISSUS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Si on conjugue le déploiement programmé des biotechnologies et des techniques de biologie de synthèse avec une logique de loi de l'offre et de la demande et une appétence toujours forte du public au regard des produits innovants et atypiques, on peut raisonnablement imaginer que l'industrie de demain offrira de nouveaux produits en vue de développer des marchés jusqu'ici non explorés (National Academy of Sciences, 2017)³⁷.

Il semble difficile d'estimer la part de marché qu'occuperont les produits nouveaux issus des biotechnologies. Toutefois, au regard de l'accélération des progrès technologiques, tout porte à croire que l'on assistera également à une accélération de la mise à disposition du public de nouveaux produits à des fins économiques. Il est dès lors souhaitable que les autorités publiques se préparent à accompagner cette évolution (cadre réglementaire, capacité d'évaluation des risques et de suivi du marché sur des filières potentiellement très différentes).

Devant la très grande diversité des produits envisagés ou envisageables, on structurera la description en deux classes principales : les produits ou services destinés à demeurer confinés afin de ne pas être mis en contact direct avec le milieu environnemental et ceux destinés, au contraire, à y être diffusés, de manière plus ou moins maîtrisée.

Produits destinés à être maintenus confinés

Une première classe de produits englobe ceux qui sont destinés à rester confinés dans des bioréacteurs, des laboratoires ou tous types d'environnements sécurisés et confinés. Les organismes qui y sont cultivés peuvent servir à la production de biocarburants, de polymères ou d'enzymes. Une large part de cette classe d'organismes sera probablement constituée d'organismes issus de la biologie de synthèse, dès lors le maintien dans un environnement confiné visera pour partie à éviter qu'ils ne puissent être amenés à transmettre leur patrimoine génétique modifié à des espèces naturelles présentes dans l'environnement.

³⁷ National Academy of Sciences, 2017. Preparing for Future Products of Biotechnology. The National Academies Press. Disponible sur le site de l'éditeur : <https://www.nap.edu/catalog/24605/preparing-for-future-products-of-biotechnology>

Tout porte à croire en revanche que certains des produits ou substances ainsi synthétisés par des organismes modifiés soient destinés à être mis sur le marché. On peut citer, à titre d'exemple, des projets de production de « lait vegan » élaboré à base de protéines provenant de levures ou bactéries génétiquement modifiées qui sont ensuite mélangées à des huiles et des sucres. Dans le même ordre d'idée, les perspectives de développement alternatif de « cellules de viande cultivées hors animaux », à savoir par la mise en culture de micro-organismes ou d'algues, synthétisés à cette fin, constitue une piste de recherche d'autant plus prometteuse qu'elle permettrait de répondre aux attentes croissantes de la population sensibilisée au bien-être animal. Notons également que la production de soie de synthèse d'araignée produite au moyen de souches génétiquement modifiées est un domaine de recherche important au regard ses propriétés mécaniques remarquables.

Divers animaux de laboratoire (poissons, rats et souris notamment) présentant des caractéristiques adaptées à la nature des recherches menées (réponse différenciée à divers types de polluants ou sollicitations par exemple) ont pour leur part déjà fait l'objet de développements spécifiques et d'autres sont à l'état de recherche. Par ailleurs, comme évoqué plus loin dans le rapport, l'élaboration de micro-organismes destinés à extraire certaines substances d'intérêt (métaux notamment) de matières premières primaires (minerai) ou secondaire (déchets prétraités) au sein de bioréacteurs spécifiquement adaptés à leurs exigences constitue une piste de recherche active au regard des intérêts à la fois économiques et environnementaux d'une telle activité.

Produits destinés à être mis en contact avec l'environnement

Cette classe regroupe l'ensemble des plantes, animaux et microbes modifiés génétiquement afin de pouvoir répondre aux attentes de futurs utilisateurs et qui seront délibérément mis en contact avec l'environnement, soit pour une courte période dans un but de service précis, soit pour s'y maintenir et s'y développer. Cette catégorie peut intégrer la possible « désextinction » d'espèces disparues vouées à être « réanimées » (exemple du mammoth).

Parmi les végétaux génétiquement modifiés en voie de développement, on citera, à titre d'exemple, les plantes capables de produire et excréter des substances capables de les protéger contre certaines maladies ou certains parasites de même que celles capables de résister à certains herbicides. Dans le domaine de l'agrément, le développement de plantes artificiellement odorantes (choix de parfums synthétiques), insecticides ou luminescentes est probablement appelé à connaître un succès certain auprès du public. La capacité à modifier ou accentuer les goûts, les odeurs, les formes ou les couleurs de certains fruits ou légumes, de même que l'amélioration de leurs conditions de conservation (imputrescibilité), sont également des pistes de recherche.

Pour ce qui concerne les animaux, le développement d'insectes destinés à stériliser une espèce autochtone en vue de son extinction fait l'objet de travaux de recherche déjà bien avancés (Harvey-Samuel et al., 2015). Comme pour les plantes, la possibilité de développer, à des fins d'agrément ou d'efficacité, des poissons d'aquarium luminescents, des lapins verts et/ou roses, des animaux de compagnie ou d'élevage dépourvus de cornes ou de griffes ou des chèvres capables de produire du lait dépourvu d'allergènes (Zhu et al., 2016)³⁸ constitue des pistes de réflexion plus ou moins abouties.

D'autres pistes sont étudiées à des fins de sécurité. Ainsi, des travaux sont menés pour développer des lignées de rongeurs aptes à détecter par leur odorat des mines antipersonnel et, de manière plus générale, diverses substances explosives. Citons également les projets de réintroduire des espèces animales désormais éteintes (en modifiant par exemple un génome d'éléphant avec des gènes prélevés sur des mammoths retrouvés congelés).

Que ce soit pour les végétaux ou les animaux, d'importants travaux sont menés sur la notion de « forçage génétique (gene drive) », principe basé sur la transmission préférentielle d'une spécificité génétique d'un parent à sa descendance par reproduction sexuée. Il en résulte dès lors, sur plusieurs générations, l'émergence progressive d'un génotype spécifique au sein d'une population (National Academy of Sciences, 2016)³⁹. Déjà envisagé pour la régulation de populations de moustiques, l'application de cette technique est également envisagée pour réguler le développement d'espèces invasives ou nuisibles ou éviter la transmission de certaines maladies contre lesquelles on rendrait résistantes les espèces animales jusqu'ici porteuses.

Comme les végétaux et les animaux, certains micro-organismes sont également synthétisés pour être capables de survivre et de se développer dans l'environnement. On parlera notamment, dans la suite de ce rapport, de bactéries dédiées à la bioremédiation de sols pollués ou au biomining à des fins d'extraction de métaux. Des recherches sont menées pour adapter le microbiome de certaines plantes afin de favoriser notamment la fixation d'azote (à des fins de croissance) ou d'éléments polluants (à des fins de bioremédiation). Rien n'empêche d'envisager qu'il en aille un jour de même avec le microbiote intestinal humain qui pourrait être adapté, renforcé ou modifié par des microorganismes synthétisés, à des fins thérapeutiques ou de bien-être (optimiser la digestion de divers aliments).

³⁸ Zhu H., Hu L., Liu J., Chen H., Cui C., Song Y., Jin Y., Zhang Y., 2016. Generation of β -lactoglobuline modified transgenic goats by homologous recombination. FEBS journal 283(24):4600-4613.

³⁹ National Academy of Sciences, 2016. Gene drive on the horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty and Aligning Research with Public Values. The National Academies Press. Disponible sur le site de l'éditeur : <https://www.nap.edu/catalog/23405/gene-drives-on-the-horizon-advancing-science-navigating-uncertainty-and>

Enfin, on gardera en mémoire qu'une « classe intermédiaire » pourrait, à terme, voir le jour dans une logique de confinement au regard du milieu environnant. Elle pourrait regrouper des produits mis sur le marché au sein d'un conditionnement confiné (exemple d'ampoules fonctionnant sur la base d'organismes photoluminescents). Le risque de rupture et la problématique de fin de vie de ces conditionnements poussent toutefois à intégrer ces produits dans la classe « contact possible avec l'environnement » car il semble difficile d'écarter tout scénario (en particulier situation accidentelle ou de fin de vie) de mise en contact des substances avec le milieu.

6.2 BIOCARBURANTS DE TROISIÈME GÉNÉRATION (PRODUITS À PARTIR DE RESSOURCES ALGALES)

Principe du procédé

Les algues peuvent produire une grande variété de sous-produits tels que des protéines utilisables pour l'alimentation humaine et animale, des glucides transformables en éthanol et des lipides transformables en biocarburants. Les algues sont présentes à l'état naturel dans des milieux variés, maritimes ou terrestres et comprennent les microalgues, les macro-algues, et les cyanobactéries.

La culture photoautotrophe est basée sur la photosynthèse et consiste à cultiver les algues par conversion photosynthétique de CO₂ injecté auquel on adjoint un apport de lumière et de nutriments. La culture hétérotrophe, moins coûteuse et produite dans des bioréacteurs à fermentation, se réalise en l'absence de lumière mais nécessite un apport de carbone sous forme de sucres. Suivant les procédés, les algues sont notamment cultivées dans des réservoirs, des photobioréacteurs fermés ou des bassins ouverts. Les macro-algues nécessitent généralement des installations off-shore ou côtières ouvertes.

Une fois les algues sélectionnées, cultivées, récoltées, différents produits énergétiques peuvent être obtenus selon le procédé de conversion choisi (chimique, biochimique, thermochimique) : biodiesel, hydrocarbures, alcools, biogaz.

Etat des lieux du déploiement actuel de la technologie

Le marché des micro-algues et des macro-algues a, jusqu'ici, été principalement tourné vers l'alimentation. La production mondiale est majoritairement située dans les pays asiatiques, la France produisant essentiellement des macro-algues issues de récolte d'algues sauvages⁴⁰.

⁴⁰ ADEME, 2014. Évaluation du gisement potentiel de ressources algales pour l'énergie et la chimie en France à horizon 2030. ADEME, juillet 2014. Disponible sur le site de l'agence : <http://www.ademe.fr/evaluation-gisement-potentiel-ressources-algales-lenergie-chimie-france-a-horizon-2030>

Malgré d'importants efforts de recherche et développement réalisés, la baisse du prix du pétrole n'a pas accéléré l'essor des carburants de troisième génération, du fait notamment du coût de production non encore compétitif au regard du cours des matières premières. De fait, la co-production de sous-produits à haute valeur ajoutée (par exemple la biomasse brute pour la nutrition humaine et l'alimentation animale ainsi que divers composés d'intérêt tel que les polysaccharides, les protéines ou les antioxydants) est devenue une composante essentielle à la viabilité économique de production des algocarburants⁴¹.

Les recherches et développements récents ont permis de mieux qualifier les souches d'algues pour sélectionner les plus performantes ; les procédés de culture et de transformation évoluent pour de meilleurs rendements de production⁴². Il est très probable que la biologie de synthèse contribue à l'avenir à développer des souches de microalgues fournissant des rendements optimisés en termes de productions de lipides. Si ces organismes auront a priori vocation à être cultivés en milieu confiné, l'évaluation et la mitigation d'un possible risque de dissémination dans l'environnement est à prendre en compte.

Intérêt et limites de la technologie

Le développement des carburants de troisième génération présente a priori de nombreux avantages. Parmi ceux-ci, outre le fait qu'ils constituent une source d'énergie renouvelable, potentiellement produite localement et contribuant à réduire la dépendance aux énergies fossiles, on notera qu'ils ne concourent pas à utiliser des terres agricoles potentiellement mobilisables pour la production alimentaire. Les algues peuvent en effet être cultivées au sein de bioréacteurs ou, en offshore, dans des enclos fermés, ne nécessitant dès lors pas l'apport d'eau douce comme l'exigent les autres cultures terrestres. Elles présentent une capacité à produire un équivalent d'énergie par unité de surface de culture d'un ordre de grandeur supérieur aux autres plantes terrestres oléagineuses et peuvent métaboliser, pour leur croissance, divers flux de déchets et de matières premières (eaux usées, CO₂) permettant d'envisager une coactivité bénéfique pour le modèle économique et la préservation de l'environnement.

Le principal frein demeure aujourd'hui le prix de production des biocarburants. Ceci résulte en particulier du besoin d'apport en énergie pour entretenir l'agitation des milieux pour maintenir les organismes en suspension. Il semble qu'il faille encore quelques années avant que la filière ne devienne économiquement attractive.

⁴¹ Laurens M.L., 2017. State of technology review: Algae bioenergy. IEA Bioenergy, janvier 2017. Disponible sur le site de l'organisme : <http://www.ieabioenergy.com/publications/state-of-technology-review-algae-bioenergy/>

⁴² Barry A., Wolfe A., English C., Ruddick C., Lambert D., 2016. National algal biofuels technology review. USDOE Office of Energy Efficiency and Renewable Energy (EERE), Bioenergy Technologies Office (EE-3B).

Perspectives de développement

En termes de perspectives de développement, le rapport de l'USDOE « 2016 National Algal Biofuels Technology Review » donne une vision précise des étapes critiques nécessaires au développement de la filière, parmi lesquelles :

- le partage de données sur les ressources algales, le partage des retours d'expériences des entreprises et laboratoires de recherche, la définition de normes et des meilleures pratiques ;
- l'approvisionnement en eau, en CO₂ et en nutriments, dans une logique d'écologie industrielle et territoriale qui favoriserait la durabilité économique de la filière ;
- une meilleure modélisation technico-économique pour mieux guider les efforts de recherche et les choix technologiques.

6.3 DÉPLOIEMENT DU « BIOMINING »

Principe du procédé

Le « biomining » est un terme générique anglophone qui décrit l'ensemble des procédés consistant à utiliser des (micro)biotechnologies afin d'extraire, de récupérer et/ou de concentrer des substances minérales.

Le terme générique se décline suivant que la technique est destinée :

- à des fins d'extraction (« *in situ* biomining » ou parfois « biolixiviation »),
- à des fins de traitement des minéraux extraits (« bioprocessing »)
- à des fins de traitement des déchets miniers (« *in situ* bioleaching ») ou même de produits manufacturés (autre forme de « bioprocessing » parfois également nommé « urban biomining »).

Dans certains cas, les microorganismes exogènes et/ou endogènes peuvent également être utilisés pour faciliter la décomposition de minéraux, indispensable pour rendre accessibles les substances recherchées qui peuvent, dans un second temps, être lixiviées (cas de l'or « enfermé » dans des concrétions de sulfures). On peut alors parler de « biooxydation » (Johnson, 2014)⁴³.

Si le procédé de lixiviation par des eaux acides est connu et pratiqué de longue date pour faciliter l'extraction de minéraux sur les sites miniers (en recourant sans même le savoir à l'usage des microorganismes alors inconnus), le développement de la technique de biomining à proprement parler a rapidement pris son essor après la découverte du rôle de bactéries dans la catalyse de la pyrite ou d'autres composés métalliques sulfurés.

⁴³ Johnson D. B., 2014. Biomining: Biotechnologies for extracting and recovering metals from ores and waste materials. *Current Opinion in Biotechnology* 30:24-31.

Ainsi, la bactérie *Acidithiobacillus ferroxidans* se développe de manière autotrophe (en produisant sa propre matière organique à partir de CO₂ comme le font les plantes au travers de la photosynthèse) en oxydant les sulfures de fer (pour bon nombre insolubles) pour produire du fer III ainsi que de l'acide sulfurique. Cette production d'acide produit un milieu très favorable au développement de ces organismes (idéalement entre pH 1 et 2). Le processus s'auto-entretient donc en favorisant la dissolution puis le maintien en solution des métaux (d'où le terme de biolixiviation).

