Note à l'attention des délégués de la Convention sur la diversité biologique

La biologie synthétique et la biosynthèse assistée par intelligence artificielle (IA) — quelles conséquences pour la biodiversité et les moyens de subsistance des agriculteurs ?

Construction des capacités internationales pour l'évaluation et la gouvernance de la biologie synthétique

Note à l'attention des délégués de la Convention sur la diversité biologique : La biologie synthétique et la biosynthèse assistée par intelligence artificielle (IA) — quelles conséquences pour la biodiversité et les moyens de subsistance des agriculteurs ?

2018

A propos du Centre africain pour la biodiversité (ACB, African Centre for Biodiversity) : Le Centre Africain pour la Biodiversité (ACB) s'engage à démanteler des inégalités dans les systèmes alimentaires et agricoles en Afrique, à notre conviction du droit des peuples à jouir d'une alimentation saine et culturellement adaptée, produite grâce à des méthodes écologiques et durables, ainsi qu'au droit des peuples à définir leurs propres systèmes alimentaires et agricoles. (Veuillez noter : Le 7 avril 2015, le Centre africain pour la biosécurité a officiellement été rebaptisé pour devenir le Centre africain pour la biodiversité (http://acbio.org.za/en). Ce changement a été convenu après consultation au sein de l'ACB pour refléter la façon dont la portée de notre travail a évolué ces dernières années. Nous préserverons notre ancien nom d'African Centre for Biosafety pour toute publication antérieure à cette date ; ces publications doivent être référencées en tant que telles.)

A propos du Groupe ETC : Le Groupe ETC (www.etcgroup.org) travaille pour aborder les problèmes socio-économiques et écologiques liés aux nouvelles technologies qui pourraient avoir un impact sur les populations les plus marginalisées au monde. Il opère au niveau politique mondial et travaille en étroite collaboration avec des organisations de la société civile (OSC) et avec les mouvements sociaux, en particulier en Afrique, en Asie et en Amérique Latine. Le Groupe ETC est basé à Val David, au Canada et à Davao, aux Philippines, avec des bureaux à México et à Guelph, au Canada.

A propos du Réseau Tiers-Monde, TWN, Third World Network : Third World Network (www.twn.my) est un réseau international indépendant à but non-lucratif qui rassemble des organisations et des individus impliqués dans des enjeux relatifs au développement durable, aux Pays du Sud et aux relations Nord-Sud. TWN vise à approfondir la compréhension de dilemmes liés au développement ainsi que des défis auxquels font face les pays en voie de développement afin de contribuer à des changements en matière de politiques publiques pour un développement juste, équitable et écologiquement durable. Le Secrétariat international de TWN est basé à Penang, en Malaisie avec des bureaux à Kuala-Lumpur, en Malaisie et à Genève, en Suisse. Nos chercheurs sont basés à Beijing, Delhi, Jakarta, Manille et New York. Le Secrétariat régional d'Amérique Latine est quant à lui situé à Montevideo, en Uruguay et le Secrétariat régional africain se trouve à Accra, au Ghana.

Ce document a été élaboré dans le cadre du projet BICSBAG de **Construction internationale de capacités pour l'évaluation et la gouvernance de la biologie synthétique** (en anglais Building International Capacity on Synthetic Biology Assessment and Governance). Les partenaires du BICSBAG tiennent à remercier Swedbio du Centre de résilience de Stockholm pour son soutien financier et Frontier Co-op Foundation et CS Fund pour l'élaboration de ces documents.

Pour de plus amples informations, consulter www.synbiogovernance.org

Maquette : Cheri Johnson

Traduction en français : Amandine Semat

Construction des capacités internationales pour l'évaluation et la gouvernance de la biologie synthétique

Note à l'attention des délégués de la Convention sur la diversité biologique : La biologie synthétique et la biosynthèse assistée par intelligence artificielle (IA)— quelles conséquences pour la biodiversité et les moyens de subsistance des agriculteurs ?

Il y a maintenant près de 10 ans que la Convention sur la diversité biologique (CDB) a commencé à suivre l'évolution de la biologie synthétique. A l'époque, d'éminents scientifiques voués à la biologie synthétique se targuaient de ce que tous les composants produits par des plantes pouvaient être synthétisés dans les cuves à microbes du génie génétique. Ce qui était théoriquement vrai il y a une dizaine d'années est en train de devenir une réalité : le champ de la biologie synthétique a gagné en importance car les capacités en intelligence artificielle et en automatisation sont en train de rapidement converger. Les répercussions de ces développements sur la conservation et l'utilisation durable de la biodiversité sont extrêmement graves.

Face à la croissance exponentielle du nombre d'organismes et de composants issus de la biologie synthétique, il est aujourd'hui urgent que les gouvernements saisissent au mieux les enjeux de l'industrie émergente de la « biosynthèse » et qu'ils s'attaquent aux bouleversements que pourraient vivre des millions d'agriculteurs et de cueilleurs traditionnels, ainsi que la biodiversité dont ils prennent soin.

