

André Choulika*

NOTRE FUTUR EST BIOTECHNOLOGIQUE

Début 1900, Karl Ereky, un ingénieur hongrois, se donne pour mission de mettre fin à la famine dans le monde. Son idée : appliquer les sciences naturelles et les nouvelles technologies à l'agriculture. Il imagine alors le terme « biotechnologie » pour décrire l'interaction de la biologie et de la technologie humaine. Il fut le visionnaire d'une nouvelle ère de la technologie basée sur l'utilisation de la biologie pour transformer un matériel vivant brut en produits utiles à la société.

Un siècle plus tard, des centaines de centres de recherche et d'entreprises à travers le monde ont fait de la biotechnologie leur domaine d'excellence. L'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) définit la biotechnologie comme « l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et services. »

Ce terme n'a vu le jour qu'au début du XX^e siècle, pourtant l'homme a toujours fait de la biotechnologie. Utiliser la levure et ses capacités de fermentation pour faire du pain ou de la bière, fabriquer du vin à travers le processus de vinification incluant lui aussi la fermentation, confectionner des fromages, ou encore utiliser diverses matières organiques pour obtenir du compost ; toutes ces techniques courantes et anciennes répondent à la définition des biotechnologies. Aujourd'hui on associe souvent la biotechnologie à de la génétique inversée, c'est-à-dire à l'action d'insérer un caractère particulier dans un génome, mais ces exemples montrent que la biotechnologie recouvre bien d'autres applications. On peut même parler de biotechnologies au pluriel tant les domaines couverts sont larges.

Si la biotechnologie fait partie de notre histoire et de notre patrimoine, cette science est toujours considérée comme relativement neuve. On parle d'une ère de la biotechnologie moderne, lors de laquelle un tournant a été

* André Choulika, directeur général de Collectis, est président de France Biotech.

pris en 1977 lorsque, pour la première fois, un gène humain est utilisé pour fabriquer une protéine humaine dans une bactérie (Genentech). Vient ensuite l'épopée de la biologie moléculaire au début des années 80. En 1989, le projet *Génome Humain* voit le jour. Il prend fin en 2000 avec le premier séquençage du génome humain et annonce l'émergence d'un nouveau domaine. Avec cette réussite, un gigantesque barrage a été levé. Séquencer un génome est devenue chose aisée. Au-delà de la prouesse technique, un fait marquant a changé la donne. On avait prédit que le séquençage complet du génome s'effectuerait sur une période de quinze ans, et pour une fois dans l'histoire de la recherche, il y a eu une avance considérable sur la prédiction. Grâce aux nouvelles technologies employées, et notamment la robotique, les résultats ont pu être obtenus en un temps défiant toutes les prévisions. Une nouvelle façon d'appréhender la biotechnologie a alors vu le jour. Les perspectives ouvertes par le séquençage des génomes donnent, à travers la génomique et les disciplines connexes, un nouveau sens aux biotechnologies. Il faut maintenant passer à une phase de productivité où les défis sont encore nombreux à relever. On a déchiffré l'information, il faut maintenant en comprendre le sens et le fonctionnement.

Une façon de mieux comprendre le développement et l'impact des biotechnologies sur notre ère serait de les comparer au développement de la chimie au cours des XIX^e et XX^e siècles. Au moment où la chimie est devenue une science à part entière, elle a rapidement trouvé des applications dans des domaines aussi variés que la pharmacie, les plastiques et l'agroalimentaire. La chimie a, elle aussi, connu ses défis et ses enjeux, et est présente aujourd'hui dans presque tous les domaines de la vie, de la cuisine à la santé en passant par la photographie et l'agriculture et encore bien d'autres applications.

Aujourd'hui, les biotechnologies n'en sont qu'à leurs débuts. Résultant d'un croisement entre différentes disciplines modernes, l'évolution des biotechnologies dépend ainsi des avancées dans chacune de ces disciplines. Le cœur même de sa structure, la science des vivants, connaît chaque jour de nouvelles avancées et relève constamment de nouveaux défis. Jamais la biologie n'a réuni autant d'informations sur les cellules, leurs enzymes, leurs protéines, la communication entre elles, sans parler des données essentielles apportées par le séquençage du génome. Et pourtant, le fonctionnement des organismes vivants, même les plus simples, reste un des grands mystères de la science. Les défis sont encore nombreux à relever, mais les attentes n'en sont que plus grandes.