Déploiement actuel de la technologie

Le biomining est aujourd'hui largement utilisé, en particulier pour deux types de mise en œuvre (Brierley, 2008)⁴⁴. La principale consiste à valoriser les dépôts et terrils miniers (anciens ou récents) qui contiennent des teneurs en matériaux valorisables inférieures à la teneur de coupure, à savoir la teneur économiquement rentable pour recourir à des techniques de traitement classiques (à titre d'exemple moins de 0,5 % de cuivre). La démarche consiste à arroser les dépôts, favoriser leur ventilation (apport en CO₂ et en oxygène), injecter en tant que de besoin des populations microbiennes adaptées puis récupérer les lixiviats acides en pied de dépôts afin de les traiter pour récupérer les métaux valorisables. On estime ainsi qu'entre 10 et 20 % du cuivre (notamment au Chili), 5 % de l'or (notamment en Afrique du Sud) et des valeurs plus limitées d'autres métaux comme le nickel et le zinc, extraits à l'échelle internationale, le sont par des techniques de bioleaching des résidus miniers (Brierley, 2013)⁴⁵.

L'autre utilisation principale de la technologie relève du bioprocessing/biooxydation à des fins de traitement des roches extraites des gisements miniers. Procédés alternatifs à la pyrométallurgie, ces technologies consistent à introduire les roches concassées au sein de gros réacteurs (réservoirs en acier pouvant dépasser 1000 voire 2000 m³). Ces réservoirs sont alimentés en eau, ventilés et agités pour faciliter les réactions biochimiques qui contribuent à la mise en solution des métaux. Les taux de récupération peuvent atteindre des valeurs très élevées suivant la nature des minéraux et les temps de traitement mis en œuvre.

Avantages et limites de la technologie

Les techniques de biomining constituent des alternatives prometteuses aux techniques d'exploitation et de traitement classiquement mises en œuvre depuis des siècles dans la démarche d'exploitation des matières premières minérales (extraction, concassage, concentration, traitement des minéraux).

⁴⁴ Brierley C.L., 2008. How will biomining be applied in future? Transaction of Nonferrous Metals Society of China 18:1302-1310.

⁴⁵ Brierley C.L., Brierley J.A., 2013. Progress in bioleaching: part B: applications of microbial processes by the minerals industries. Applied Microbiology and Biotechnology 97(17):7543-7552.

Parmi leurs atouts à faire valoir, on citera en premier lieu que le recours au *in situ* biomining permet d'éviter ou, pour le moins, réduire fortement, la réalisation de fosses à ciel ouvert ou la constitution de structures souterraines qui requièrent de larges quantités d'énergie et peuvent générer des impacts et des risques sur les personnes et l'environnement. Ceci est d'autant plus vrai que les gisements destinés à l'exploitation sont profonds et complexes à atteindre (état des contraintes, températures...) par des procédés traditionnels.

En termes de traitement des minéraux, là où le recours à des procédés de type pyrométallurgiques exige de porter les minerais à des températures très élevées (classiquement 1000 °C ou plus), générant là encore la consommation de grandes quantités d'énergie, les procédés biohydrométallurgiques se développent à des pressions et des températures nettement plus faibles (de 20 à 50 °C en moyenne) n'exigeant que peu ou pas d'apports d'énergie spécifique du fait du caractère exothermique des réactions d'oxydation des sulfures métalliques. De même, les microorganismes utilisés sont principalement autotrophes alors que les procédés pyrométallurgiques contribuent à relarguer des quantités importantes de CO₂ et/ou d'autres gaz potentiellement polluants associés. Les autres avantages potentiels résultent de coûts réduits par rapport aux procédés de traitement classiques (apport limité d'acides exogènes, consommation d'énergie). Ceci permet notamment d'envisager l'exploitation de gisements avec des teneurs limitées, non économiquement valorisables jusqu'ici.

En termes de limites, toujours concernant l'aspect environnemental, l'utilisation et/ou la production de larges quantités d'acides exige une attention toute particulière en termes d'impacts potentiels sur les milieux et les écosystèmes de surface ou souterrains environnants. Par ailleurs, la principale « faiblesse » du bioprocessing résulte aujourd'hui de son « temps d'exploitation ». Là où les procédés de traitement traditionnels présentent des constantes de temps en heures, voire en jours, celles-ci peuvent se compter en semaines ou en mois (voire plus lorsque les technologies sont appliquées à de volumineux dépôts de résidus miniers) dès lors que l'on recourt à la biolixiviation.

Perspectives de développement

Le biomining est considéré par de nombreux acteurs comme une innovation prometteuse, tant sur le plan économique qu'environnemental. Il fait l'objet de nombreux développements technologiques menés par des compagnies spécialisées (*Universal BioMining* à titre d'exemple) mais également par les « Majors minières » internationales qui investissent de plus en plus dans cette solution innovante.

L'un des objectifs de développement principaux est d'enrichir la palette des microorganismes disponibles afin d'élargir le spectre des substances potentiellement valorisables (Rawlings, 2002)⁴⁶. Ainsi, si ce sont jusqu'ici principalement les métaux de base (cuivre, or) qui font l'objet de leur mise en œuvre, les forts enjeux qui pèsent sur les métaux stratégiques et notamment les terres rares sont de nature à stimuler les recherches dans le domaine.

Des développements sont également en cours pour disposer de microorganismes extrémophiles pour lesquels les conditions de vie « optimales » sont mortelles pour la plupart des autres organismes. A titre d'exemple, pouvoir recourir à des bactéries ou archées hyperthermophiles (capables de proliférer à des températures proches ou supérieures à 100 °C) ouvrirait des perspectives importantes en termes d'amélioration de la cinétique de traitement des minéraux qui constitue aujourd'hui l'un des points de fragilité de la technologie (des expérimentations sont déjà en cours avec des organismes capables de se développer et réagir à des températures comprises entre 60 et 80 °C). Le développement de microorganismes spécialisés capables de se développer dans des environnements atypiques ou de présenter un potentiel redox optimal au regard de substances spécifiques passera, à n'en pas douter, par des recherches de modifications ciblées du patrimoine génétique de souches de microorganismes préalablement identifiés (Brune & Bayer, 2012)⁴⁷.

Les perspectives de développement majeur en termes de domaines d'application touchent au « *in situ* biomining » ainsi qu'au « urban mining ». Le *in situ* biomining consiste à extraire les minéraux non plus au sein de réacteurs traitant des roches concassées extraites traditionnellement du sous-sol mais en allant directement lixivier les minéraux présents au sein même des gisements souterrains. Divers démonstrateurs et pilotes font l'objet de développements dans le domaine et ont déjà montré des perspectives prometteuses dans le cas de substances telles que le cuivre ou le zinc. L'uranium est déjà exploité par la technique du *in situ* leaching (utilisation de solutions acides) et le recours au *in situ* bioleaching est en voie de déploiement. Les recherches menées sur le développement de souches d'organismes dédiés à la lixiviation ciblées de substances spécifiques contribueront à renforcer le développement de ce type de technologie ce qui pourrait laisser augurer l'accès à des ressources jusqu'ici inexploitable pour des raisons économiques ou techniques.

⁴⁶ Rawlings D.E., 2002. Heavy Metal Mining Using Microbes. Annual Review of Microbiology 56:65-91.

⁴⁷ Brune K., Bayer T., 2012. Engineering microbial consortia to enhance biomining and bioremediation. Frontiers in Microbiology 3:1-6.

Enfin, tout porte à croire que la technique "urban biomining" connaîtra un fort développement dans une dynamique d'économie circulaire visant à promouvoir le recyclage de « matières premières primaires » (présentes dans les produits de consommation) en « matières premières secondaires » (récupérées puis concentrées lors du traitement des déchets). Cette technologie recoupe directement le domaine de traitement des déchets, en se concentrant toutefois plus particulièrement sur les déchets type DEEE à des fins de récupération de métaux (Abhilash et al., 2015)⁴⁸. Si les technologies sont déjà opérationnelles pour récupérer le cuivre au-travers de principes très proches des démarches décrites pour le bioprocessing des minéraux métalliques sulfurés (par leur oxydation en Fe III), on peut attendre diverses extensions de la démarche.

Ainsi, des recherches sont en cours pour développer le recours à des microorganismes cyanogènes pour faciliter la complexation et la récupération des ressources en or présentes dans ce type de déchets. Le développement envisageable d'autres micro-organismes, pour partie génétiquement modifiés, capables de mettre en solution de manière ciblée d'autres ressources, notamment les métaux stratégiques comme les terres rares, laisse augurer des perspectives importantes à la démarche. Une fois ces technologies mieux maîtrisées à des fins de traitement des déchets en surface, on peut également imaginer d'exploiter, à terme, les anciennes décharges par bioleaching pour récupérer des ressources enfouies, de manière assez semblable à ce qui est fait aujourd'hui pour les anciens dépôts miniers.

7. QUELQUES EXEMPLES D'ACTIVITÉS LIÉES AU DÉVELOPPEMENT DE BIOTECHNOLOGIES JAUNES

7.1 TRAITEMENT DE DÉCHETS SOLIDES

Principes du procédé

Depuis plus d'une vingtaine d'années, les politiques publiques ont développé le recyclage des déchets pour limiter, autant que faire se peut, la quantité de déchets ménagers, potentiellement valorisables, enfouis en décharge. Ces initiatives ont entraîné le développement de filières de traitement de déchets qui se sont progressivement ramifiées en sous-filières spécifiques à certains types de déchets en s'appuyant notamment sur le déploiement de nouveaux procédés. Au travers de ces initiatives, la démarche d'économie circulaire pour la croissance verte devient progressivement une réalité et ce dans différents domaines d'activités.

⁴⁸ Abhilash P, Pandey B.D., Natarajan K.A., 2015. Microbiology for minerals, metals, materials and environment. CRC Press.

Pour centrer l'analyse de la filière « traitement des déchets » sur l'aspect « risques biologiques », on abordera successivement le sujet du traitement biologique des déchets puis celui du traitement des déchets biologiques.

Le traitement biologique des déchets consiste à valoriser l'activité de micro-organismes afin de réduire les nuisances potentielles de ces déchets et/ou de les valoriser sous forme énergétique ou sous forme de matière. Ce type de procédé est actuellement principalement utilisé dans le traitement des déchets organiques biodégradables (industrie alimentaire, produits d'élevage, déchets verts...). Le compostage (traitement aérobie) est un procédé visant à stabiliser un déchet en vue de sa valorisation sous forme de matière. Les traitements anaérobies (méthanisation ou fermentations alcooliques) permettent pour leur part une valorisation énergétique (production de biogaz).

Concernant le traitement des déchets biologiques, le cas particulier des DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieuses) vient souvent à l'esprit. Ces déchets, issus notamment des centres hospitaliers et des laboratoires, font l'objet de modalités spécifiques de collecte et de tri avant d'être prétraités puis incinérés. Ce type de déchets spécifiques ne constitue toutefois pas la majorité des déchets d'origine biologique susceptibles d'interagir avec les acteurs du recyclage ou leur environnement proche. La collecte et le traitement croissant de déchets organiques en vue de leur valorisation est de nature à multiplier la mise en suspension de bactéries ou de champignons et levures, en particulier sous forme de poussières ou d'aérosols.

Déploiement actuel de la technologie

En 2017, l'ADEME estimait à 125 000, le nombre d'emplois assurés dans la filière recyclage de déchets sur le territoire français pour 17 milliards de dépenses de gestion associées. Sur 320 millions de tonnes de déchets de tous types produits en 2014, environ 50 millions étaient envoyés vers des installations de traitement des déchets ménagers et assimilés et 15 millions étaient incinérés avec un dispositif de récupération d'énergie. Outre le traitement des déchets ménagers, la plupart des entreprises actives dans le secteur du recyclage concernent les métaux ferreux et non ferreux, les déchets verts, les papiers et cartons, les plastiques et les bois et palettes.

Perspectives de développement

Longtemps soumis à une forte croissance, le secteur du recyclage traverse depuis quelques années diverses difficultés (baisse des volumes traités, coût modéré des matières premières notamment pétrolières, restructuration de la filière...). Toutefois, si on se projette à moyen terme, l'épuisement progressif des ressources naturelles et l'augmentation du prix des matières premières qui en découlera, conjugués avec l'ambition politique de poursuivre la démarche d'économie circulaire devraient contribuer à renforcer l'activité de recyclage des déchets.

Au-delà d'une probable baisse des volumes globaux à traiter (modes de consommation plus sobres, réduction à la source), on peut s'attendre à ce que le gisement de déchets aujourd'hui exploité soit amené à évoluer dans les années à venir (Federec, 2015). Le développement de nouveaux matériaux, en particulier biosourcés (bâtiment, textiles, matières plastiques...), et de nouveaux produits (batteries, véhicules « allégés ») pourrait ainsi remplacer des circuits traditionnels appelés à décroître (papier-carton, palettes bois).

Comme l'usine du futur, le recyclage du futur sera probablement appelé à être plus « souple » (plus petits volumes mais contenus plus complexes, optimiser les filières de traitement, mieux séparer et traiter les déchets...). Si un déploiement de la robotisation et mécanisation des centres de tri est à prévoir, le secteur demeure a priori comme une source de création « d'emplois verts ». La révolution numérique permet d'envisager pour fluidifier les procédés le recours à des applications innovantes favorisant l'efficacité du tri (outils d'analyse optique, puces sur objets permettant d'identifier plus aisément son contenu et sa « recyclabilité »). Par ailleurs, le développement de l'éco-conception devrait également largement contribuer à optimiser la capacité de recycler des objets complexes et multi-substances mais conçus pour être plus efficacement démontés et séparés à des fins de réutilisation des matières premières secondaires.

7.2 DÉPOLLUTION DES SOLS

Principe du procédé

La bio-dépollution est une technique spécifique de dépollution des sols pour laquelle la dégradation des polluants s'établit à partir de **processus biologiques**. Ces processus peuvent reposer soit sur l'activité de micro-organismes, soit sur celle des plantes qui peuvent absorber ou réduire la toxicité de différents polluants organiques ou de métaux présents dans les sols en les accumulant, transformant, dégradant, concentrant, stabilisant ou volatilisant⁴⁹. La phytoremédiation est souvent utilisée en synergie avec les micro-organismes qui sont inoculés dans le sol pour accroître la performance des processus de bioremédiation (Kidd et al., 2015)⁵⁰.

⁴⁹ CEA, 2017. Phytoremédiation : Comment ça marche ? (Infographie). Disponible sur le site Internet du CEA : <http://www.cea.fr/multimedia/Documents/infographies/infographie-phytoremediation.pdf>

⁵⁰ Kidd P., Mench M., Álvarez-López V., Bert V., Dimitriou I, Friesl-Hanl W., Herzig R., Janssen J.O., Kolbas A., Müller I., Neu S., Renella G., Ruttens A., Vangronsveld J., Puschenreiter M., 2015. Agronomic practices for improving gentle remediation of trace-element-contaminated soils. International Journal of Phytoremediation 17(11) :1005–1037.

Au regard de l'objet de l'analyse, on s'intéressera plus particulièrement, dans ce qui suit, à l'activité des micro-organismes présentant des capacités naturelles à dégrader certains polluants comme : les hydrocarbures pétroliers (essence, gasoil, fioul, pétrole brut), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les solvants chlorés ou différents types de composés comme les alcools, glycols, cétones, phénols, cyanure, polychloro-biphényles (PCB), polychloro-phénols (PCP) ou pesticides.