Le rapport de la réunion de 2017 du Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique de la CDB a noté cette récente accélération du développement de la biologie de synthèse [paragraphe 14] et souligné la capacité technologique croissante à produire de nouveaux organismes modifiés [1]. Le GSET a constaté que « les approches telles que l'apprentissage automatique, l'intelligence artificielle, la robotique et celles ayant trait au « big data » […] devraient permettre le prototypage rapide et l'expérimentation d'organismes hautement novateurs » [paragraphe 15]. Le GSET a également signalé que « la combinaison de nouveaux outils de la biotechnologie et de l'automatisation permet une production plus rapide d'organismes modifiés » [paragraphe 15]. Le groupe a identifié les menaces qu'une telle prolifération de nouveaux organismes pourrait entraîner, y compris en matière de détection, d'identification et de surveillance, et noté que dans certains pays, les lacunes en infrastructures et en matière de capacités techniques pourraient aggraver ces problèmes [paragraphes 32-37].

La présente note vise à fournir aux délégués de la CDB de plus amples informations sur l'état de la recherche, du développement et de la commercialisation de produits issus de la biologie synthétique afin d'éclairer leurs discussions et d'envisager des actions potentielles.

Points essentiels concernant les produits issus de la biologie synthétique

> Les dommages socioéconomiques potentiels doivent être pris en compte

L'une des priorités de la CDB devrait être de faire face aux dommages sociaux, économiques et indirects potentiels sur la biodiversité que pourrait entraîner le remplacement des produits naturels par ceux de la biologie de synthèse. Dans son rapport récent, le GSET a souligné « l'importance de traiter les impacts socio-économiques potentiels de la commercialisation de produits issus de la biologie synthétique remplaçant les produits naturels » [paragraphe 57], ainsi que « la nécessité de prendre en compte les impacts socioéconomiques, les perspectives, les droits et les terres des peuples autochtones et des communautés locales lorsque l'on envisage de disséminer des organismes issus des techniques de la biologie synthétique sur les terres et territoires de ces peuples autochtones et des communautés locales » [paragraphe 53].

> Il faut assurer la sécurité, la traçabilité, le retrait/rappel et la responsabilité

Certaines entités publiques et privées accélèrent le rythme de conception d'organismes modifiés et proposent de commercialiser des ingrédients issus de la biologie synthétique. Elles doivent donc garantir les moyens d'évaluer la sécurité de leurs produits, leur traçabilité quant à l'intégrité sur le marché ainsi que la possibilité de les retirer/rappeler et de remédier aux problèmes qu'ils pourraient occasionner si cela s'avérait nécessaire. Les produits de la biologie synthétique diffèrent de ceux produits par synthèse chimique et devraient donc être étiquetés, réglementés et contrôlés avec énormément de précautions.

Pour ce faire, le GSET suggère que ceux qui commercialisent des « produits et organismes issus de la biologie synthétique (…) soient chargés de fournir des outils validés, des informations pertinentes sur le séquençage et des matériaux de référence, de manière accessible, pour faciliter la détection, l'identification et la surveillance de tels organismes et produits » [paragraphe 38].

> Ces organismes ne doivent pas être présentés comme « naturels »

Les produits issus de la biologie synthétique ne doivent pas non plus être dissimulés sous des arguments commerciaux trompeurs : même si les technologies impliquées peuvent « détourner » certains processus naturels de production, les produits de la biologie synthétique ne sont en aucun cas produits naturellement et rien ne justifie qu'ils soient mentionnés comme tels ; ces affirmations ne font qu'induire les autorités gouvernementales et les consommateurs en erreur. L'Organe subsidiaire chargé de fournir les avis scientifiques, techniques et technologiques (OSASTT) de la CDB devrait explicitement rejeter le label « naturel » dans le cas des produits issus de la biologie synthétique.

INTRODUCTION. Qu'est ce que la biologie de synthèse et la biosynthèse ?

Il y a plus de dix ans, la société civile qualifiait la biologie de synthèse d'« ingénierie génétique des stéroïdes » pour signaler l'augmentation récente, dramatique, des capacités de la technologie à effectuer des manipulations biologiques[2]. La biologie synthétique a associé l'ingénierie, la bioinformatique et les sciences du vivant pour manipuler les systèmes biologiques existants et même construire — de novo — des parties, des outils et des systèmes biologiques ; elle reflète une tentative d'appliquer à la biologie des approches d'ingénierie prédictive. La biologie synthétique est de plus en plus utilisée pour la construction ciblée de « voies métaboliques » que l'on intègre dans des microorganismes qui se nourrissent ensuite de sources de carbone. Le processus métabolique produit ainsi une substance à haute valeur ajoutée, un dérivé transformant les cellules individuelles en « usines vivantes »[3], que l'on peut « optimiser » à volonté, selon le produit fini recherché. Le fait d'associer l'ingénierie biologique, les technologies d'automatisation, la robotique, l'exploration de données et l'intelligence artificielle entraîne une croissance exponentielle de la capacité technologique à manipuler les organismes existant et à en concevoir de nouveaux.