Savoir bénéficiaire des nouvelles technologies

Le défi technique de tout premier ordre qui s'est imposé face au

développement de cette science de laboratoire fut de s'approprier la robotique et l'informatique. En ouvrant à la biologie la possibilité de passer à de l'expérimentation répétée en grand nombre, c'est elle qui a pu permettre la génération rapide d'une masse considérable de résultats expérimentaux et de déjouer les pièges des approches classiques de la recherche. Les avancées spectaculaires en matière de robotique de laboratoire et d'informatique ont offert aux biologistes de nombreux avantages. Ainsi, les biotechnologies bénéficient d'un gain de temps considérable grâce à la capacité de lancer des expérimentations à haut débit et, en conséquence, de résoudre des problèmes qu'un chercheur seul ne peut appréhender. L'efficacité de ces procédés en devient alors améliorée et permet de s'attaquer à un certain nombre de problèmes extrêmement complexes grâce à la répétition d'expériences tout en offrant une solution beaucoup plus robuste en supprimant l'aléa de la manipulation humaine.

La découverte de l'ADN, le séquençage des génomes et l'avènement de la biologie moléculaire ont considérablement monopolisé les efforts des chercheurs au cours de trois dernières décennies, mais bien d'autres défis restent encore à relever. L'exemple le plus frappant reste l'étude du métabolisme. Le métabolisme correspond à l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans la cellule ou l'organisme vivant. On comprend donc son importance dans le domaine des sciences de la vie, et par conséquent dans la biotechnologie. Des avancées régulières dans ce secteur permettent de mieux comprendre le fonctionnement du métabolisme des organismes, mais le chemin est encore long, même si les différentes pièces du puzzle commencent petit à petit à s'assembler.

En parallèle, on continue de mener des études en biologie du développement, c'est-à-dire des mécanismes moléculaires qui orchestrent le développement des cellules d'un organisme, et le déterminisme cellulaire. Le but étant de comprendre les mécanismes internes les plus complexes et les plus mystérieux qui gèrent le développement des cellules et amènent une cellule indifférenciée à devenir un tissu de cellules à l'organisation différenciée et complexe. Quel mécanisme amène une cellule souche à devenir une cellule du cœur, du foie, ou de la peau ? Qu'est ce qui décide du déterminisme cellulaire ? On commence à mieux comprendre ces mécanismes, et une fois les réponses à ces questions apportées, la biologie en général, et la biotechnologie en particulier, connaîtront des avancées spectaculaires. On pourrait alors partir d'une cellule différenciée pour revenir à une cellule souche et obtenir une cellule de n'importe quel tissu ou organe. Les perspectives sont infinies. On étudie déjà, par exemple, la création d'un fermenteur de globule rouge. L'idée serait de fabriquer des globules rouges en partant de cellules souches induites et ainsi mettre à

disposition du sang artificiel qui permettrait de compléter les ressources actuelles, aujourd'hui insuffisantes.

A côté de cela, l'expertise en matière d'ingénierie des protéines ouvre des possibilités considérables pour leur faire adopter de nouvelles propriétés ou de nouvelles fonctions. Les protéines structurent les cellules, assurent leur métabolisme et permettent la transmission d'information. Leur importance est donc capitale, et en comprendre le fonctionnement est la première étape vers l'ingénierie. Les connaissances actuelles en matière de protéines permettent déjà de nombreuses avancées et applications. Nous sommes aujourd'hui capables de fabriquer des protéines qui n'existent pas de manière naturelle et qui peuvent opérer diverses fonctions. Par exemple, des protéines ayant la faculté d'activer l'ADN peuvent être réassemblées et transformées pour couper l'ADN à des sites bien spécifiques. Certaines recherches se concentrent sur des enzymes capables de digérer certains composés de la canne à sucre, comme la lignine ou la cellulose. On voit aussi de nombreuses opportunités se mettre en place pour l'industrie plastique, qui se doit de trouver une alternative aux matières premières qu'elle utilise actuellement ; les polymères issus de la biomasse du monde végétal représentent alors une source pleine d'intérêt, et notamment renouvelable.

Résoudre des problèmes biologiques complexes

Mais ce qui va essentiellement définir la biotechnologie du XXI^e siècle est la biologie synthétique. Savoir synthétiser de nouveaux génomes va révolutionner un grand nombre de choses. Un premier pas a été franchi en 2010 avec la création du premier organisme contenant un génome intégralement fabriqué par l'homme (souche de *Mycoplasma capricolum*). On travaille aujourd'hui à la fabrication de soie synthétique, ou encore de plastique synthétique. Il nous est maintenant facile d'« écrire » de nouvelles phases d'ADN, mais rien ne peut assurer que ces « écritures » seront exprimées. Elles seront lues par la cellule mais rien ne permet de dire si elles seront comprises par la cellule. Le défi étant de pouvoir engendrer un organisme viable. C'est un des plus grands défis de la biotechnologie, apportant la vision d'une ère où il serait possible de concevoir et construire de véritables systèmes biologiques et résoudre ainsi des problèmes complexes.