La prolifération de micro-organismes dans les matrices environnementales peut être optimisée en adaptant la température, le degré d'humidité, le taux d'oxygène et l'apport en éléments nutritifs. Il est ainsi possible d'augmenter, en un temps donné, le taux de dégradation des polluants (David, 2013)⁵¹.

La bio-dépollution peut être effectuée directement sur site (biodégradation *in situ*) ou hors site (biodégradation *ex situ*) lorsque le sol est hétérogène et la flore bactérienne autochtone insuffisamment développée. Dans ce dernier cas, les terres polluées sont excavées puis transportées jusqu'à une installation de traitement regroupant les terres polluées de différents sites. Des « bio-terres » contenant des concentrations de polluants similaires sont alors formés et traités par des micro-organismes endogènes et/ou exogènes. Suivant la nature des polluants, le rendement peut atteindre 99% si le temps de traitement est suffisant (en moyenne de 4 à 6 mois) (David, 2013).

Lorsque la bio-dépollution a lieu sur site sans excavation de terre, de l'air est insufflé dans la zone polluée afin de favoriser la multiplication des micro-organismes présents dans le sol et par là même, la dégradation des polluants. Dans ce cas, on parle de « bioventing »⁵². Lorsqu'on ajoute d'autres composants (e.g. nutriments), on parle de biodégradation dynamisée⁵³. Cette technique est préférentiellement choisie lorsque la pollution s'étend sur une surface et une profondeur de sol importantes et que l'excavation devient trop onéreuse. Dans des conditions optimales, le rendement peut dépasser 90% (Vogel, 2003)⁵⁴.

⁵¹ David C., 2013. Risques biologiques et biodépollution des sols (Note documentaire référence ND 2372-230-13. Hygiène et Sécurité du Travail, 1er trimestre 2013, 230:11-16. Disponible sur le site de l'INRS : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202372>

⁵² ADEME, BRGM, 2013. Bioventing (Fiche technique). Disponible sur le site SelecDEPOL (outil interactif de pré-sélection des techniques de dépollution) : <http://www.selecdepoll.fr/fiches-techniques/bioventing/>

⁵³ ADEME, BRGM, 2013. Biodégradation dynamisée (Fiche technique). Disponible sur le site SelecDEPOL (outil interactif de pré-sélection des techniques de dépollution) : <http://www.selecdepoll.fr/fiches-techniques/biodegradation-dynamisee>

⁵⁴ Vogel T.M., 2001. Bioremédiation des sols (référence J3982 v1). Techniques de l'ingénieur, 10 juin 2001.

Comme pour le traitement des eaux, le recours à des micro-organismes issus de la biologie de synthèse n'est pas encore développé. Au-delà de l'aspect économique comme c'est le cas pour le traitement des eaux, c'est également la complexité du milieu et du biotope qui contribue également à ne pas perturber un sol déjà perturbé par l'introduction d'organismes exogènes. Toutefois, avec le déploiement progressif de la technologie et la mise à disposition d'un « catalogue » de micro-organismes présentant des propriétés spécifiques en termes de dégradation de substances chimiques, tout porte à croire que le recours à des organismes synthétiques est appelé à se développer dans les années ou décennies à venir.

Déploiement actuel de la technologie

Selon une étude menée par Ernst & Young (2010)⁵⁵ pour le compte de l'ADEME, la dépollution des sols en France est un secteur professionnel en plein essor avec un tonnage de terres dépolluées qui a progressé de plus de 68% entre 2006 et 2010 atteignant 3.700.000 tonnes de terres dépolluées en 2010.

Cette nette progression s'explique par :

- l'augmentation du déploiement urbain y compris sur des friches industrielles ;
- le renforcement de la réglementation ICPE, notamment le besoin d'une remise en état des sites industriels à la suite de pollutions accidentelles ou de cessation d'activité ;
- le recensement renforcé des sites industriels ;
- le développement des techniques et filières de dépollution.

Selon une étude menée par Ernst & Young (2010), les sites pollués ont été essentiellement réhabilités en confinant les terres *in situ* (1.225.000 T) ou en stockant les terres en tant que déchets inertes (1.200.000 tonnes). Ces solutions sont choisies en l'absence de techniques efficaces pour dégrader les polluants présents dans le milieu ou, pour des raisons logistiques, lorsque le site est encore en activité.

Dès lors qu'un traitement des terres est entrepris, celui-ci se fait majoritairement par techniques de biodépollution (79,7 % des terres). On notera que la phytoremédiation ne représente que 0,1% des techniques de remédiation *in situ*.

⁵⁵ Ernst & Young, 2012. Taux d'utilisation et coûts des différentes techniques et filières de traitement des sols et des eaux souterraines pollués en France : Synthèse des données 2010. Disponible sur le site de l'ADEME : <https://www.ademe.fr/taux-dutilisation-couts-differentes-techniques-filieres-traitement-sols-eaux-souterraines-pollues-france-0>

Perspectives de développement

Le marché de la dépollution est appelé à croître dans les prochaines années du fait notamment de la combinaison de plusieurs facteurs :

- L'extension urbaine étant continue, la pression foncière sera de plus en plus importante au niveau des grandes agglomérations qui ont déjà et auront de plus en plus à faire face à une pénurie des terres. Le recours à l'utilisation d'anciennes friches industrielles polluées sera donc nécessaire. Ce phénomène sera d'autant plus accentué que l'Initiative « Zero Net land Degradation » reprise au sein des Schémas de Cohérence Territoriale (SCoTs) vise à limiter l'utilisation de terres agricoles à des fins de construction d'infrastructures et de bâtis.
- Les techniques d'analyse de pollution de sols sont de plus en plus performantes, bénéficiant notamment de techniques de mesure innovantes intégrant par exemple le développement de capteurs *in situ* ou embarqués. Le nombre de sites et sols pollués identifiés dans les années à venir est donc probablement, lui-aussi, amené à croître.

Dans ce contexte, les techniques de biodépollution, notamment *in situ*, présentent des avantages économiques et environnementaux qui font que ces techniques s'inscrivent dans les « Nature-Based solutions » de la Commission Européenne⁵⁶ définies comme étant des solutions inspirées et soutenues par la nature, économiquement rentables et fournissant des bénéfices sociaux, économiques et environnementaux.

La souplesse d'application de la démarche à diverses natures de polluants, la compétitivité économique vis-à-vis de solutions plus « radicales » et la préservation des écosystèmes du sol constituent quelques-uns des principaux avantages de la bio-dépollution. Le fait que la démarche peut être associée à une autre technique, comme prétraitement préalable ou post-traitement résiduel fournit également une souplesse intéressante.

Parmi les limites, on citera en particulier les durées de traitement qui peuvent être jugées comme importantes. Par ailleurs, des teneurs en polluants trop élevées (toxiques pour les micro-organismes), des teneurs en eau trop faibles ou une mauvaise circulation d'air dans les sols sont autant d'inhibiteurs à l'efficacité du traitement. De même, la présence d'argile ou un fort taux de matière organique favorisent un fort taux d'adsorption des polluants sur la matrice solide, ce qui rend plus délicate leur bio-dégradation. Enfin, une fois les polluants primaires dégradés, il faut assurer un suivi des éléments résiduels qui peuvent, également, présenter des effets négatifs sur l'environnement.

⁵⁶ <https://ec.europa.eu/research/environment/index.cfm?pg=nbs>

7.3 TRAITEMENT DES EAUX USÉES

Principe du procédé

Les eaux usées, ou résiduaires, proviennent de la collecte des eaux issues d'une utilisation industrielle, de centres hospitaliers, d'une utilisation domestique ou de ruissellement. On trouve donc, dans les eaux résiduaires domestiques, une grande diversité d'espèces de flore bactérienne, classique ou pathogène, de même que différents parasites présents dans l'organisme humain, les animaux de compagnie, des nuisibles endémiques (rats par exemple) ainsi que des animaux d'élevage en milieu non urbain.

En fonction de la taille de l'établissement à l'origine de leur production, les eaux résiduaires industrielles peuvent être traitées sur site par l'établissement ou rejetées au sein du réseau de collecte des eaux domestiques, dans le cadre d'une convention de raccordement, afin d'être traitées au sein de stations de traitement des eaux urbaines (STEU) dites mixtes. Les conventions de raccordement concernent principalement les ICPE (type PME) mais aussi les centres de soins et établissements hospitaliers. Bien que les eaux de ruissellement doivent faire l'objet d'une collecte dédiée dans un réseau séparatif, suivie d'un traitement spécifique, elles viennent encore, dans de nombreux cas, rejoindre les effluents domestiques avant ou durant le traitement. Une fois traitées, les eaux sont restituées au milieu, les résidus de traitement, appelés "boues d'épuration", sont valorisés ou détruits.

Notons toutefois que toutes les eaux domestiques ne rejoignent pas obligatoirement une installation de traitement type STEU. Pour les habitations situées à plus de 400 m d'un collecteur, l'assainissement est réalisé de manière individuelle (ou par petit regroupement de moins de 20 équivalents habitants). Des installations dites "assainissement non collectif" ou ANC sont alors mises en œuvre (pour une à quatre habitations).

Les ANC et les STEU fonctionnent globalement sur le même principe :

- décantation en vue de la séparation des matières solides des polluants dissous ;
- aération pour favoriser la biodégradation des polluants organiques par des colonies de microorganismes "indigènes" qui s'enrichissent des apports des eaux usées et s'agglomèrent sous forme de biofilm adhérant aux installations ;
- floculation en vue de l'élimination des colonies en perte d'activité et des métaux lourds.

Les étapes de décantation et de floculation produisent les "boues d'épuration", qui sont séparées mécaniquement de l'eau traitée. Les eaux finissent d'être traitées (filière eau) avant retour au milieu. Les boues sont traitées par ailleurs (filière boues), avant valorisation (essentiellement agricole par épandage) ou destruction.

Le traitement des eaux usées utilise donc l'activité microbienne et chaque produit de ce procédé contient des bactéries ainsi que des agents pathogènes viraux, fongiques et parasitaires.

Questionnements soulevés

A notre connaissance, l'épuration des eaux usées ne recourt pas aujourd'hui, de manière délibérée, à l'usage de micro-organismes résultant de la biologie de synthèse et spécifiquement développés pour optimiser le procédé d'épuration. Cet état de fait provient probablement pour bonne partie du « business model » des stations d'épuration qui laisse peu de place en l'état au développement de technologies complexes et encore relativement coûteuses.

La filière d'épuration des eaux industrielles est pour sa part sensibilisée de longue date au risque biologique. Elle y a répondu pour l'instant par des processus assez radicaux de stérilisation chimique (oxydation par javel ou ozone) ou physique (filtration ou traitement UV) des eaux, de même qu'à des fins de protection des travailleurs (port d'EPI pour éviter les risques de mise en contact direct ou d'inhalation d'aérosols).

La démocratisation progressive des technologies en lien avec la biologie de synthèse laisse toutefois à penser que des solutions innovantes peuvent émerger dans un proche futur, soit à des fins de dépollution d'eaux industrielles ou issues de centres hospitaliers (pollutions spécifiques nécessitant la mise en œuvre d'un traitement spécifique), soit à des fins de culture de bactéries sur la base des résidus organiques présents, y compris dans les eaux domestiques (renvoi à la culture d'algues dédiée à la production de biocarburants de troisième génération).

La seconde problématique relève d'une probable augmentation progressive de la teneur des eaux usées en micro-organismes génétiquement modifiés (essor de produits mis sur le marché, développement des services et soins à domicile incluant des traitements thérapeutiques et générant des rejets non spécifiquement traités en sortie des centres hospitaliers...). Une fois introduits dans les STEU par voie de collecte des eaux usées, on ne peut exclure que les caractéristiques génétiques des micro-organismes concernés puissent perturber l'épuration biologique, se transmettre, au moins pour partie, aux colonies indigènes présentes dans les stations d'épuration, contribuer à l'émergence de résistance de certains pathogènes, et enfin, être rejetés, même en faible quantité vers les milieux receveurs en aval.

Enfin, toujours en termes de réflexion prospective, au regard des menaces qui pèsent sur l'accès aux ressources en eau douce conjuguées aux effets attendus du réchauffement climatique, la maîtrise du cycle de l'eau constitue un enjeu stratégique pour certains soumis à un déficit en ressources comparées aux besoins. Pour remettre en cause leur mode de vie « aquavore », certains territoires ont décidé d'anticiper la crise et de développer des programmes de recyclage des eaux, y compris à destination d'eau de consommation (exemple du programme NeWater à Singapour). Si de telles pratiques venaient à se généraliser, des garanties devront être apportées, non seulement sur le traitement des pathogènes mais également sur la persistance possible de micro-organismes modifiés et leur impact sur les futurs utilisateurs (surtout dans des zones en développement où les technologies seront moins développées que celles mises en œuvre à Singapour).

8. RISQUES BIOLOGIQUES EN LIEN AVEC CES BIOTECHNOLOGIES ÉMERGENTES

Notons, en préliminaire, que des réglementations solides existent et sont mises en œuvre et que les accidents marquants qui relèveraient de ce type d'activités sont particulièrement rares (ou pour le moins mal connus). Toutefois, le développement important des technologies, la démocratisation de leur mise en œuvre, y compris au sein d'activités non encore sensibilisées à leurs spécificités, permet d'envisager différents points d'attention qui pourraient mériter un développement d'une expertise relevant de la prévention des possibles risques associés.

8.1 REJETS NON MAÎTRISÉS DANS L'ENVIRONNEMENT

Pour plusieurs des activités présentées ci-avant (notamment biocarburants de troisième génération, bio-processing), le rejet (ou la dispersion) non maîtrisé(e) d'organismes destinés à rester confinés au sein d'enceintes sécurisées constitue l'un des principaux risques à prendre en compte. La gravité du risque dépend a priori étroitement de la quantité ainsi que de la nature des organismes impliqués, intégrant notamment leur aptitude à interagir avec l'environnement.

De tels rejets peuvent être la conséquence de situations accidentelles (explosions, incendies) ou d'actes de malveillance. Ils peuvent également résulter de pollutions par « faibles doses » du fait de disséminations de petites quantités de substances dans l'environnement liées à l'exploitation des sites de production/transformation/collecte/tri/stockage, au transport des organismes entre sites ou à la persistance, sous forme de traces, d'organismes présents sur les biens ou marchandises destinés à être mis sur le marché.

Les potentielles situations accidentelles peuvent relever en partie de dysfonctionnements du procédé industriel initialement conçu pour maintenir confinés les organismes ou micro-organismes mis en œuvre dans la technologie. Ceci peut notamment provenir de l'emballement non maîtrisé d'une réaction physico-chimique susceptible de conduire à la rupture du bioréacteur ou, pour le moins, à un relargage de tout ou partie de son contenu (événements de sécurité). Toutefois, la rupture d'enceintes de confinement des substances peut également résulter de sollicitations extérieures à la réaction physico-chimique en tant que telle. On peut citer, à titre d'exemple, une agression malveillante destinée à porter atteinte à la sécurité de l'exploitation industrielle ou encore une sollicitation thermique (incendie à proximité) ou mécanique (souffle d'explosion voisine, séisme...).

Par ailleurs, des relargages conséquents peuvent également relever d'incidents ou d'erreurs de manutention lors du transport des substances. Ces scénarios « accidentels » sont de nature à permettre le rejet de quantités importantes de substances réactives. En revanche, les distances de dispersion sont susceptibles de dépendre étroitement du phénomène accidentel considéré et du contexte environnemental (déversement liquide, panache aérien...).