L'exploitation commerciale de microbes n'est pas, en soi, une nouveauté ; les processus de fermentation à échelle commerciale pour produire du yaourt ou de la bière en sont des exemples courants, et nous avons tous entendu parler de la levure de boulanger nourrie de sucre pour sécréter du dioxyde de carbone et de l'alcool — des déchets produits par le métabolisme. Cependant, lorsqu'une voie métabolique artificielle (construite à partir d'ADN de synthèse) est intégrée dans une cellule, le processus de fermentation peut être altéré tant au niveau des matières premières qu'au niveau du produit dérivé.

Le terme biosynthèse met l'accent sur les produits dérivés : les carburants, les produits pharmaceutiques, les parfums, les aliments ou ingrédients alimentaires ont tous été *biosynthétisés* via des techniques de la biologie synthétique ; on nous annonce régulièrement l'apparition de nouveaux produits issus de la biosynthèse. En Chine, un groupe de scientifiques a récemment fait état de ses efforts pour produire de la breviscapine — un médicament destiné à traiter des maladies cardiaques, que l'on extrait traditionnellement de ressources botaniques — en intégrant de nouvelles voies métaboliques modifiées dans des levures se nourrissant de glucose[4] ; Isobionics, une firme du Royaume-Uni, fournit quant à elle du sucre à des bactéries *E. coli* pour produire un parfum de patchouli[5]. Des groupes de recherche et des *start-up* du monde entier ont remanié des microorganismes pour biosynthétiser toute une série de substances à haute valeur ajoutée telles que le squalène (que l'on obtenait auparavant à partir d'olives et de foies de requins), des carburants destinés à l'aviation, de l'huile de santal, et même de la soie d'araignée, pour n'en citer que quelques-uns.

Certaines des plus grandes firmes internationales — dont le commerce dépend traditionnellement de la biodiversité, tant végétale qu'animale — souhaitent vivement s'associer avec ces *start-up* de la biologie synthétique, séduites par la possibilité de se procurer des matières premières et des produits moins onéreux, plus uniformes, stables et accessibles. Comme on peut le lire sur les textes publicitaires d'une entreprise de biologie synthétique, ces technologies promettent de résoudre « les problèmes de chaîne d'approvisionnement en produits naturels », comme le « manque de praticité ou d'opportunités » ; elles permettent « d'optimiser et de personnaliser les produits[6] » — pour, par exemple, éliminer les allergènes. La fabrication par biologie synthétique devrait toucher pratiquement tous les secteurs de l'industrie, et affecter les petits producteurs et les travailleurs, déjà vulnérables. (Voir Annexes).

Tableau 1. Secteurs actifs en R&D en biologie synthétique. Quelques exemples de produits issus de la biosynthèse

Produits phramaceutiques	Mode	Arômes et parfums	Edulcorants	Cosmétiques	Agroalimentaire	Carbu Rants
Artémisinine* (médicament contre le paludisme), Taxol (médicament contre le cancer), Cannabinoïdes (analgésiques)	Soie*, Pigments pour le cuir, PDO*	Vanille/ Vanilline*, Vétiver, Patchouli*, Huile de rose*, Nootkatone* (pamplemousse)	*Monk Fruit*, Stévia	Beurre de karité*, Resvératrol*, Squalène*, PDO*	Viande, farine de poisson*, Lait (produits laitiers), Traitements pour les semences*, Engrais*	Biodiesel* Isobutanol*

* Produits commercialisés

Pour de plus amples informations sur les ingrédients biosynthétisés destinés à être incorporés dans d'autres produits, consulter la base de données de Synbiowatch des ingrédients OGM de deuxième génération, http://database.synbiowatch.org/

« On aimerait tous imaginer un monde où l'on pourrait adapter la biologie pour fabriquer n'importe quel produit recyclable, rapidement et à la demande », Michael Jewett, chercheur en biologie synthétique, Université Northwestern, Illinois, Etats-Unis. Jewett est le principal chercheur de la Clostridia Foundry for Biosystems Design (cBioFAB). Cité dans *Nature*[7].

Aux tous débuts — très agités — de l'ingénierie des voies métaboliques de la biosynthèse à base de fermentation, les entreprises se sont attachées à la production de biocarburants et de bioplastiques, mais elles ont rencontré des difficultés pour atteindre une production techniquement sûre et rentable. Même les colossales cuves de fermentation — d'une capacité de 200 000 litres — n'ont pas pu rivaliser avec les raffineries de pétrole en termes de volume et de coûts. « La production peut être instable et difficile à contrôler dans une cuve de la taille d'un bus », explique Mark Bünger, analyste marketing[8]. La plupart des entreprises de biologie synthétique qui ont attiré les investissements de départ et les subventions philanthropiques avec la promesse de créer une alternative « verte » aux carburants fossiles ont dû adopter un nouveau modèle commercial ou fait faillite. Solazyme, LS9, INEOS Bio, Joule Unlimited et Amyris Inc. sont quelques-unes des *start-up* ayant connu un grand succès par le passé mais qui ont échoué à s'imposer sur le marché des biocarburants. Comme l'a expliqué un cadre, « Mises à l'épreuve par le pétrole bon marché, la lassitude des investisseurs et les obstacles techniques, de nombreuses entreprises de biocarburants se sont tournées vers la production de produits chimiques par fermentation. Nous recherchions des produits moins chers, moins volumineux et dont la valeur était plus élevée[9]… ».