L'idée n'étant cependant pas d'arriver à un niveau de connaissance parfaite des êtres vivants, un objectif qui restera de toutes façons inatteignable et, certainement, non souhaitable. Il est en effet beaucoup plus intéressant et enrichissant de décoder les mystères et les « hasards » de la vie, comme les facteurs environnementaux, et d'essayer de déchiffrer ce qui n'est pas codé dans l'ADN. Cela correspond à l'épigénétique, c'est à dire

l'ensemble des modifications de l'ADN sans que sa séquence n'en soit modifiée. Chaque cellule d'un même organisme est composée du même patrimoine génétique, alors qu'est-ce qui amène leurs différences ? Les gènes sont, dans chaque cellule, exprimés différemment et nous ne sommes pas toujours capables aujourd'hui de prédire ces expressions ou ces non-expressions. Par exemple on a du mal à estimer et à comprendre la mise en place de la méthylation et de ses effets, c'est à dire comment l'ADN se méthyle (attachement ou substitution d'un groupement méthyle). En effet prévoir la conséquence de la méthylation sur le degré d'expression du gène n'est pas simple. Une faible méthylation va favoriser la transcription mais une forte méthylation, au contraire, va l'inhiber. On cherche ici à décoder les mécanismes les plus complexes des organismes vivants. On cherche à comprendre, et non à maîtriser.

Au delà des défis, les perspectives

Les promesses des biotechnologies sont multiples. La biotechnologie trouve des intérêts dans l'industrie, l'énergie, le médical, l'environnement mais aussi dans l'agroalimentaire. De nouvelles approches, de nouvelles « façons de faire » : les biotechnologies apportent de nombreuses réponses aux divers obstacles spécifiques à chaque domaine. Les biotechnologies sont porteuses de changements conséquents, à plus ou moins grande échelle, et à plus ou moins longue échéance.

Dans l'industrie, les biomatériaux voient le jour et prouvent déjà leur utilité. Le but est d'obtenir de nouveaux matériaux ayant des caractéristiques bien précises récupérées chez d'autres organismes. Cette application industrielle a, en général, pour but d'apporter un caractère avantageux. Sachant par exemple que certaines toiles d'araignée sont proportionnellement beaucoup plus résistantes que l'acier ou le kevlar, tout en étant plus extensibles que le nylon, il n'est pas étonnant que les chercheurs se penchent sur la question pour mettre à jour et utiliser les propriétés de cette soie. Imiter la soie d'araignée permettrait par exemple de fabriquer des câbles, des filins ou des filets de pêche plus résistants ou encore des vêtements pare-balles souples et légers. Mais on pourrait aussi appliquer ces propriétés au domaine médical, fabriquant ainsi des valves cardiaques ou veines artificielles.

D'autres matières organiques peuvent, elles, devenir des sources d'énergie. C'est ce qu'on appelle la biomasse. Les matériaux à base de plantes peuvent en effet fournir des molécules pour les industries de transformation de l'énergie. On parle ici, par exemple, de trouver un substitut au pétrole. Les algues sont en effet considérées comme une source très prometteuse de biocarburant et ce, grâce, en partie, à leur forte croissance qui offre un taux de rendement efficace. On estime

qu'aujourd'hui, seules les algues pourraient, en tant que composant naturel, être capables de répondre à la demande de carburant de façon efficace et sans faire concurrence à un autre besoin. De plus les algues utilisent le processus de photosynthèse ; Elles ont de ce fait besoin de lumière mais aussi d'eau et de CO₂, ce qui en ferait donc un carburant « écologique ».

De manière générale, les biotechnologies sont utilisées dans le but de mettre en avant le meilleur de ce que la nature nous apporte. Il en va de même dans le domaine de la santé. Le déchiffrement du génome humain fut une avancée dans le monde médical, ouvrant de nouvelles perspectives et touchant à de nombreuses applications : mise au point de nouvelles thérapeutiques, découverte de nouvelles familles de médicaments, thérapie génique et cellulaire. Il y a également un impact direct sur les diagnostics et la prévention des maladies. La biotechnologie dans le domaine de la santé touche ainsi à tous les types de pathologie : l'ensemble des maladies génétiques rares, les maladies à déterminisme complexe, à la fois génétique et environnemental (asthme, diabète), ainsi que les pathologies graves les plus fréquentes : cancers, maladies cardiovasculaires et affections neurodégénératives.