A la différence des précédents scénarios, les pollutions « faibles doses » ne sont pas exceptionnelles, ni en termes d'occurrence, ni en termes de quantités libérées. Elles relèvent au contraire de dispersions récurrentes, de quantités souvent très limitées (et donc fréquemment non détectées) mais qui peuvent finir par se cumuler du fait de la répétitivité des pollutions. Les rejets incontrôlés peuvent se faire via les différents compartiments environnementaux en interface avec les sites d'exploitation, à savoir l'air (atmosphère industrielle), l'eau (eaux industrielles usées) ou les sols (fuites).

Si la zone la plus sensible à l'égard des pollutions faible dose concerne l'environnement immédiat des sites de production, la mise en contact de substances réactives avec l'environnement peut également résulter de « traces » d'organismes présents sur (ou dans) les biens ou marchandises mis sur le marché. Par ailleurs, on gardera en mémoire que certains organismes sont susceptibles d'être mis sur le marché, au sein de conditionnements confinés pour éviter leur diffusion dans l'environnement (exemple de conditionnement par ampoules). Toutefois, en cas de rupture des conditionnements ou dans un contexte de fin de vie des produits, rien ne permet d'exclure une possible dispersion de ces substances. De manière similaire, on peut envisager la commercialisation future d'espèces de poissons d'agrément présentant des caractéristiques modifiées, destinées à rester confinées au sein d'aquariums domestiques mais susceptibles de faire l'objet de rejets d'individus dans le milieu naturel capables d'interagir avec les espèces autochtones suivant leur capacité à y survivre et s'y reproduire.

8.2 RISQUES ET IMPACTS POUR L'ENVIRONNEMENT

8.2.1 CAS DES ORGANISMES NON DESTINÉS À ÊTRE REJETÉS

Les scénarios de rejets accidentels ou de pollution « faibles doses », tels que décrits ci-dessus peuvent être de nature à générer une dissémination dans l'environnement de substances non destinées à cet effet. Divers risques sont susceptibles de pouvoir en résulter.

Le premier concerne le risque de prolifération des organismes dans un environnement qui se révélerait favorable à leur croissance. A titre d'exemple, les algues utilisées pour la genèse de biocarburants, conçues pour proliférer et optimiser le rendement du procédé, peuvent se développer dans des points d'eau proches des sites de production, de collecte, de tri ou de stockage au sein desquels certaines se sont accidentellement déversées. Une telle prolifération est de nature à entraîner une baisse substantielle du niveau d'oxygène dissous dans les milieux impactés de même qu'un relargage de quantités importantes de toxines dans ces mêmes milieux.

Le second concerne l'interaction des micro-organismes avec la biocénose et, en particulier, la potentialité d'affecter les populations naturelles autochtones par transfert « horizontal » de gènes modifiés. Au cas où les organismes introduits présentent des caractéristiques dominantes, il peut en résulter une atteinte à la biodiversité par colonisation progressive de l'espèce invasive au détriment des autres espèces initialement présentes dans l'environnement. Si certaines de ces caractéristiques dominantes se révélaient porteuses de nuisances (exemple de plantes ou algues luminescentes), la colonisation progressive des milieux pourrait s'avérer porteuse d'impacts associés. Même si le sujet mérite une attention particulière au regard d'un probable essor du recours à des organismes génétiquement modifiés, on gardera à l'esprit qu'en l'état, les données scientifiques laissent à penser que ce type de transfert est extrêmement rare dès lors qu'il s'agit de générer des organismes fonctionnels et capables de survivre dans un milieu ouvert (Keese, P., 2008)⁵⁷. Aucun cas de retour d'expérience de déséquilibre écologique majeur n'est à notre connaissance tracé dans la littérature. Les risques de transferts horizontaux liés aux OGM sont considérés comme négligeables en termes de danger environnemental et sanitaire^{23,24}. Deuxièmement les transgénèses n'ont pas d'effet plus perturbateur sur l'ADN que des modifications naturelles (mutation et croisement)^{25,26}.

Les organismes considérés ici n'étant pas destinés à être mis en contact avec l'environnement et les espèces qui y sont présentes, une attention particulière n'est pas forcément portée à leur innocuité, ce qui peut renforcer le risque en cas de situation accidentelle, notamment si de larges quantités de micro-organismes sont concernées et que l'environnement immédiat s'avère particulièrement sensible ou riche en termes de biodiversité.

⁵⁷ Keese, P., 2008. « *Risks from GMOs due to horizontal gene transfer* », *Environmental Biosafety Research*, n° 7, 1^{er} juillet 2008, p. 123–149.

8.2.2 CAS DES ORGANISMES DESTINÉS À UN REJET DANS L'ENVIRONNEMENT.

Comme précisé pour quelques-unes des activités émergentes décrites plus haut, plusieurs types d'organismes (animaux, végétaux) ou micro-organismes génétiquement modifiés ont/auront vocation à être introduits délibérément dans l'environnement. La nature des risques associés est alors sensiblement différente de celle évoquée dans ce qui précède. Toutefois, gardons à l'esprit que les espèces sélectionnées et/ou développées le sont avant tout pour un usage spécifique plus que pour leur compatibilité sans faille avec les écosystèmes au sein desquels ils sont amenés à évoluer.

Ainsi, certains scénarios « dégradés » méritent d'être pris en considération. A titre d'exemple, pour éviter le risque de prolifération d'espèces modifiées génétiquement, il peut être fait recours à l'usage d'un « gène suicide » qui interdit la reproduction des organismes. Si, pour une quelconque raison, un tel gène s'avère inefficace pour au moins une partie de la population, la question du devenir des organismes qui « auraient raté leur suicide » avec l'environnement mérite d'être posée.

Toujours concernant la notion d'inhibiteur de reproduction, le recours à des organismes modifiés (exemple de certains moustiques) destinés à réguler ou éradiquer certaines espèces mérite d'être évalué avec la plus grande précaution. En effet, le « transfert horizontal de gènes suicides » à d'autres espèces voisines pourrait s'avérer préoccupant pour certains écosystèmes. Sans même envisager un tel scénario de transmission de gènes, la disparition rapide d'espèces peut perturber l'équilibre de chaînes alimentaires, engendrant, par là-même, l'affaiblissement ou la disparition de prédateurs qui se nourrissaient préférentiellement de la, ou les, espèce(s) éradiquée(s). Ce vide peut alors favoriser l'émergence ou la prolifération de nouvelles espèces invasives ou porteuses de nuisances jusqu'alors non préoccupantes. Notons toutefois que cet aspect d'équilibre des écosystèmes n'est pas spécifique au risque biologique mais se pose de manière similaire en cas de pollution chimique des milieux.

En l'état actuel des connaissances, les effets, notamment à long terme, sur la faune ou la flore, de l'apport de micro-organismes exogènes dans les matrices environnementales sont encore insuffisamment connus, au regard notamment de la complexité des milieux et des systèmes écosystémiques qui s'y développent (exemple du sol qui héberge de très nombreux micro-organismes qui sont loin d'être tous identifiés et analysés). Ceci explique pour partie que l'on privilégie aujourd'hui, à des fins de dépollution des sols, les techniques de stimulation de bactéries endogènes plutôt que celles d'ensemencement de bactéries exogènes. Par ailleurs, on gardera en mémoire que la bio-dégradation de polluants peut potentiellement conduire à la synthèse de molécules secondaires autant (si ce n'est plus) toxiques que les molécules mères.

D'une manière générale, la multiplication d'organismes modifiés (surtout de différentes espèces) vivant et se reproduisant dans les matrices environnementales peut augmenter le risque de mutations ou d'hybridations génétiques susceptibles de donner naissance à des espèces nouvelles pouvant présenter des caractéristiques spécifiques non anticipées et porteuses de nuisances pour l'environnement. Ceci est particulièrement sensible dans le cas de colonies de bactéries du fait du nombre, de la vitesse de reproduction et du taux de mutation importants inhérents à ce type de micro-organismes.

La question de l'impact d'espèces de synthèse sur la chaîne alimentaire et les conséquences pour les prédateurs à différents niveaux est de nature à soulever diverses questions à propos desquelles on ne dispose aujourd'hui que de peu d'éléments de réponse.

Par ailleurs, on gardera en mémoire qu'une fois présents dans l'environnement, il est très délicat d'assurer un contrôle efficace du devenir et du comportement d'organismes et de micro-organismes car ceux-ci peuvent interagir avec les milieux (sédiments, végétaux) et les espèces autochtones mais également migrer vers d'autres environnements par l'intermédiaire de différents vecteurs (air, eau, sol). S'il s'avère déjà complexe de surveiller ces populations dans les environnements « classiques » aisément accessibles (cours d'eau, sols), le défi est encore plus important dans le cas de micro-organismes injectés au sein du sous-sol profond (au contact ou à proximité d'horizons aquifères) comme cela peut être le cas dans les techniques de *in situ biomining*.

8.3 RISQUES POUR LA SANTÉ HUMAINE

8.3.1 RISQUES POUR LES TRAVAILLEURS

Si le présent exercice porte principalement sur l'impact des risques biologiques et microbiologiques sur l'environnement (y compris les riverains ou le public), les risques liés au poste de travail constituent également un point d'importance⁵⁸ car l'exposition peut y être élevée au regard du temps passé sur les sites de production ou de manutention.

Toute activité impliquant une mise en contact potentielle avec des organismes ou micro-organismes (génétiquement modifiés ou non) lors d'activités de recherche, de production, de manutention ou de transport est susceptible de générer des risques pour les personnes si ces substances sont de nature à présenter des caractères pathogènes pour l'organisme, y compris à faible dose et long terme. L'ensemble des voies de contamination doit être considéré : inhalation, ingestion, contact (en particulier avec les muqueuses).

⁵⁸ ANSES, Etat des connaissances sur les applications biotechnologiques en milieu industriel et la réglementation applicable pour protéger la santé des travailleurs, rapport d'étude, juillet 2013.

Une attention spécifique mérite d'être portée aux activités pour lesquelles l'interaction avec de possibles agents biologiques peut s'avérer variable, mal connue et donc plus difficilement planifiable et maîtrisable. A ce titre, les acteurs de la filière de recyclage ou traitement des déchets (collecte, transport, tri, traitement, stockage) semblent particulièrement concernés. S'ils ne sont pas à proprement parler émergents, les effets de la mise en contact prolongée de travailleurs avec des agents biologiques le long de la chaîne intégrée de la filière déchets soulève des interrogations sur de possibles impacts sanitaires (European Agency for Safety and Health at Work, 2007)⁵⁹.

La transmission de divers agents pathogènes (bactéries, virus, levures) doit être majoritairement envisagée au travers de l'exposition à des aérosols ou des poussières générés notamment par le transport et la manutention de déchets en particulier lorsque ceux-ci sont constitués d'une part non négligeable de matière organique. Notons ainsi que le recours à des traitements par compostage ou méthanisation a justement pour principe de faire se multiplier les agents biologiques pour favoriser la dégradation de la biomasse. Par ailleurs, il convient également d'analyser les potentielles mises en contact avec des endotoxines relarguées ou des Composés Organiques Volatils (COVs de type esters, cétones, terpènes, toluène, naphthalène...) inhérents à leur traitement. Dès lors, les effets sanitaires les plus classiquement rencontrés sur des travailleurs de la filière déchets relèvent principalement de maladies pulmonaires ou intestinales, de problèmes cutanés, d'irritation des yeux et des muqueuses ainsi que de réactions allergiques et inflammatoires.

En des termes plus prospectifs, le déploiement de la biologie de synthèse et l'arrivée sur le marché de nouveaux produits impliquant la présence d'organismes génétiquement modifiés est de nature à soulever différentes interrogations (personnel de santé, employés des filières de collecte, recyclage et traitement des déchets...).

8.3.2 RISQUES POUR LES RIVERAINS

Une fois mis en contact de manière délibérée ou accidentelle avec l'environnement, les micro-organismes peuvent interagir avec les différentes espèces présentes dans les différents milieux, l'espèce humaine ne faisant pas exception à la règle.

⁵⁹ European Agency for Safety and Health at Work, 2007. Expert forecast on emerging biological risks related to occupational safety and health. Office for Official Publications of the European Communities, 2007. Disponible sur le site de l'agence : <https://osha.europa.eu/fr/tools-and-publications/publications/reports/7606488>

On peut notamment citer, à titre d'exemple et en cas de prolifération dans l'environnement d'algues initialement destinées à la synthèse de biocarburants, l'exposition humaine aux toxines dérivées d'un « bloom d'algues » dans certains environnements favorables à leur développement ainsi que la consommation de fruits de mer ou de poissons contaminés par ces toxines. Dans le domaine de la dépollution des sols, il semble que certaines des bactéries cultivées afin de dégrader les hydrocarbures pourraient entraîner des pathologies (intoxications alimentaires lors d'ingestions fortuites, pathologies respiratoires allergiques) chez certaines personnes aux défenses immunitaires affaiblies (David, 2013)⁶⁰.

On peut considérer, en première approximation, que l'exposition attendue des riverains aux risques biologiques relatifs à l'exploitation d'un site ou d'une activité industrielle voisine est sensiblement inférieure à celle des employés qui y travaillent. Toutefois, on gardera à l'esprit que les riverains ne font usage d'aucun équipement de protection (alors que certains travailleurs peuvent en bénéficier). De plus, en l'absence d'une connaissance approfondie de la relation dose-effet, il est difficile de statuer sur les véritables risques sanitaires qui pourraient résulter, notamment dans le long terme, d'une exposition à des agents biologiques pathogènes à de faibles doses mais durant une période prolongée.

L'essor de la biologie de synthèse soulève des questions encore plus fondamentales sur les risques que certains organismes modifiés pourraient générer sur des individus avec lesquels ils seraient mis en contact, là encore de manière prolongée et au travers de différentes modalités de transfert. Le développement de nouveaux produits alimentaires (protéines de synthèse) ou de nouveaux processus thérapeutiques (biocapteurs, biotope de synthèse) peuvent, à titre d'exemple, constituer de potentiels sujets d'interrogation.

9. CAS PARTICULIERS : BIO-SURETÉ ET « BIOLOGIE DE GARAGE »

Si les risques liés à la bio-sûreté ne sont pas en lien direct avec l'essor d'activités industrielles dans le domaine des biotechnologies, ils peuvent résulter assez directement des progrès technologiques réalisés dans ce cadre et mis à disposition d'acteurs civils. Considérant les conséquences possibles sur la santé humaine et l'environnement, il nous a également semblé pertinent d'intégrer cette thématique au présent rapport.

⁶⁰ David C., 2013. Risques biologiques et biodépollution des sols (Note documentaire référence ND 2372-230-13. Hygiène et Sécurité du Travail, 1er trimestre 2013, 230:11-16. Disponible sur le site de l'INRS : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202372>

En matière de bio-sûreté, deux sujets majeurs sont à considérer. Le premier concerne le « bioterrorisme », à savoir l'usage délibéré d'agents biologiques à des fins malveillantes à l'encontre des populations ou de l'environnement. Le second, parfois repris sous la terminologie « biologie de garage » touche au développement d'activités isolées, menées par des individus « éclairés », profitant de la mise à disposition d'outils de plus en plus démocratisés pour s'investir dans la biologie de synthèse afin de relever des défis scientifiques et technologiques, un peu dans la même logique que certains hackers informatiques.

9.1 BIOTERRORISME

Le terrorisme n'est pas un risque nouveau mais le fait de l'imaginer utiliser des armes biologiques à l'encontre des populations et de l'environnement est considéré avec de plus en plus de sérieux par les autorités publiques. Au travers des attaques de Matsumoto et de Tokyo en 1994 et 1995, la secte Aum a fait tomber un tabou qui pourrait bien donner lieu à d'autres agressions dans le futur. L'un des objectifs principaux des actes terroristes étant de générer de l'anxiété, de la panique et un sentiment de vulnérabilité au sein des populations attaquées de même que la démonstration que les gouvernements et les institutions ne peuvent protéger efficacement leurs administrés face à certaines situations (Alexander, 2003)⁶¹. Dès lors, la possibilité du recours à des armes « invisibles » et capables de se propager au sein de la population est de nature à constituer un vecteur à considérer avec la plus grande attention.