Le fait de cibler ce type de produits a permis à la biotechnologie de faire son entrée dans le monde des arômes, des parfums et des ingrédients cosmétiques — un mouvement qui met en péril les moyens de subsistance des petits agriculteurs du monde entier (Certains de ces produits sont énumérés dans le Tableau 2). L'industrie des arômes et des parfums, pour ne prendre que cet exemple, utilise actuellement 200 à 250 plantes qui poussent sur toute la planète, et dont la grande majorité — environ 95 % — est cultivée et récoltée par les petits paysans et travailleurs agricoles, principalement dans les pays du Sud[10]. Environ 20 millions de personnes, y compris ces petits agriculteurs, travailleurs agricoles ou autres travailleurs qui prennent part à la chaîne d'approvisionnement dépendent de ces plantes dont on extrait les arômes et les parfums naturels[11]. Certains groupes de l'industrie reconnaissent que ces ressources

botaniques sont « très importantes en termes de retombées socioéconomiques pour les populations rurales, et peuvent être fort bénéfiques pour l'environnement dans les systèmes agricoles[12] ». Les huiles essentielles extraites de plantes, par exemple, « sont en général classées dans la catégorie de « cultures mineures » [mais] pour les communautés impliquées dans leur production, elles sont capitales tant socioéconomiquement qu'au niveau environnemental ; elles représentent souvent la principale source de revenus de la famille dans leurs exploitations mixtes et aident à l'amélioration des indicateurs sociaux — en particulier la santé et l'éducation[13] ». Si même une petite partie de ces arômes et parfums d'origine botanique était remplacée par les succédanés de la biologie synthétique, les impacts sur les moyens de subsistance de la région pourraient être dramatiques.

L'automatisation et l'intelligence artificielle accélèrent la biosynthèse

L'évolution de la biosynthèse — en particulier le nombre et la diversité d'organismes modifiés — a pris énormément d'ampleur car les entreprises publiques et privées, principalement aux Etats-Unis, ont réussi à considérablement réduire les coûts et délais de conception et de production de ce type d'organismes. Elles y sont parvenues en associant de nouvelles techniques d'ingénierie génétique telles que les techniques CRISPR (dans le cas de l'édition génomique) ou encore les interférences (CRISPRi, pour orienter l'expression d'un gène[14]) à l'exploration de données, à l'automatisation, la robotique et à l'intelligence artificielle (apprentissage automatique ou *machine learning*).

Le programme « Living Foundries » (fonderies vivantes) du gouvernement américain — exécuté par la DARPA (Agence de Projets de Recherche Avancée) du ministère de la Défense — affirme avoir réussi, entre 2012 et 2014, à multiplier par 7,5 son accélération et à réduire par quatre les coûts du « cycle de conception-construction-expérimentation » pour créer de nouvelles « souches de production » d'organismes — c'est-à-dire des organismes manipulés génétiquement et capables de réaliser les processus de biosynthèse recherchés par l'industrie[15]. L' *Agile BioFoundry* du ministère américain de l'Energie — un consortium regroupant neuf laboratoires du gouvernement — vise à concevoir, à construire et à analyser plus de 75 000 organismes d'ici 2020[16]. Le Royaume-Uni, Singapour, la Chine et le Danemark sont également en train de se doter de biofonderies[17].

La firme Ginkgo Bioworks, dont le siège social est situé à Boston, a récemment obtenu un financement pour sa troisième « fonderie à gènes » destinée à concevoir, expérimenter et produire des organismes modifiés à l'échelle industrielle[18]. Ginkgo affirme que son nouveau logiciel d'automatisation pourra précipiter l'exécution des produits et doubler le rendement mensuel actuel de sa fonderie à gènes[19]. Afin de produire tous ces nouveaux organismes, Ginkgo a obtenu un milliard de paires de bases d'ADN synthétique de Twist Bioscience, une entreprise privée de San Francisco — il s'agit du « plus gros contrat d'approvisionnement de l'industrie (en volume) », équivalant à peu près au tiers de la production globale d'ADN synthétique, aux dires des deux sociétés[20]. La nouvelle fonderie à gènes accueillera également une nouvelle alliance stratégique de 100 millions de dollars avec Bayer pour la conception et la production de microbes capables de fixer l'azote destinés à l'agriculture[21].