Connaître le génome de chacun permettrait de mettre en place une médecine « personnalisée ». Une médecine via laquelle chaque individu serait traité de manière spécifique en fonction de son patrimoine génétique. Une médecine où, à une pathologie donnée, il n'y aura plus un seul médicament pour tous les patients, mais où on pourra sélectionner en fonction de biomarqueurs spécifiques la molécule la mieux appropriée aux caractéristiques du patient. On va aussi voir se développer de nouvelles approches médicales, notamment en médecine régénérative. L'avancée actuelle des recherches sur les cellules souches laisse entrevoir une ère nouvelle de la médecine où les applications seront nombreuses : pouvoir créer des bio-organes complexes et être capable de remédier à des lésions sévères, occasionnées par des accidents cérébraux vasculaires par exemple, ou des lésions de la moelle épinière. On pourrait aussi, toujours grâce aux cellules souches, envisager de traiter des maladies telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

De plus, on maîtrise de mieux en mieux la chirurgie des génomes. Son principe est simple : modifier le patrimoine génétique d'un individu ou d'une espèce pour comprendre, produire ou soigner. La génétique a mis en évidence le lien entre les caractères physiques des espèces et leurs gènes. La chirurgie des génomes permet d'opérer sur ces gènes dans le but de modifier leurs caractères ou de rectifier une erreur. On peut ainsi espérer guérir des maladies génétiques en agissant sur l'ADN et en travaillant directement sur la mutation présente dans le génome et qui est à l'origine de la maladie.

De même, la production de protéines thérapeutiques apporterait des solutions à bien des maladies. Prenons l'exemple de l'hémophilie due à une diminution d'une protéine de la coagulation. Pouvoir produire cette protéine à la place de l'organisme semble alors le remède évident. Cette pratique reste encore limitée mais les perspectives sont encourageantes. Les biotechnologies font clairement partie inhérente de la médecine de demain.

Une évolution utile à la société

En ce qui concerne l'agronomie, les changements dans la façon de concevoir l'agroalimentaire se font déjà ressentir depuis plusieurs années. Bien que les organismes génétiquement modifiés (OGM) ne soient pas encore entièrement acceptés en Europe, ils deviennent une étape indispensable à l'augmentation de la population et la réduction des surfaces arables.

Aujourd'hui, on peut considérer que les biotechnologies sont devenues un outil essentiel pour le développement durable des productions agricoles. Cependant le génie génétique soulève un certain nombre de préoccupations de la part du public qui souvent a peu de connaissances réelles de ce que sont les OGM et s'inquiète des risques potentiels sur la santé ou l'environnement. Mais, de manière générale, il ne faut pas oublier que la part du génie génétique dans les applications des biotechnologies représente une proportion assez faible. Ce que l'on met en place aujourd'hui n'est que la suite logique des choses, c'est une façon de continuer ce que l'homme fait depuis qu'il est sédentarisé, mais de manière maîtrisée et contrôlée. Le clonage des espèces représente « l'acte civilisateur », consistant à sélectionner et cultiver des plantes, gérer la reproduction ou encore faire évoluer les espèces, et ce pour subvenir à ses besoins. Les biotechnologies ont des applications multiples et variées et ne se limitent pas au génie génétique. Il faut ainsi garder à l'esprit que la biotechnologie dans l'agriculture peut apporter une importante contribution pour résoudre le problème urgent de manque de nourriture, pour protéger l'environnement mais aussi pour réduire la pauvreté dans les pays en voie de développement, même si son impact réel ne peut être prévu.

La réponse aux questions environnementales actuelles pourrait ainsi venir des biotechnologies. En effet, elles nous apportent de nouveaux moyens pour protéger et améliorer l'environnement, grâce à des méthodes biologiques pour traiter la pollution de l'air, des sols et de l'eau ainsi que pour le traitement des déchets pollués. De plus, des produits et procédés industriels plus propres voient le jour grâce aux nouveaux biotechnologiques. De plus, la biotechnologie représente une source renouvelable, éco-durable, répliquable et biodégradable. Et dans une époque où l'on cherche à tout prix à faire dans le durable, les

biotechnologies représentent un espoir considérable.

Le grand intérêt des biotechnologies réside dans le fait qu'elles nécessitent l'exploitation de l'intelligence, et non d'une matière première. Les enjeux écologique et économique sont alors en première ligne. Cela implique aussi un possible changement au niveau de l'économie mondiale, les biotechnologies pourraient en effet changer la donne. Ce ne seront plus les pays producteurs de matières premières essentielles qui dicteront les règles mais ceux qui savent intelligemment tirer parti du vivant et de leurs compétences. Avant tout, un changement des mentalités et une volonté d'évolution sont nécessaires. Une fois tous ses défis relevés, les biotechnologies montreront leur vrai potentiel et l'impact qu'elles peuvent avoir. L'enjeu que les biotechnologies représentent est tel qu'il est immesurable.