L'une des pistes d'attention particulière pourrait relever de la régénération de virus pathogènes, éradiqués de la population mais encore disponibles en laboratoires et dont le génome est connu (grippe espagnole, variole) (Tucker & Zilinkas, 2006)⁶². Nombreux sont ceux qui considèrent que l'accélération des progrès de la technologie et la démocratisation sans cesse croissante de son usage est de nature à favoriser ce type d'initiatives jusqu'ici impossibles au regard du matériel et de la technicité requise peu compatibles avec les moyens et l'organisation de groupuscules isolés. Au-delà de la régénération de virus disparus, la genèse de pathogènes radicalement nouveaux soulèverait également la problématique de la disponibilité de remèdes ou de vaccins afin de permettre à la communauté internationale de lutter efficacement et rapidement en vue de s'opposer à une possible propagation.

⁶¹ Alexander D.A., 2003. Bioterrorism: Preparing for the Unthinkable. *Journal of Royal Army Medical Corps* 149(2):125-130.

⁶² Tucker J., Zilinkas R., 2006. The Promises and Perils of Synthetic Biology. *The New Atlantis* 12:25-45.

Désormais, l'émergence de profils de type « loups solitaires », spécialistes de haut niveau capables de développer des recherches de manière isolée et discrète en vue de synthétiser un pathogène transmissible doit être considérée avec attention. Un tel profil rend toutefois particulièrement délicate la surveillance de telles activités, y compris par les services de renseignements.

Même si cela ne doit en aucun cas contribuer à mésestimer la menace et conduire à l'absence d'actions préventives, plusieurs auteurs insistent sur l'importance de ne pas non plus surestimer le risque, sachant notamment que la synthèse d'un pathogène ne signifie pas pour autant la mise au point d'une arme biologique qui nécessite une quantité suffisante d'agents dangereux, un conditionnement adapté et une capacité de dispersion adaptée à une contamination d'un nombre suffisant de personnes pour rendre délicates les opérations d'isolement et de décontamination (Tucker & Zilinkas, 2006⁶³ ; Jefferson et al., 2014⁶⁴).

9.2 « BIOLOGIE DE GARAGE »

La notion de « biologie de garage » (OPECST, 2012)⁶⁵ se réfère quant à elle aux amateurs qui cherchent, à titre privé, à créer des organismes biologiques nouveaux, par amusement, défi ou pour faire reconnaître leurs capacités non reconnues institutionnellement. Ces travaux « artisanaux » sont, là aussi, rendus plus aisés par la commercialisation progressive de kits permettant d'accéder à des outils utilisés en biologie de synthèse. Comme pour la logique et la culture « hacker », l'émergence d'une identité et d'une communauté « anti-système » de sachants peut également s'accompagner d'échanges de pratiques de nature à favoriser l'émergence d'expérimentations « hors cadre » qui, sans être à des fins volontairement malveillantes, peuvent tomber dans de mauvaises mains ou, par négligence, être restituées au milieu environnant (eaux usées, déchets) avec les risques que cela peut engendrer. Là encore, le caractère résolument isolé des travaux rend leur surveillance extrêmement délicate.

⁶³ Tucker J., Zilinkas R., 2006. The Promises and Perils of Synthetic Biology. *The New Atlantis* 12:25-45.

⁶⁴ Jefferson C., Lentzos F., Marris C., 2014. Synthetic biology and biosecurity: Challenging the "myths". *Frontiers in Public Health* 2:115.

⁶⁵ OPECST, 2012. Les enjeux de la biologie de synthèse. Rapport n° 378 (2011-2012) de Mme Geneviève FIORASO, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 15 février 2012. Disponible sur le site du Sénat : https://www.senat.fr/rap/r11-378-1/r11-378-1_mono.html

10. PISTES PRIORITAIRES DE DÉVELOPPEMENT DES CONNAISSANCES

10.1 INTÉRÊTS ET ENJEUX

A la lumière des éléments présentés dans le cadre du présent rapport, le développement des biotechnologies et le recours croissant à la biologie de synthèse peuvent, sous certaines conditions, être à l'origine de risques pour les personnes et l'environnement.

Le sujet des biotechnologies et notamment des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) ne constitue pas un sujet émergent en tant que tel et bénéficie déjà de capacités d'expertise largement reconnues (exemple du Haut Conseil des Biotechnologies créé en 2008). L'usage du vivant à des fins industrielles, agronomiques ou de santé fait également l'objet d'attentions particulières sur différents aspects (exemple des travaux Inrs sur les aspects sécurité et santé au poste de travail ou de l'Anses sur les biopesticides).

Toutefois, la littérature s'avère très peu abondante, voire inexistante, dès lors que l'on s'intéresse à l'évaluation des conséquences environnementales à court, moyen et long terme de situations accidentelles ou de pollutions chroniques autour de sites industriels (ou de recherche) ayant recours à des procédés biotechnologiques, en particulier ceux faisant usage de la biologie de synthèse.

Au regard des perspectives de déploiement rapide des biotechnologies industrielles dans les années et décennies à venir, il semble dès lors important de progresser dans un certain nombre de domaines de connaissance qui, assemblés, permettront, à terme, de construire une capacité d'expertise opérationnelle dans le domaine de la prévention des risques biologiques et microbiologiques pour l'environnement industriel. Quels que soient les acteurs concernés ainsi que les besoins de collaboration et de synergie entre eux, il serait en effet regrettable de ne pas anticiper un tel besoin et d'attendre la survenue de premiers signaux d'alerte pour initier le processus de construction.

Une expertise de prévention a vocation à comporter une dimension scientifique, technique et réglementaire dont certains aspects prioritaires sont esquissés dans ce qui suit. Elle doit également comporter une dimension intégrant des valeurs sociales, culturelles et éthiques qui dépasse largement les compétences de l'Ineris mais qui s'avèrent indispensables pour définir un cadre de ce que la société jugera souhaitable, acceptable ou inacceptable.

La démarche d'évaluation technico-scientifique des risques sanitaires, en particulier biologiques, s'appuie classiquement sur différentes étapes successives (Ineris, 2001)⁶⁶.

- La **caractérisation du site et de l'activité** consiste en particulier à recenser la nature et la quantité des agents potentiellement dangereux pour l'homme ou l'environnement, identifier les principales cibles exposées et définir les potentielles voies de transfert des sources vers les cibles.
- L'**identification des dangers** consiste à analyser la pathogénicité des agents potentiellement dangereux pour les cibles considérées, de même que les potentiels effets de ces agents. La démarche peut être faite *a priori* mais également être complétée, le cas échéant, par une démarche de retour d'expérience (observation d'effets constatés sans liens préalablement identifiés avec les activités du site).
- L'**évaluation de l'exposition** veille à estimer les concentrations et les doses d'exposition des cibles aux différents agents potentiellement pathogènes. La démarche s'appuie principalement sur des techniques de surveillance (mesures des teneurs dans les différents environnements) ou de modélisation (prédiction des phénomènes de transport : voies, distances de propagation, profil de teneur...).
- La définition d'une **relation dose-effet** consiste, dans la plupart des domaines du risque chronique, à relier les niveaux d'exposition aux différents pathogènes et la probabilité d'occurrence de voir se développer des effets délétères au niveau des différentes cibles considérées. Cette étape est souvent particulièrement complexe au regard de la multiplicité des configurations, de la possible diversité des sources et des cibles et du manque de données disponibles dans la littérature pour certains effets peu ou mal connus (la relation dose-effet est bien plus renseignée pour les substances chimiques que pour les agents biologiques). Dans le cas particulier des risques microbiologies, c'est la question même du bien-fondé de la relation dose-effet qui mérite d'être posée. La possibilité de devoir faire face à des effets sans seuils très clairs et/ou des réactions très variables suivant la nature des organismes qui y sont exposés ne peut en effet être exclue *a priori*.
- La **caractérisation du risque** consiste à valoriser les différentes étapes en les synthétisant au travers d'une caractérisation qualitative ou quantitative du risque de même que les incertitudes qui en résultent.

⁶⁶ Ineris, 2001. Le risque biologique et la méthode d'évaluation du risque. Ineris, Bonnard R., 15 Novembre 2001. Disponible en ligne sur le site de l'Ineris : https://www.ineris.fr/sites/Ineris.fr/files/contribution/Documents/risques_bio.pdf

10.2 PRINCIPALES PISTES DE RECHERCHE OU D'EXPERTISE À ENGAGER

L'élaboration d'une méthode intégrée d'analyse des risques biologiques et microbiologiques sur l'environnement dans le cadre de l'essor des biotechnologies de l'usine du futur nécessitera de développer des connaissances aujourd'hui non encore disponibles.

En guise de conclusion du présent rapport, une première esquisse de sujets importants est proposée et une réflexion sur la maturité et la sensibilité des différents sujets est proposée. Si l'Ineris investissait le sujet, ses priorités au regard des pistes principales de recherche ou d'expertise évoquées ci-après devraient être hiérarchisées compte tenu de son rôle vis-à-vis de l'environnement industriel et de l'écosystème national (dans un premier temps) des organismes spécialistes et partenaires académiques présents.

Caractérisation des organismes et activités industrielles concernés

- Mener à bien une **veille thématique** sur le développement, la mise en œuvre et une éventuelle mise sur le marché de nouveaux organismes ou de nouveaux produits mettant en œuvre ces nouveaux organismes.
 - Collecte d'information sur les caractéristiques de ces organismes/produits (nature, propriétés, efficacité, caractère pathogène déjà étudié)
 - Constitution et exploitation d'une (de) base(s) de données dédiée(s) (identification, génomique)
- Analyser les **conditions de bio-persistance** et de développement des organismes dans l'environnement.
 - Interaction avec le milieu, conditions de survie,
 - Efficacité des « gènes suicides »
 - Interaction possible avec d'autres espèces

Définition des « relations dose-effet »

- Suivre les réflexions autour du concept de « relations dose-effet », en particulier dans un cadre de biologie de synthèse.
 - Caractérisation de la capacité de transfert de gènes modifiés,
 - Définition de la pathogénicité de nouveaux agents biologiques...

Evaluation de l'exposition

- Progresser dans la connaissance et la modélisation des **modes de transfert/contamination**
 - Conditions de formation et de transmission par aérosols
 - Ingestion par chaîne alimentaire...
- Accompagner le développement de **dispositifs de monitoring/surveillance**
 - Contribuer au développement/tester l'efficacité de nouveaux capteurs permettant de détecter ou suivre, y compris par mesures sur site, l'évolution des populations d'organismes ou micro-organismes, notamment de synthèse (gènes traceurs)

- Méthodes de surveillance permettant de surveiller l'apparition de virus mutants, de foyers infectieux, en particulier parmi les animaux d'élevage

Identification des risques

- Identification de **scénarios de rejets accidentels** de substances dans l'environnement.
 - Risques d'emballement de réactions biochimiques et développement de connaissances sur la sécurité des bioréacteurs, notamment en situation dégradée (séismes, incendie, explosion...).
 - Risques liés au recours à des forages d'injection
 - Risques liés au transport et à la manutention de produits
 - Scénarios de risques liés à la malveillance sur les installations industrielles
 - Scénarios de risques liés à la bio-sureté
- Identification des **conditions de transfert** des organismes dans l'environnement.
 - Progresser dans la connaissance des mécanismes de transfert par différentes voies (eau, air, sol)
 - Traiter les situations accidentelles (caractéristiques des panaches, aptitude de survie des organismes, distance de transport...) suivant le mode de rupture (fuites, fuites sous pression, explosion) et le contexte environnemental
 - Traiter les situations de pollutions « faible dose » (biopersistance, modèle de transfert).
- Caractérisation du risque
 - Formaliser les différents paramètres précédemment cités permettant d'évaluer les probabilités d'occurrence et gravité potentielle de situations accidentelles
 - Construire des logiques de cartographie des zones d'attention

Analyse et évaluation des barrières de sécurité

- Dispositifs de prévention des rejets vers l'environnement (filtres actifs, traitement des effluents)
- Efficacité du fonctionnement des « gènes suicides » opérant soit par confinement trophique (organismes dépendant d'un nutriment spécifique peu ou pas présent dans l'environnement) ou sémantique (code génétique conçu pour ne pas se combiner avec de l'ADN d'organismes non modifiés).

Déploiement de la démarche/gouvernance

- Définition des rôles, missions et moyens des acteurs impliqués dans le développement puis la mise en œuvre de la démarche d'évaluation et de prévention des risques.
- Mise à jour continue des compétences et données disponibles au regard des avancées de plus en plus rapide de la technologie.
- Transcription des objectifs de prévention en cadre réglementaire dédié.

- Développement d'une traçabilité dédiée visant à identifier les organismes ayant fait l'objet de manipulation génétiques ainsi que la nature de ces manipulations.
- Emergence de travaux de normalisation permettant de définir les meilleures pratiques en termes de sécurité, en particulier pour ce qui concerne la mise sur le marché de produits faisant usage d'organismes de synthèse.
- Prise en compte de la dimension « coûts-bénéfices » des innovations...
- Construction d'agendas de recherche à l'échelle communautaire pour structurer des partenariats d'excellence et mutualiser/optimiser les compétences au sein de projets de recherche structurants.
- Sensibilisation des différents acteurs (inspecteurs IC, entreprises, relais d'opinion) à la problématique et à la démarche de prévention.
- Intégrer les dimensions éthiques à la démarche d'évaluation des progrès technologiques

11. CONCLUSION : QUEL POSITIONNEMENT POUR L'INERIS ?

L'Ineris n'a ni les moyens, ni les compétences, ni la vocation à prendre une part active dans l'ensemble des sujets et défis ainsi identifiés. Ce point a été relevé à la fois dans l'avis du Conseil scientifique (encart 1) et dans celui de la Commission d'orientation de la recherche et de l'expertise (encart 2).

Au regard de son expertise et de ses réseaux de partenaires, actuels et futurs, l'Institut peut en revanche s'investir dans certains d'entre eux pour contribuer à construire un savoir-faire et un « savoir-prévenir » collectifs qui permettraient d'accompagner, de manière sécurisée, le développement des biotechnologies de demain dans un cadre et un environnement industriels.

Ce rapport sera donc suivi d'une analyse des enjeux prioritaires pour l'Ineris dans le cas d'un éventuel positionnement de l'Institut sur les risques biologiques. Cette analyse intégrera une version condensée et illustrée du présent rapport et tiendra compte : de l'évolution attendue des biotechnologies (en particulier blanches et jaunes), des risques potentiels et de leurs spécificités et incertitudes, et de la cartographie des organismes spécialisés et des partenaires incontournables sur le sujet. Cela permettra d'identifier, si pertinent au vu de son positionnement, les questions complémentaires qui mériteraient d'être creusées par l'Institut, telles que celles suggérées par sa Commission d'orientation de la recherche et de l'expertise.

Encart 1 : avis du Conseil scientifique (CS) de l'Ineris à la suite de la séance du 22/11/2018 (validé le 16/04/2019)

Le Conseil scientifique souligne l'importance du sujet, notamment la question de maîtrise de risques émergents. Il recommande que l'Ineris précise les compétences et les moyens dont il dispose pour se positionner sur ce sujet et qu'il identifie également les partenariats complémentaires nécessaires le cas échéant.