« Si vous en êtes encore à utiliser vos mains, vous ne faites plus de science ». Max Hodak, cofondateur de Transcriptic, fabricant de logiciels d'automatisation et partenaire de Ginkgo Bioworks ; Hodak décrit l'avenir proche de la biologie synthétique à l'ère de la robotique et de l'automatisation[22].

La firme californienne Zymergen est l'un des concurrents de Ginkgo Bioworks. Elle utilise l'automatisation et le *machine learning*, l'apprentissage automatique (c'est-à-dire l'intelligence artificielle) pour « optimiser » les

microbes qui ont déjà été conçus par voie de biosynthèse. D'autres entreprises envoient leurs microbes industriels à Zymergen dans l'espoir que les systèmes automatisés de la firme puissent en créer une version plus productive[23]. Zymergen commence par programmer des algorithmes qui génèrent 1 000 changements possibles du matériel génétique des microbes pour améliorer leur efficacité, et « c'est à ce moment-là que les robots prennent le relais ; ils injectent les fragments d'ADN repérés dans les échantillons, testent leurs propriétés, collectent des données pour chaque nouvelle combinaison et réinjectent ces informations dans la base de données[24] ». Le processus réalisé par Zymergen est un processus parallèle, puisqu'on peut tester plus d'un microbe, voire même plus d'une espèce de microbes à la fois, et itératif — une version d'un microbe en cours d'optimisation peut être testée et analysée, et les résultats de ces analyses contribuent à l'itération suivante et ainsi de suite). Pour le moment, Zymergen gagne de l'argent en facturant à ses clients des frais d'abonnement et en prenant un pourcentage sur les marges bénéficiaires obtenues grâce aux nouveaux microbes optimisés[25]. (Notons que l'entreprise ne divulgue ni ses revenus ni le nom de ses clients). Dans le futur, la firme entend s'attacher à la conception et à la construction de ses propres organismes, rentables[26]. A cette fin, elle a récemment acquis Radiant Genomics, qui détient « l'un des plus grands catalogues de diversité génétique au monde, totalement organisé et immédiatement accessible[27] ».

Le rôle du « big data »

Sous tous ces développements récents de la biologie de synthèse se cache une quantité vertigineuse de données biologiques. GenBank est un référentiel qui contient des informations sur les séquences génomiques de plus de 400 000 espèces de plantes, d'animaux et de microorganismes. Mises à part les données génomiques, Pathguide (pathguide.ogr) fournit une liste de 702 ressources (des bases de données pour la plupart) ayant trait aux voies biologiques et aux interactions moléculaires. Au début de l'année 2018, la collection de bases de données de biologie moléculaire existant sur le net a identifié 1 737 bases de données englobant 15 catégories et 41 sous-catégories[28]. Aucun cerveau humain ne pourrait commencer à analyser une telle quantité de données dispersées et disparates, de sorte que l'exploration de données doive nécessairement être automatisée.

SyBiOntKB est une base de connaissances récemment créée, et entièrement dédiée à la conception d'organismes synthétiques ; les données biologiques de différentes bases de données, présentes sous différents formats, ont d'abord été intégrées dans un cadre unifié dans un « magasin de données » consultable en ligne pour permettre la recherche de parties et d'outils génétiques pouvant être utiles à la création d'un organisme synthétique[29]. Les développeurs de SyBiOntKB espèrent que leur approche « servira à accélérer la conception d'organismes issus de la biologie synthétique et à faciliter à terme l'automatisation de l'ingénierie biologique des cycles de vie[30] ». Garuda (*Genetic Automation : Recommendation Unit and Data Analyzer*) est un autre outil spécifique à la biologie synthétique et développé à l'Université de Boston grâce à un financement du programme de fonderies vivantes (*Living Foundries*) de la DARPA[31]. Ses collections d'exploration de données, d'analyse de patrons et d'algorithmes d'apprentissage automatique permettent de révéler les informations qui ne sont pas explicitement stockées par les utilisateurs et de conduire à des « recommandations significatives » pour la conception ou le « débogage » d'organismes issus de la biologie synthétique[32].

La biosynthèse des protéines : les start-up parient que les « écologistes » et l'industrie agroalimentaire adopteront une nouvelle chaîne d'approvisionnement alimentaire via « l'agriculture cellulaire »

Actuellement, la recherche-développement en biosynthèse s'attache à la production de composants à haute valeur ajoutée (et moins volumineux) traditionnellement extraits des plantes, comme ceux utilisés pour les produits alimentaires (les arômes par exemple), les cosmétiques et les parfums, ou encore à celle de composants bioactifs destinés aux secteurs pharmaceutique et agroindustriel ; cependant, d'autres produits de la biosynthèse commencent à attirer l'attention et les investissements. Ainsi, plusieurs entreprises au monde s'essaient à la culture en laboratoire d'aliments riches en protéines, en utilisant les techniques de fermentation de la biologie synthétique — parfois appelées « agriculture cellulaire ». Selon elles, le bien-être des animaux, la sécurité alimentaire, la durabilité environnementale et une production « propre » sont les motifs qui portent leur travail. Certaines y voient également de « colossales opportunités commerciales[33] ».