Encart 2 : avis de la Commission d'orientation de la recherche et de l'expertise (CORE) à la suite de la séance du 2 juillet 2019 (validé le 7/11/2019)

La CORE estime que la démarche de veille prospective, dont le rapport sur les risques biologiques est la première production, est essentielle à l'activité de l'Ineris.

La CORE juge que l'Ineris a un rôle à jouer dans ce domaine, notamment pour accompagner les industriels de la chimie et sa tutelle dans l'appréhension du risque biologique, très différent du risque chimique. Toutefois, il est indispensable que l'Ineris travaille en partenariat sur ce sujet avec des organismes spécialistes des risques sanitaires, l'Anses et l'INRS en particulier.

La CORE suggère que l'Institut se concentre sur les biotechnologies blanches (biotechnologies industrielles), mais se positionne également sur l'ingénierie permettant de développer les biotechnologies jaunes (cleantechs et écotechs).

La CORE souligne l'intérêt de présenter le contenu du rapport aux parlementaires intéressés aux questions scientifiques et environnementales (OPECST, CESE...) ainsi qu'aux industriels de la chimie, et ensuite de le diffuser dans un cercle plus large, auprès des think tanks et des milieux associatifs, en particulier les associations de consommateurs. Dans ce cadre, il serait judicieux de disposer d'une version condensée du rapport, adaptée à la communication.

La CORE estime que plusieurs questions autour des enjeux de risque mériteraient d'être creusées : la méconnaissance des dangers relatifs aux agents biologiques de classe 1 ; l'élimination et la fin de vie des produits (déchets) ; la formation des utilisateurs au risque biologique ; les enjeux spécifiques liés aux populations vulnérables (travailleurs, population générale) ; la perception de ce type de risque par le public ; la bio-sûreté.

12. LEXIQUE

Aérobic : se dit de micro-organismes qui se multiplient en présence d'oxygène.

Aérosol : suspension de fines particules, souvent microscopiques, solides ou gazeuses, en équilibre dans un gaz car présentant une vitesse de chute négligeable. Les particules peuvent être de nature organiques (suie) ou minérales (roche érodée) et migrer sur de grandes distances, entraînées par les masses d'air qui les convoient.

Biocapteur (ou capteur biométrique) : dispositif comportant un organisme (enzyme, cellule, anticorps...) capable de détecter certaines substances ou certaines modifications d'un milieu et une partie électronique (système de transduction) qui convertit la réponse biochimique de ce « bio détecteur » en signal électrique permettant ainsi un suivi des évolutions du milieu. La mesure de la concentration en glucose dans le sang (glycémie) constitue un exemple d'application important pour les diabétiques.

Biocarburants : carburants alternatifs aux hydrocarbures fossiles car obtenus, au moins en partie, par transformation de produits issus de la biomasse. Les biocarburants intègrent notamment les agrocarburants (issus principalement de cultures dédiées, de résidus agricoles et forestiers ou de déchets organiques) et les algocarburants (synthétisés à base de lipides extraits de microalgues présentant de très fortes capacités de croissance et pouvant être totalement confinées).

Biocatalyse : procédé qui consiste à utiliser des catalyseurs biologiques naturels (enzymes, vitamines...) pour accélérer certaines réactions chimiques susceptibles de permettre la transformation de composés organiques. Au cours du processus de catalyses, les enzymes ne sont ni consommées, ni altérées.

Biocontrôle : ensemble de méthodes de protection des végétaux basées sur le recours à des organismes vivants ou des substances naturelles et fondées sur les interactions qui régissent les relations entre espèces dans le milieu naturel. Les populations d'agresseurs sont régulées par des organismes (insectes, nématodes, etc.), des microorganismes (bactéries, champignons, etc.), des médiateurs chimiques (phéromones) ou des substances naturelles (huiles essentielles, etc.).

Biologie de synthèse (ou génie génétique) : ensemble de techniques ayant pour objet de modifier le génome d'êtres vivants afin d'optimiser leur utilisation, notamment à des fins de production. Les organismes ainsi traités deviennent des « organismes génétiquement modifiés ».

Biologie synthétique : technique consistant à concevoir et développer des systèmes biologiques inexistant dans la nature en produisant de l'ADN synthétique conçu pour développer des propriétés intrinsèques recherchées.

Biomining : terme générique anglophone qui décrit l'ensemble des procédés consistant à utiliser des (micro)biotechnologies afin d'extraire, de récupérer et/ou de concentrer des substances minérales.

Bioprocess : terme anglais désignant une méthode ou une opération de préparation d'un matériel biologique.

Bioréacteurs : dispositif de type enceinte au sein duquel on pratique la culture de microorganismes de manière à favoriser des réactions biochimiques visant à extraire des substances (bioprocessing) ou à produire des métabolites (par fermentation par exemple).

Bioremédiation : ensemble de techniques consistant à favoriser la biodégradation ou la biotransformation de substances jugées indésirables dans un milieu (souvent un sol) en stimulant l'activité de populations microbiennes indigènes (biostimulation par apport de nutriments ou régulation d'humidité par exemple) ou en inoculant des microorganismes spécifiques (bioaugmentation).

COV (composés organiques volatils) : composés organiques (hydrocarbures) que l'on trouve souvent à l'état gazeux dans l'air ambiant. Ils peuvent trouver leur source dans des activités anthropiques (raffinage, résidus de combustion) ou être d'origine naturelle (émission par les plantes ou les animaux).

CRISP/Cas9 (ou ciseaux moléculaires) : enzyme capable de couper les deux brins de la double hélice d'ADN sur un tronçon bien délimité afin de permettre une modification aisée et rapide du génome de cellules animales ou végétales si la séquence extraite est remplacée par une autre délibérément introduite à sa place.

Culture de cellules in vitro : type de reproduction asexuée, mise en œuvre en laboratoire et consistant à produire, en un temps limité, une large quantité de cellules issues d'un petit morceau de tissu d'une plante ou d'un organe placé en culture stérile dans un environnement contenant un milieu de culture adapté.

Décarbonation : action de décarboner

Enzymes : protéines capables de catalyser certaines réactions biochimiques au sein des êtres vivants. Si chaque cellule contient un grand nombre d'enzymes de types différents, chaque enzyme catalyse une réaction spécifique en transformant un type de molécule particulier en une substance toujours identique. L'étude des enzymes s'appelle l'enzymologie. La spécificité des enzymes naturelles par rapport aux catalyseurs chimiques est leur aptitude à être actives en milieu aqueux, sous pH, température et pressions modérés.

Extrêmophiles : un organisme est considéré extrêmophile lorsqu'il est capable de survivre et de se développer dans des conditions environnementales (température, pression, acidité) qui s'avèreraient mortelles pour la plupart des autres organismes.

Fermentation : processus biologique se déroulant dans un milieu privé d'oxygène et qui permet à des microorganismes de produire de l'énergie en transformant des molécules organiques (le plus souvent des sucres ou des huiles) en une très large gamme de substances, sous l'influence d'enzymes. On peut citer la fermentation alcoolique (transformation des sucres en alcool éthylique), la fermentation acétique (transformation des alcools en acide acétique, type vin/vinaigre) ou la fermentation lactique (transformation de glucides en acide lactique, type lait/fromage).

Forçage génétique : principe basé sur la transmission préférentielle d'une spécificité génétique d'un parent à sa descendance par reproduction sexuée et qui génère, de fait, sur plusieurs générations, l'émergence progressive d'un génotype spécifique au sein d'une population.

Gène suicide : gène programmant l'auto-destruction d'une cellule (mécanisme dit d'apoptose). Les voies d'activation d'un tel gène peuvent être différentes, mais on citera en particulier la protéine « p53 » également appelée « suppresseur de tumeur ». Si le recours à cette technologie se développe dans le domaine thérapeutique à des fins de fragilisation de cellules cancéreuses, il peut également en être fait usage pour s'assurer de la non persistance de cellules non destinées à « quitter » l'univers du laboratoire dans lequel elles sont cultivées.

Génie enzymatique : technique consistant à exploiter les enzymes et leurs propriétés catalytiques à des fins de production. Cela peut induire une transformation de la structure de la protéine pour développer de nouvelles propriétés.

Génie immunologique : technique consistant à cultiver, modifier ou synthétiser des anticorps ou des vaccins visant à renforcer les défenses immunitaires d'un organisme.

Génie protéique : technique qui constitue le pendant pour les protéines du génie génétique pour les gènes. Son objectif est donc de transformer ou synthétiser des protéines en vue d'exploiter leurs propriétés spécifiques recherchées.

Génome : ensemble du matériel génétique, d'un individu ou d'une espèce, encodé dans son ADN.

Métagénomique : méthode d'étude qui permet d'analyser le séquençage non pas d'un microorganisme mais d'une communauté entière prélevée dans un environnement complexe (flore intestinale, sol, environnement marin, etc.). Les applications au domaine du corps humain ont permis d'identifier près de 100 000 milliards de micro-organismes dans nos intestins (soit nettement plus que notre nombre de cellules).

Microbiote : ensemble de micro-organismes, tels que les virus, champignons ou bactéries, qui vivent naturellement dans un environnement spécifique sans causer de problème particulier. Exemple : L'*Escherichia coli* fait partie du microbiote intestinal.

Mutagenèse dirigée : technique consistant à stimuler des mutations génétiques de cellules puis à sélectionner celles qui présentent de nouvelles propriétés jugées intéressantes.

Organisme génétiquement modifié (OGM) : se dit d'un organisme vivant dont le patrimoine génétique a été modifié par une intervention humaine. Ces modifications peuvent résulter de technologies telles que la transgénèse, la mutagenèse dirigée ou la biologie synthétique. Souvent associé aux espèces végétales pour la production alimentaire, les principes de génie génétique peuvent également être appliqués aux animaux ainsi qu'aux microorganismes.

Polymérisation : production de larges molécules organiques (polymères) par agrégations répétées d'un grand nombre de molécules de base (monomères). La synthèse de bioplastiques constitue un exemple de polymérisation portant un secteur en large expansion.

Protéines : molécules biologiques composées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés et susceptibles d'assurer des fonctions très diverses au sein des cellules et organismes.

Protéines recombinantes : protéines produites par une cellule, un tissu ou un organisme qui a été modifié génétiquement à cette fin. Une fois purifiées, les protéines recombinantes peuvent être utilisées à des fins de production industrielle, de traitement thérapeutique ou de recherche

Protéomique : science qui étudie l'ensemble des protéines exprimées par le génome d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe à un moment précis de son développement. L'exemple le plus parlant relève sans doute de la chenille et du papillon qui, bien qu'ayant un patrimoine génétique identique, présentent des différences toutefois affirmées car leurs protéines qui constituent l'expression de ces mêmes gènes peuvent différer dans le temps.

Sécurité biologique : mesures et pratiques visant à limiter l'occurrence et les conséquences possibles d'une défaillance d'un système ou d'une activité utilisant des substances biologiques réactives.

Sûreté biologique : mesures et pratiques visant à limiter l'occurrence et les conséquences possibles d'un mésusage ou d'un détournement délibéré de substances biologiques dans le but de porter atteinte à la santé humaine ou à l'environnement.

Thérapie cellulaire : technique consistant à soigner tout ou partie d'un organe défaillant par la transplantation de cellules saines afin de remplacer les cellules malades (exemple des autogreffes de moelle pour les patients atteints de leucémie ; des recherches sont en cours pour reconstituer/soigner la rétine).

Thérapie génique : technique consistant à introduire un matériel génétique approprié au sein même des cellules d'un organisme afin de soigner une maladie liée à la déficience d'un gène.

Transfert horizontal de gènes : processus dans lequel un organisme intègre du matériel génétique issu d'un autre organisme sans en être le descendant. Ce mécanisme joue un rôle fondamental dans le développement des bactéries et est considéré comme un facteur majeur de l'augmentation de la résistance de bactéries aux antibiotiques.

Transgénèse : technique consistant à implanter un ou plusieurs gènes étrangers dans un organisme vivant afin que le corps receveur intègre les différentes caractéristiques des nouveaux gènes qui lui ont été transmis.

Zoonoses : maladies ou infections transmissibles d'animaux vertébrés aux humains, et réciproquement. Ces maladies peuvent être causées par différents types d'agents (bactéries, virus, parasites...).

13. RÉFÉRENCES

Références sur les principaux risques biologiques considérés

Juhas M., Ajioka J.W., 2017. High molecular weight DNA assembly in vivo for synthetic biology applications. *Critical Reviews in Biotechnology* 3:277-286.

OPECST, 2012. Les enjeux de la biologie de synthèse. Rapport n° 378 (2011-2012) de Mme Geneviève FIORASO, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 15 février 2012. Disponible sur le site du Sénat : https://www.senat.fr/rap/r11-378-1/r11-378-1_mono.html

Références sur les biotechnologies et leur évolution

OCDE, 2011. Key biotechnology indicators (December 2011). Disponible sur le site de l'OCDE : <http://www.oecd.org/science/inno/49303992.pdf>

Centre d'Activités Régionales Pour la Production Propre, 2003. Application de la Biotechnologie dans l'industrie. 125 p. Octobre 2003 : <https://docplayer.fr/3997989-Applications-de-la-biotechnologie-dans-lindustrie.html>

EY (Ernst & Young), 2015. Biotechnology report 2016: Beyond borders – Returning to Earth. Disponible sur le site du producteur de l'étude : <http://www.ey.com/GL/en/Industries/Life-Sciences/ey-beyond-borders-returning-to-earth>

Allied Market Research, 2016. Synthetic biology market by products (Synthetic DNA, Synthetic genes, Software tools, Synthetic cells, Chassis organisms), and technology (Genetic Engineering, Bioinformatics, Microfluidics): Global opportunity analysis and industry forecast, 2014-2020. Résumé disponible en ligne sur le site du producteur : <https://www.alliedmarketresearch.com/synthetic-biology-1520-market>

Références sur le cadre réglementaire relatif à la gestion des risques biologiques

Nomenclature des installations classées, Version 45, Août 2018. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Disponible sur le site AIDA : https://aida.Ineris.fr/sites/default/files/gesdoc/30296/BrochureNom_v45%20public.pdf

ANSES, 2016. Evaluation avant mise sur le marché des préparations commerciales phytopharmaceutiques [page web]. URL : <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-avant-mise-sur-le-marché-des-préparations-commerciales-phytopharmaceutiques>

Arrêté du 27 décembre 2017 relatif à la liste des agents biologiques pathogènes et aux mesures techniques de prévention à mettre en œuvre dans les laboratoires où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. JORF n°0038 du 15 février 2018, texte n° 32. Disponible sur Legifrance :

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=E575E4C6C95F350D168568DEFEB5DC2B.tplgr26s_1?cidTexte=JORFTEXT000036600504&dateTexte=20180215&categorieLien=cid#JORFTEXT000036600504

Arrêté du 26 février 2015 établissant la liste des macro-organismes non indigènes utiles aux végétaux, notamment dans le cadre de la lutte biologique dispensés de demande d'autorisation d'entrée sur un territoire et d'introduction dans l'environnement. JORF n°0094 du 22 avril 2015 page 7077. Disponible sur le site Légifrance :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030511750&categorieLien=id%20>

Arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique. JORF n°0109 du 10 mai 2012 page 8788. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025837146>

Arrêté du 28 mars 2012 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14 et R. 532-26 du code de l'environnement. JORF n°0086 du 11 avril 2012 page 6586. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025669331&dateTexte=20180223>

Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. JORF n°179 du 4 août 2007 page 13106. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025669331&dateTexte=20181016>

Code rural et de la pêche maritime. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20181016>

- Article L. 253-6
- Article L. 258-1
- Articles R. 258-1 et suivants

Code de la santé publique. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20181016>

Partie législative, Cinquième partie : Produits de santé, Livre Ier : Produits pharmaceutiques, Titre III : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés, Chapitre IX : Micro-organismes et toxines.

- Articles L. 5139-1 à L. 5139-3
- Articles R. 5139-3 à R. 5139-30

Code du travail. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20181016>

Partie réglementaire, Quatrième partie : Santé et sécurité au travail, Livre IV : Prévention de certains risques d'exposition, Titre II : Prévention des risques biologiques.

- Articles R. 4421-1 à R. 4427-5

Décret n°2011-1177 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. JORF n°0223 du 25 septembre 2011 page 16243. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024584737&dateTexte=20180223>

Directive (UE) 2015/412 du Parlement européen et du Conseil du 11 Mars 2015 modifiant la directive 2001/18/CE en ce qui concerne la possibilité pour les États membres de restreindre ou d'interdire la culture d'organismes génétiquement modifiés (OGM) sur leur territoire. JOUE L 125 du 13 mars 2015, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/412/oj>

Directive (UE) 2009/41/EC du Parlement européen et du Conseil du 6 Mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte). JOUE L 125 du 21 mai 2009, page 75. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/41/oj>

Directive (UE) 2001/18/EC du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil. JOUE L 106 du 17 avril 2001, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>

Loi n°2008-595 du 25 Juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés. JORF n°0148 du 26 juin 2008 page 10218. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019066077&dateTexte=20180223>

Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'Avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt. JORF n°0238 du 14 octobre 2014 page 16601. Disponible sur le site Légifrance : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029573022&dateTexte=20181016>

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2018. Liste des produits de biocontrôle (Note de service 2018-726 du 26 septembre 2018). Disponible sur le site EcophytoPIC : <http://www.ecophytopic.fr/tr/réglementation/mise-sur-le-marché-des-produits/liste-des-produits-de-biocontrôle-note-de-service>

Nomenclature des installations classées, Version 45, Août 2018. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Disponible sur le site AIDA : https://aida.Ineris.fr/sites/default/files/gesdoc/30296/BrochureNom_v45%20public.pdf

Protocole de Carthagène sur la biosécurité, 2000. Disponible sur le site des Nations Unies : https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=XXVII-8-a&chapter=27&clang=en

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. JOUE L 309 du 24 novembre 2009, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>

Règlement (CE) n°1830/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant la traçabilité et l'étiquetage des organismes génétiquement modifiés et la traçabilité des produits destinés à l'alimentation humaine ou animale produits à partir d'organismes génétiquement modifiés, et modifiant la directive 2001/18/CE. JOUE L 268 du 18 octobre 2003, page 24. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1830/oj>

Règlement (CE) n°1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. JOUE L 268 du 18 octobre 2003, page 1. Disponible sur le site Eur-Lex : <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1829/oj>

Références sur quelques exemples d'activités jugées prometteuses liées au développement de biotechnologies blanches

Références sur des nouveaux produits ou services issus de la biologie de synthèse

Harvey-Samuel T., Morrison N.I, Walker A.S, Marrubi T., Yao J., Collins H.J., Alphey L., 2015. Pest control and resistance management through release of insects carrying a male-selecting transgene. BMC Biology 13(1):49.

National Academy of Sciences, 2017. Preparing for Future Products of Biotechnology. The National Academies Press. Disponible sur le site de l'éditeur : <https://www.nap.edu/catalog/24605/preparing-for-future-products-of-biotechnology>

National Academy of Sciences, 2016. Gene drive on the horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty and Aligning Research with Public Values. The National Academies Press. Disponible sur le site de l'éditeur : <https://www.nap.edu/catalog/23405/gene-drives-on-the-horizon-advancing-science-navigating-uncertainty-and>

OPECST, 2012. Les enjeux de la biologie de synthèse. Rapport n° 378 (2011-2012) de Mme Geneviève FIORASO, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 15 février 2012. Disponible sur le site du Sénat : https://www.senat.fr/rap/r11-378-1/r11-378-1_mono.html

Zhu H., Hu L., Liu J., Chen H., Cui C., Song Y., Jin Y., Zhang Y., 2016. Generation of β -lactoglobuline modified transgenic goats by homologous recombination. FEBS journal 283(24):4600-4613.

Références sur les biocarburants de troisième génération (produits à partir de ressources algales)

ADEME, 2014. Évaluation du gisement potentiel de ressources algales pour l'énergie et la chimie en France à horizon 2030. ADEME, juillet 2014. Disponible sur le site de l'agence : <http://www.ademe.fr/evaluation-gisement-potentiel-ressources-algales-lenergie-chimie-france-a-horizon-2030>

ADEME, 2011. Feuille de route biocarburants avancés. ADEME, janvier 2011. Disponible sur le site de l'agence : <http://www.ademe.fr/feuille-route-biocarburants-avances>

Barry A., Wolfe A., English C., Ruddick C., Lambert D., 2016. National algal biofuels technology review. USDOE Office of Energy Efficiency and Renewable Energy (EERE), Bioenergy Technologies Office (EE-3B).

Futuribles, 2012. Grâce aux algues, le Japon se rêve en exportateur de pétrole. Note de veille Futuribles, Système Vigie, 17 février 2012.

Laurens M.L., 2017. State of technology review: Algae bioenergy. IEA Bioenergy, janvier 2017. Disponible sur le site de l'organisme : <http://www.ieabioenergy.com/publications/state-of-technology-review-algae-bioenergy/>

Menetrez M.Y., 2012. An overview of algae biofuel production and potential environmental impact. Environmental Science & Technology, 46(13):7073-7085.

Person J., 2011. Livre turquoise : Algues, filières du futur. Édition Adebitech, juillet 2011. Disponible sur le site de l'association : <https://adebitech.org/home/index.php?c=algues>

Références sur le déploiement du « biomining »

Abhilash P, Pandey B.D., Natarajan K.A., 2015. Microbiology for minerals, metals, materials and environment. CRC Press.

Brierley C.L., Brierley J.A., 2013. Progress in bioleaching: part B: applications of microbial processes by the minerals industries. Applied Microbiology and Biotechnology 97(17):7543–7552.

Brierley C.L., 2008. How will biomining be applied in future? Transaction of Nonferrous Metals Society of China 18:1302-1310.

Brune K., Bayer T., 2012. Engineering microbial consortia to enhance biomining and bioremediation. Frontiers in Microbiology 3:1-6.

Johnson D. B., 2014. Biomining: Biotechnologies for extracting and recovering metals from ores and waste materials. Current Opinion in Biotechnology 30:24-31.

Rawlings D.E., 2002. Heavy Metal Mining Using Microbes. Annual Review of Microbiology 56:65-91.

Références sur quelques exemples d'activités jugées prometteuses liées au développement de biotechnologies jaunes

Référence sur le traitement des déchets solides

ADEME, 2017. Feuille de route stratégique Méthanisation : La méthanisation, depuis la mobilisation du gisement jusqu'à la valorisation du biogaz et du digestat. ADEME, avril 2017. Disponible sur le site de l'agence : <https://www.ademe.fr/feuille-route-strategique-methanisation>

Gourdon R., 2003. Traitements biologiques des déchets : Quel avenir pour les (nouvelles) biotechnologies ? Avis d'experts (Etude n° 02-0410/1A). RECORD, octobre 2003. Disponible sur le site du réseau : <https://www.record-net.org/rapports/en-savoir-plus/115>

IAR. Etude technico-économique : Alternatives à la méthanisation.

Références sur la dépollution des sols

ADEME, BRGM, 2013. Biodégradation dynamisée (Fiche technique). Disponible sur le site SelecDEPOL (outil interactif de pré-sélection des techniques de dépollution) : <http://www.selecdepol.fr/fiches-techniques/biodegradation-dynamisee>

ADEME, BRGM, 2013. Bioterre (Fiche technique) : Facteurs limitants. Disponible sur le site SelecDEPOL (outil interactif de pré-sélection des techniques de dépollution) : <http://www.selecdepol.fr/fiches-techniques/bioterre>

ADEME, BRGM, 2013. Bioventing (Fiche technique). Disponible sur le site SelecDEPOL (outil interactif de pré-sélection des techniques de dépollution) : <http://www.selecdepol.fr/fiches-techniques/bioventing/>

CEA, 2017. Phytoremédiation : Comment ça marche ? (Infographie). Disponible sur le site Internet du CEA : <http://www.cea.fr/multimedia/Documents/infographies/infographie-phytoremediation.pdf>

CVT Allenvi, 2015. De la remédiation des sites et sols pollués à la restauration et valorisation des usages et des fonctions ou services écosystémiques. Alliance nationale de recherche pour l'environnement, avril 2015.

David C., 2013. Risques biologiques et biodépollution des sols (Note documentaire référence ND 2372-230-13. Hygiène et Sécurité du Travail, 1^{er} trimestre 2013, 230:11-16. Disponible sur le site de l'INRS : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202372>

Ernst & Young, 2012. Taux d'utilisation et coûts des différentes techniques et filières de traitement des sols et des eaux souterraines pollués en France : Synthèse des données 2010. Disponible sur le site de l'ADEME : <https://www.ademe.fr/taux-dutilisation-couts-differentes-techniques-filieres-traitement-sols-eaux-souterraines-pollues-france-0>

Kidd P., Mench M., Álvarez-López V., Bert V., Dimitriou I, Friesl-Hanl W., Herzig R., Janssen J.O., Kolbas A., Müller I., Neu S., Renella G., Ruttens A., Vangronsveld J., Puschenreiter M., 2015. Agronomic practices for improving gentle remediation of trace-element-contaminated soils. International Journal of Phytoremediation 17(11) :1005–1037.

Vogel T.M., 2001. Bioremédiation des sols (référence J3982 v1). Techniques de l'ingénieur, 10 juin 2001.

Références sur les risques biologiques en lien avec ces technologies émergentes

ANSES, 2013. Etat des connaissances sur les applications biotechnologiques en milieu industriel et la réglementation applicable pour protéger la santé des travailleurs. URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2011sa0087Ra.pdf>

David C., 2013. Risques biologiques et biodépollution des sols (Note documentaire référence ND 2372-230-13. Hygiène et Sécurité du Travail, 1^{er} trimestre 2013, 230:11-16. Disponible sur le site de l'INRS : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202372>

Keese, P., 2008. « Risks from GMOs due to horizontal gene transfer », Environmental Biosafety Research, no 7, 1er juillet 2008, p. 123–149.

European Agency for Safety and Health at Work, 2007. Expert forecast on emerging biological risks related to occupational safety and health. Office for Official Publications of the European Communities, 2007. Disponible sur le site de l'agence : <https://osha.europa.eu/fr/tools-and-publications/publications/reports/7606488>

Références sur les risques liés à la bio-sûreté

Alexander D.A., 2003. Bioterrorism: Preparing for the Unthinkable. Journal of Royal Army Medical Corps 149(2):125-130.

Jefferson C., Lentzos F., Marris C., 2014. Synthetic biology and biosecurity: Challenging the “myths”. Frontiers in Public Health 2:115.

Tucker J., Zilinkas R., 2006. The Promises and Perils of Synthetic Biology. The New Atlantis 12:25-45.

Références sur les pistes prioritaires de développement des connaissances

INERIS, 2001. Le risque biologique et la méthode d'évaluation du risque. INERIS, Bonnard R., 15 Novembre 2001. Disponible en ligne sur le site de l'INERIS : https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/risques_bio.pdf

Références sur la transmission d'agents infectieux par les animaux (y compris d'élevage), Annexe B.

Filipizzi M.E., Goumperis T., Robinson T., Saegerman C., 2017. Transboundary and emerging diseases 64:1059-1070.

Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature 541:427-437.

King D.A., Peckman C., Waage J.K., Brownlie J., Woolhouse M.E., 2006. Infectious diseases: Preparing for the future. Science 313:942-949.

Parrish C.R., Holmes E.C., Morens D.M., Park E.C., Burke D.S., Calisher C.H., Laughlin C.A., Saif L.J., Daszak P., 2008. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. Microbiology and molecular biology reviews 72(3):457-470.

Rabozzi G., Bonizzi L., Crespi E., Somaruga C., Sokooti M., Tabibi R., Vellere F., Brambilla G., Colosio C., 2012. Emerging zoonoses: The « One Health Approach ». Safety and Health at Work 3:77-83.

Sibergeld E.K., 2004. Perspectives on the science: What do we know and what do we need to know about microbiological risks of food animal production? John Hopkins Bloomberg School of Public Health, December 2004.

Tomley F.M., Shirley M.W., 2009. Livestock infection diseases and zoonoses. Philosophical Transactions of the Royal Society B 364: 2637-2642.

Wallinga D., Bermudez N, Hopkins E., 2002. Poultry and antibiotics: Hazard to human health. Institute for Agriculture and Trade Policy, USA, December 2002. Disponible sur : <http://mindfully.org/Food/Poultry-Antibiotics-HealthDes02.htm>

ANNEXE A : BREF RAPPEL SUR LES AGENTS PATHOGÈNES

Les risques biologiques et microbiologiques « classiques » résultent principalement de la mise en contact d'un organisme vivant avec un agent pathogène susceptible d'engendrer des effets néfastes sur sa santé. Si certains d'entre eux peuvent avoir des effets redoutables, on gardera toutefois en mémoire qu'une très large majorité des agents biologiques présents sur la planète sont inoffensifs pour l'homme, les animaux et les plantes avec lesquels ils interfèrent. Beaucoup possèdent même des propriétés utiles, voire indispensables, à la vie (flore intestinale) mais également à la production des denrées alimentaires qui constituent notre quotidien (levure du pain, ferment des yaourts).

En revanche, certains agents, dits « pathogènes », peuvent présenter, dans certaines conditions, divers types de risques pour les organismes au sein desquels ils peuvent se développer. On distingue quatre types de risques susceptibles de résulter de la mise en contact avec de tels agents biologiques :

- Les **risques infectieux** qui résultent de la pénétration et la multiplication d'un microorganisme pathogène engendrant l'infection de l'organisme colonisé. Divers facteurs individuels influent sur la vulnérabilité d'un individu face au risque infectieux (âge, état général, immunisation, baisse des défenses immunitaires). On peut citer la grippe, la leptospirose et la tuberculose comme exemple de maladies infectieuses ;
- Les **risques cancérogènes** qui peuvent, pour leur part, résulter de certaines infections lorsqu'elles deviennent chroniques. C'est notamment le cas des hépatites B et C susceptibles de dégénérer en cancer du foie ou de certains virus (papillomavirus, Epstein-Barr) classés comme agents biologiques de groupe 1 par le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) ;
- Les **risques toxiniques** qui résultent de l'action d'une ou de plusieurs toxines issues d'agents biologiques sur l'organisme. On en distingue plusieurs types. Les endotoxines sont des composants que les bactéries à Gram négatif libèrent lors de leur division cellulaire ou de leur mort. Elles peuvent persister durant de longues périodes dans l'environnement. En revanche, leur activité toxique ne s'exprime qu'à forte dose. Les exotoxines sont, pour leur part, produites par des bactéries, principalement à Gram positif, vivantes. Elles sont globalement plus virulentes que les endotoxines et possèdent un fort pouvoir immunogène (d'où leur utilisation fréquente dans l'élaboration de vaccins). Enfin, les mycotoxines résultent de moisissures ou de champignons dans des conditions d'humidité et de température favorables ;

- Les **risques immuno-allergiques** qui résultent d'une réaction d'hypersensibilité due à une stimulation importante des défenses immunitaires du fait d'une mise en contact de l'organisme hôte avec un agent allergène. La plupart des allergies se manifestent par des réactions cutanées, rhinites ou phénomènes asthmatiques dont la sensibilité varie fortement d'un individu à l'autre.