Depuis le début du XX^{ème} siècle, il est possible de trouver sur le marché des succédanés végétaux explicitement voués à remplacer le lait de vache (comme le lait de soja), ainsi que des aliments issus de plantes qui visent à imiter la texture et le goût de la viande ; mais ces nouveaux laits, créés sans produits laitiers (et sans vaches) et les « analogues de viande » sont encore autre chose : il s'agit de produits de la biologie synthétique. La firme Perfect Day Foods, basée dans la Silicon Valley, a par exemple conçu une levure pour fermenter du sucre et obtenir des protéines laitières synthétiques (de la caséine et du lactosérum), à partir desquelles elle fabrique un substitut de lait. Le financement de Perfect Day Foods est soutenu par New Harvest, un institut de recherche à but non-lucratif qui finance une douzaine de ces fameux projets d'agriculture cellulaire, y compris l'élaboration d'œufs et de viande pour hamburgers fabriqués respectivement sans poules ni vaches[34]. D'autres équipes de recherches appartiennent au mouvement *DIYbio* (biologie do-it-yourself ou biologie de garage), comme le projet *Real Vegan Cheese* (https://realvegancheese.org/) dont le financement provient d'Indiegogo.

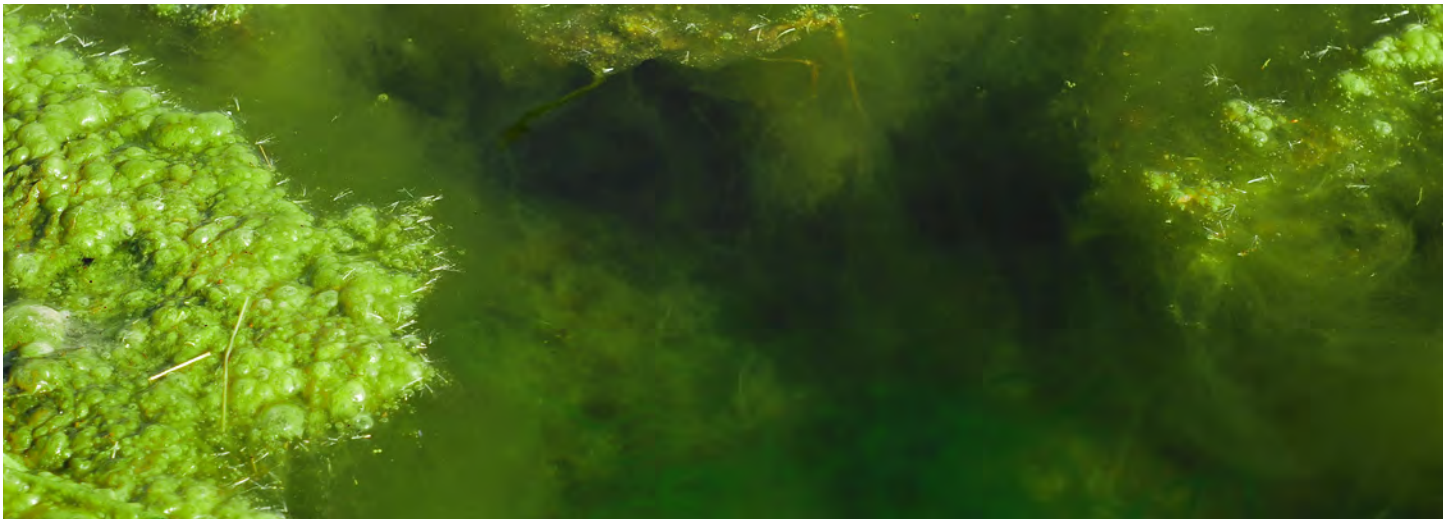
Les *start-up* de l'agriculture cellulaire ont commencé à attirer les investissements des acteurs de la *Big Agriculture*. Le Groupe allemand PHW, l'un des plus gros producteurs européens de volaille, est récemment devenu un partenaire stratégique de SuperMeat, une *start-up* de Tel-Aviv qui souhaite commercialiser du poulet biosynthétisé dans les trois ans à venir[35]. SuperMeat a commencé avec une campagne Indiegogo de collecte de fonds qui lui a permis de recueillir plus de 230 000 dollars de précommandes pour son poulet de laboratoire[36]. Le gouvernement chinois investit dans SuperMeat ainsi que dans deux autres entreprises israéliennes de viande « alternative » — Future Meat Technologies et Meat the Future — dans le cadre d'un accord commercial bilatéral de 300 millions de dollars soutenant ce que l'on appelle une « technologie de pointe respectueuse de l'environnement[37] ». Tyson Foods et Cargill (avec le concours de Bill Gates et de Richard Branson) ont investi dans Memphis Meat, une autre *start-up* de l'agriculture cellulaire de la Silicon Valley. Le responsable de l'investissement en capital-risque de Tyson explique cette décision : « Si des changements de taille ont lieu dans la façon dont les aliments sont développés, et en particulier pour l'approvisionnement en protéines, Tyson Food sera présent[38] ».

En 2016, Cargill et Calysta ont investi dans une entreprise de biosynthèse de la Silicon Valley, NouriTech, qui produit des protéines utilisées comme ingrédients pour le poisson, le bétail et la nourriture pour animaux de compagnie. En 2017, NouriTech a lancé une nouvelle usine de protéines à Memphis, dans le Tennessee, qu'elle prévoit d'ouvrir en 2019 ; NouriTech dispose déjà d'une usine de fermentation dans le nord de l'Angleterre. Son produit, connu sous le nom de FeedKind, est commercialisé comme un substitut durable de farine de poisson et le Royaume-Uni et l'Europe ont approuvé son utilisation dans les systèmes Bio pour l'alimentation animale[39]. La certification Bio serait viable en ce sens que les microorganismes utilisés ne sont pas considérés, à des fins réglementaires, comme des OGM ; mais tout semble indiquer que les microorganismes de Calysta ont subi de lourdes « modifications de leurs souches », même si aucun ADN étranger n'a été introduit dans ces microorganismes[40]. Selon *Envision Intelligence*, le marché mondial de farine et d'huile de poisson atteindra en 2018 les neuf milliards et demi de dollars en 2018[41].

Dire « Non » au statu quo ne signifie pas accepter la biologie synthétique

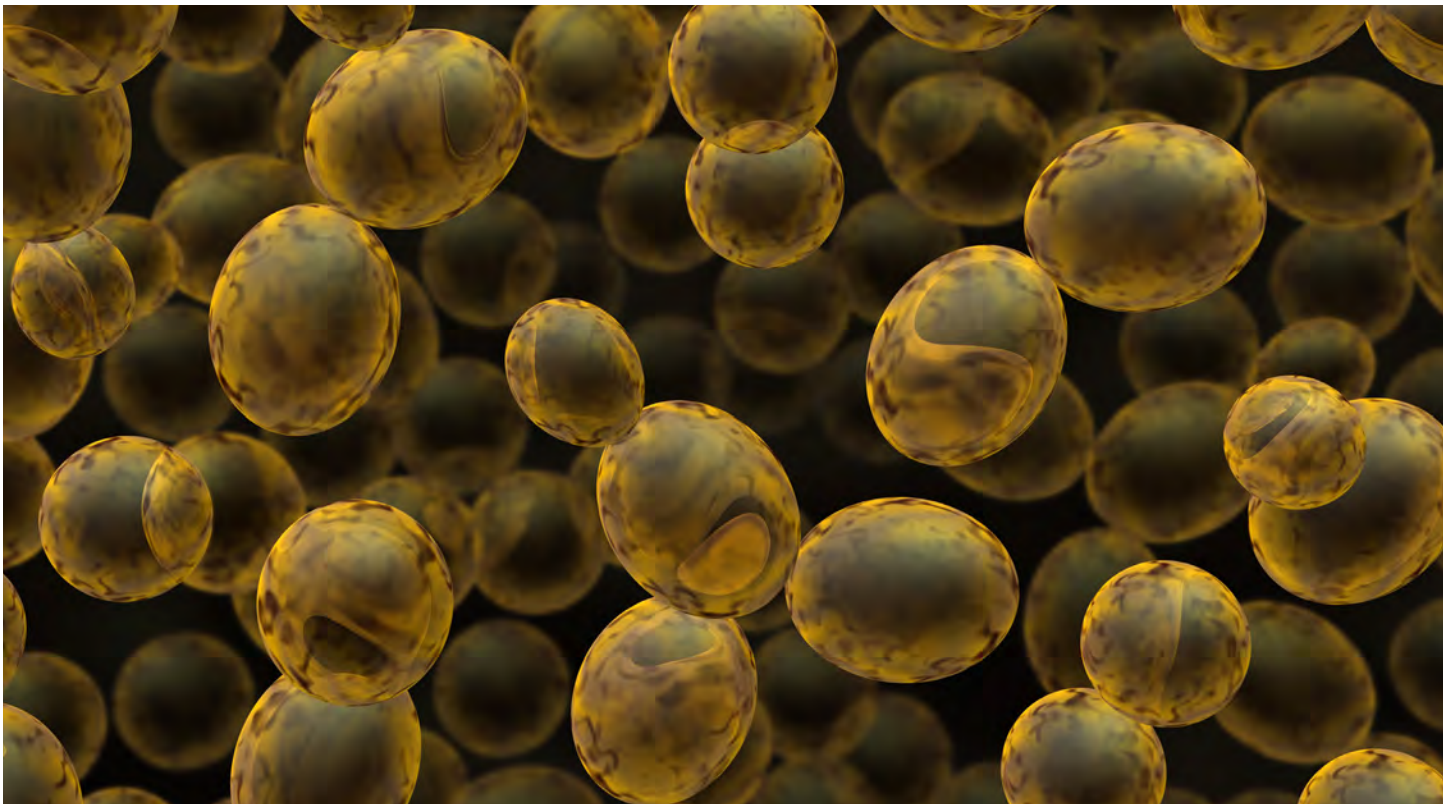
Compte tenu des effets environnementaux et climatiques de l'agriculture industrielle, de l'augmentation de la consommation de viande au niveau mondial et de la prolifération de plastiques dérivés du pétrole, il n'est pas surprenant que la biologie synthétique et la biosynthèse aient attiré l'attention des médias, des investissements privés, le soutien des gouvernements et l'enthousiasme de certains prétendus écologistes. L'idée n'est pas de préserver un statu quo : si la biosynthèse entraîne ne serait-ce qu'une fraction des perturbations prévues sur le marché, les impacts socio-économiques seront monumentaux. Les petits producteurs seront sûrement les plus touchés et les moins à même de résister aux hausses du marché. La simple possibilité qu'une culture puisse être produite dans une cuve industrielle pourrait perturber les chaînes d'approvisionnement et amener les agriculteurs à rejeter certaines opportunités par peur de ne pas trouver d'acheteurs au moment de la récolte.