Les principaux agents biologiques pathogènes sont classés en familles :

- Les **bactéries** sont des microorganismes unicellulaires qui peuvent être de forme oblongue (bacilles) ou sphérique (coques). Elles peuvent être divisées en Gram positifs et négatifs. Leur dimension varie classiquement de l'ordre du micron à la dizaine de microns. Le génome de la bactérie est constitué d'un unique chromosome, ainsi que de plasmides (fragments d'ADN souvent circulaires). Si certaines bactéries vivent en symbiose avec l'Homme, d'autres sont des pathogènes qui peuvent parfois s'avérer mortels. Les bacilles « *Mycobacterium tuberculosis* » (agent de la tuberculose) et les coques « staphylocoques dorés » en sont des exemples tristement connus.
- Les **virus** sont des microorganismes infectieux qui ne peuvent se répliquer qu'en pénétrant dans une cellule vivante et en utilisant sa « machinerie cellulaire ». Certains virus peuvent survivre sous forme extra-cellulaire, on parle alors de virions qui peuvent se disséminer dans l'environnement pour contaminer un autre hôte. Certains virus infectent les animaux et d'autres les végétaux. Tous sont de très petite taille (de l'ordre du dixième de micron). Les virus du VIH, de l'hépatite B ou de la varicelle constituent quelques exemples de virus pathogènes pour l'Homme.
- Les **champignons microscopiques** (micromycètes) sont des microorganismes qui peuvent être monocellulaires (levures) ou pluricellulaires (moisissures). Leur taille peut varier de l'ordre du micron à la centaine de microns. Ils se dispersent très facilement dans l'environnement. Un grand nombre de ces champignons participe à notre vie quotidienne, notamment dans l'alimentation (pain, fromage...) mais également dans le cadre d'applications médicales (pénicilline). Certains sont toutefois à l'origine de pathogènes comme *Candida sp* ou *Aspergillus sp*. Les sources d'exposition pour l'Homme sont multiples : le sol, les végétaux, l'Homme, les animaux, etc. Les moisissures peuvent être transmises par contact direct avec la peau ou par inhalation lors d'une mise en suspension dans l'air. La contamination peut aussi avoir lieu par voie digestive ou invasive (canule, cathéter). Le facteur critique de développement des moisissures est principalement la disponibilité en eau.
- Les **endoparasites** vivent à l'intérieur et au dépend d'un organisme d'une autre espèce. Ils tirent profit de leur hôte pour se nourrir, s'abriter ou se reproduire. Les endoparasites humains peuvent être des protozoaires (cellule avec noyau) ou des helminthes (vers au corps allongé, aplati ou cylindrique). Les tailles s'avèrent très variables suivant les espèces, variant de quelques microns à plusieurs décimètres. On citera, à titre d'exemple le *Plasmodium*

falciparum (protozoaire agent du paludisme) et les douves ou Tænia (helminthes).

- Les **prions**, ou agents non conventionnels sont responsables de maladies dégénératives du système nerveux central. Leur taille est très réduite (de l'ordre du centième de micron). Selon l'hypothèse la plus généralement adoptée, l'agent infectieux serait une protéine qui a la même composition que la protéine normale mais une conformation spatiale différente. Les prions induisent des maladies humaines et animales, transmissibles au sein de la même espèce et entre espèces différentes. L'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jacob est l'exemple le plus connu chez l'Homme.

ANNEXE B : TRANSMISSION D'AGENTS INFECTIEUX PAR LES ANIMAUX (Y COMPRIS D'ÉLEVAGE)

La transmission d'agents infectieux par les animaux ne relève pas directement de l'émergence des biotechnologies telles qu'entendues dans le cadre du présent rapport. Elle concerne en revanche des risques biologiques (Annexe A) en lien notamment avec une activité industrielle stratégique pour l'humanité, aux échelles tant internationales que nationales : l'élevage et notamment l'élevage intensif. De fait, cette problématique d'importance nous a semblé avoir toute sa place dans le cadre du présent rapport.

PROBLÉMATIQUE ET ENJEUX

Plus de 60 % des maladies humaines d'origine pathogène sont issues de zoonoses, proportion qui atteint 75 % pour les maladies humaines émergentes répertoriées durant ces 25 dernières années (King et al., 2006)⁶⁷. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les zoonoses sont des maladies ou des infections causées par tous types d'agents (bactéries, virus, parasites...) et transmissibles d'animaux vertébrés aux humains, et réciproquement. Plusieurs exemples récents de foyers infectieux et épidémiques, jusqu'alors inconnus en termes d'impacts sur la santé humaine, ont trouvé leur origine dans diverses espèces animales. On citera, à titre d'exemple, les virus Ebola, Nipah ou du Nil occidental mais également le coronavirus à l'origine du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), les virus porteurs des gripes aviaires ou, plus anciennement, les prions à l'origine de la maladie de Kreutzfeldt-Jacob.

Si les vecteurs de transmission des maladies et agents pathogènes peuvent être variés, ce sont déjà les individus en lien direct avec les animaux infectés qui constituent la population la plus fragile et susceptible d'être à l'origine d'une contamination vers d'autres personnes. Parmi ces vecteurs de transmission, on citera notamment :

- la transmission par aérosols. Elle trouve son origine dans la propagation dans l'air d'agents infectieux contenus dans de fines gouttelettes (toux, éternuements...). De manière générale, bon nombre d'agents pathogènes ne survivent pas longtemps dans les conditions ambiantes ce qui limite souvent ce mode de transmission à des conditions de grande proximité ;
- le contact direct. Il correspond à une mise en contact d'agents infectieux via une plaie ou des muqueuses par exemple. Il peut aussi résulter de morsures ou de frottements répétés. La gestation peut également, via contact *in utero*, être un vecteur de transmission transgénérationnel. Enfin, notons que la transmission par contact peut également être possible via des objets souillés permettant une mise en contact différée entre individus (véhicules, appareils de trait...)

⁶⁷ King D.A., Peckman C., Waage J.K., Brownlie J., Woolhouse M.E., 2006. Infections diseases: Preparing for the future. Science 313:942-949.

- la transmission vectorielle. Elle résulte généralement de piqûres d'insectes (moustiques, mouches, tiques, blattes...) susceptibles de transmettre les agents pathogènes d'un individu à un autre, parfois sur de longues distances ;
- l'ingestion. Les agents infectieux peuvent également être transmis oralement par ingestion d'eau ou de nourritures contaminées (en particulier par la salive, les fèces ou l'urine d'autres animaux déjà contaminés) ;
- la transmission par contamination environnementale. Bien que plus rare, elle peut également constituer un vecteur à ne pas négliger lorsque les agents pathogènes concernés sont capables de survivre durant de longues périodes dans les milieux environnementaux (notamment les sols). Ces agents sont alors susceptibles de migrer vers des environnements voisins et d'atteindre des cibles n'ayant pas été mis en contact direct avec les animaux infectés.

Si bon nombre des maladies trouvent leur origine dans les populations d'animaux sauvages, c'est souvent via le bétail qu'elles sont mises en contact prolongé avec l'homme. Dès lors, les activités relevant de l'élevage (et notamment de l'élevage intensif eu égard à la promiscuité des animaux et au risque de propagation très rapide de la maladie à un grand nombre d'individus) méritent donc d'être analysées avec la plus grande attention.

PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION ET ÉMERGENCE DE NOUVEAUX RISQUES

Les zoonoses ne sont pas à proprement parler un risque émergent puisque, depuis la révolution agricole, les hommes ont été mis en contact avec des agents pathogènes issus des animaux domestiqués. Plusieurs éléments de contexte laissent toutefois présager une augmentation de la fréquence d'apparition de ce type de maladies et une recrudescence de foyers infectieux.

Augmentation et mouvements de population

Le premier trouve son origine dans l'augmentation de la population mondiale humaine (environ 7 milliards d'individus en 2010 pour 9,2 milliards prévus en 2050, dont la moitié de l'augmentation prévue pour l'Afrique). Cette augmentation, conjuguée à une modification des attentes en termes de régime alimentaire, laisse penser que l'augmentation de 50% de la demande alimentaire prévue d'ici 2030 portera en particulier sur l'accès à la viande. On peut ajouter à ceci une tendance forte au regroupement de la population au sein de « mégalopoles ».

Ces différents éléments laissent présager qu'une poursuite du développement des élevages, notamment intensifs, est à attendre à l'échelle mondiale. On estime aujourd'hui à près de 1,5 milliard le nombre de bovins d'élevage auxquels il convient d'ajouter 1 milliard de porcins, deux milliards de petits ruminants et environ 50 milliards de volailles (Tomley & Shirley, 2009)⁶⁸. Concernant ce dernier chiffre, les épisodes récents de grippes aviaires ont mis en évidence la survenue soudaine de maladies capables de se répandre très rapidement et de dévaster de larges populations de volailles.

⁶⁸ Tomley F.M., Shirley M.W., 2009. Livestock infection diseases and zoonoses. Philosophical Transactions of the Royal Society B 364: 2637-2642.

A ce titre, l'extension prévisible des villes et de leur demande en alimentation facilitera, à n'en pas douter, à leur périphérie, une promiscuité accrue entre les habitants souvent les plus défavorisés et le bétail, le tout dans des conditions d'hygiène potentiellement dégradées (empiètement de l'habitat humain sur les activités d'élevage, développement des marchés d'animaux vivants...). Une augmentation de l'apparition et du développement rapide de foyers infectieux d'origine zoonotique peut dès lors être redoutée. En complément de l'impact local, la généralisation des échanges de voyageurs et/ou de marchandises à l'échelle mondiale laisse envisager un risque accru de propagation rapide des épidémies y compris à de très vastes échelles.

Facteurs environnementaux

Le changement climatique peut jouer un rôle non négligeable sur la possible propagation de pathogènes d'origine animale. Le développement de conditions climatiques plus douces peut en effet favoriser l'extension progressive des zones de distribution de certains vecteurs de transmission (moustiques, tiques...) ou, pour le moins, la prolifération de certains d'entre eux (exemple de l'émergence récente de l'encéphalite à tiques en Europe).

Un autre facteur aggravant relève de la dégradation progressive des environnements naturels (en particulier la déforestation). Celle-ci peut pousser certaines espèces sauvages à migrer vers de nouveaux habitats (parfois jusqu'en périphérie des villes) et augmenter, de fait, leur interférence avec les êtres humains ou les animaux domestiques. De même, la faune sauvage peut également être soumise à de nouveaux pathogènes, en particulier par mise en contact avec des agents infectieux présents en particulier dans des décharges sauvages.

Résistance aux traitements

La découverte au cours du XX^{ème} siècle des antibiotiques a grandement réduit les dangers générés par les maladies infectieuses. Toutefois, cette solution est aujourd'hui mise en péril par l'émergence d'organismes qui ont développé une résistance à ces molécules, ce qui les rend bien plus difficiles à traiter et donc nettement plus dangereux. La résistance s'opère lorsque le traitement est insuffisant pour éradiquer l'ensemble des pathogènes et que certains réussissent à survivre puis à se multiplier en transmettant à leurs descendants des capacités de résistance aux effets des traitements. Il est à noter que certains organismes qui ont développé une résistance à un antibiotique peuvent également développer des résistances à d'autres substances.

Le développement d'élevages intensifs a été à l'origine d'un usage généralisé d'antibiotiques, le bétail étant fréquemment mis sous traitement chronique afin d'accélérer sa croissance tout en diminuant le risque de prolifération de maladies du fait notamment d'une plus grande promiscuité entre animaux. Dans les années 2000, pour l'Amérique du Nord et l'Europe, on estime que plus de 50% de la part des antibiotiques globalement produits étaient destinés aux animaux d'élevage. Si l'Europe a décidé d'interdire, en 2006, le recours à un usage non thérapeutique des antibiotiques à l'attention du bétail et des volailles, il n'en va pas de même dans l'ensemble des pays du globe.

Si la transmission de pathogènes résistants aux traitements n'est pas l'apanage des seuls animaux d'élevage (milieu médical en particulier), l'usage fréquent d'antibiotiques, le confinement et la forte densité d'animaux, les conditions d'hygiène parfois insuffisantes de même que les conditions de stress des animaux sont autant d'éléments favorables au développement de pathogènes résistants qui peuvent ensuite se transmettre aux hommes, notamment en contact régulier avec le bétail (Sibergeld, 2004)⁶⁹. Les exemples de souches de bactéries qui développent des résistances aux traitements ne manquent pas (staphylocoque doré, E. coli...) mais on connaît encore mal les conditions de transmission de ces pathogènes. Des études épidémiologiques ont toutefois clairement mis en évidence des infections d'agents résistants vers l'homme en provenance de bétail et de volailles (Wallinga et al., 2002)⁷⁰.

Mutation des virus

Les virus sont des organismes qui se répliquent par milliards au sein d'un organisme infecté, chaque cellule de l'organisme pouvant générer un grand nombre de « nouveaux » virus. Ces derniers sont donc plus sensibles que les organismes cellulaires à générer des mutations dans un laps de temps limité. Le taux de mutation dépend toutefois de la nature du virus.

Du fait de l'absence d'ADN polymérase capable de repérer et corriger les erreurs de codage afin d'éviter l'endommagement du matériel génétique lors de leur reproduction, les virus à ARN (acide ribonucléique) présentent un taux de mutation particulièrement élevé (Parrish et al., 2008)⁷¹. Ainsi, si la plupart des mutations sont dites spontanées (« erreurs de copies » introduites lors de la réplication du génome), d'autres peuvent être induites (effets chimiques ou physiques, échange de matériel génétique).

Ces mutations successives peuvent parfois aboutir à l'émergence de virus légèrement différents. Certaines peuvent ainsi favoriser la multiplication du virus chez le vecteur de transmission (moustique par exemple) ou chez l'hôte qu'il est susceptible d'infecter. Le virus devient alors davantage apte à se répandre et peut être à l'origine d'une épidémie d'ampleur importante.

Or, on notera que la majorité des agents pathogènes d'origine zoonotique qui ont émergé (ou réémergé) ces dernières années s'avèrent être des « virus à ARN », (grippe aviaire H1N1, coronavirus du SRAS, virus Ebola, virus du Nil occidental...). Les capacités à comprendre, prédire et surveiller les mutations de ces agents particulièrement infectieux constituent donc des priorités pour anticiper les éventuelles conséquences et limiter les risques de pandémies.

⁶⁹ Sibergeld E.K., 2004. Perspectives on the science: What do we know and what do we need to know about microbiological risks of food animal production? John Hopkins Bloomberg School of Public Health, December 2004.

⁷⁰ Wallinga D., Bermudez N, Hopkins E., 2002. Poultry and antibiotics: Hazard to human health. Institute for Agriculture and Trade Policy, USA, December 2002. Disponible sur : <http://mindfully.org/Food/Poultry-Antibiotics-HealthDes02.htm>

⁷¹ Parrish C.R., Holmes E.C., Morens D.M., Park E.C., Burke D.S., Calisher C.H., Laughlin C.A., Saif L.J., Daszak P., 2008. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiology and molecular biology reviews* 72(3):457-470.



INERIS

*maîtriser le risque
pour un développement durable*

Institut national de l'environnement industriel et des risques

Parc Technologique Alata
BP 2 - 60550 Verneuil-en-Halatte

Tél. : +33 (0)3 44 55 66 77 - Fax : +33 (0)3 44 55 66 99

E-mail : ineris@ineris.fr - **Internet** : <http://www.ineris.fr>