Lorsqu'en 2013, Amyris Inc. et le géant de la pharmaceutique Sanofi Aventis ont annoncé la production commerciale d'un dérivé d'artémisinine par biologie de synthèse — un composant essentiel des traitements du paludisme, extrait de l'*Artemisia annua*, l'armoise annuelle —, cet évènement a été acclamé comme un « triomphe » de la biologie synthétique, comme un cas d'école démontrant le potentiel d'une *start-up* innovante à créer et distribuer un produit fini de grande valeur, en collaboration avec une gigantesque transnationale. Il a également été présenté comme un élément essentiel permettant de stabiliser les marchés et d'aider les personnes souffrant du paludisme et qui requéraient un traitement[49]. Mais en 2015, la production d'artémisinine dérivée de la biologie synthétique a été stoppée, et vers le milieu de l'année 2016, Sanofi avait revendu ses installations. Les raisons de cet échec — ou du moins, de ce « modeste impact[50] » sur la chaîne d'approvisionnement — font toujours l'objet de débats, mais ce qu'il faut retenir c'est qu'il revient plus cher de produire de l'artémisinine biosynthétique que de cultiver et de récolter de l'armoise, du moins dans les délais impartis aux entreprises : « Si le prix est déjà très bas (…) il n'y a aucune raison de lancer un fermenteur », explique Jay Keasling, inventeur de la technologie[51]. Mais cela fait partie des leçons à tirer de la biologie synthétique : la technologie n'a pas à « travailler » pour être rentable, attirer les médias et les financements, perturber les marchés de produits naturels et/ou encore détourner des financements qui pourraient être destinés à d'autres activités (plus) utiles.



De fausses déclarations quant au caractère « naturel » des produits issus de la biologie synthétique

L'un des attraits pour l'industrie est la perspective que, dans de nombreuses juridictions, les produits issus de la biologie synthétique pourraient être légalement décrits et étiquetés comme « naturels » puisque les fabricants peuvent prétendre que le processus microbiologique de fermentation est en soi un processus « naturel » (indépendamment de la nature on ne peut plus artificielle des organismes utilisés pour leur élaboration)[42]. Tout cela signifie que les ingrédients de la biologie synthétique pourraient être introduits fort discrètement sur les marchés de produits naturels. D'ailleurs, une poignée d'ingrédients biosynthétisés de la biologie synthétique ont déjà obtenu de manière trompeuse « *The Natural Seal* » — une marque de certification « naturelle »[43]. L'utilisation du terme *naturel* est déjà problématique en soi[44], mais le fait que la *syn bio* de pointe le détourne à des fins industrielles ne fera qu'aggraver cette situation. Même les entreprises empreintes des produits habituels de la *Big Ag* — comme Cargill, qui s'est associée avec la firme suisse Evolva pour commercialiser un composant biosynthétique ressemblant à de la stévia — sont prêtes à investir dans la possibilité d'un circuit moins onéreux et plus direct pour préserver les produits agricoles qu'elles commercialisent, et plus encore si ces produits peuvent remplacer directement les autres produits en jouissant du même étiquetage. Elles continueront peut-être à s'approvisionner à la campagne, mais préfèreront le faire auprès de laboratoires si les prix leur semblent plus avantageux — selon elles dans une optique d'uniformité et de stabilité de la chaîne d'approvisionnement. Dans le cas de certains produits tels que les arômes et ingrédients cosmétiques, les produits biosynthétisés ne sont pas seulement positionnés sur le marché pour rivaliser avec leurs équivalents naturels, dérivés de plantes : ils auront également l'avantage sur les versions de synthèse. Les consommateurs disent régulièrement préférer les produits naturels aux produits de synthèse ou artificiels[45]. Cependant, pour la plupart des produits issus de la biologie de synthèse, les consommateurs n'auront aucun moyen de savoir si le produit étiqueté comme « naturel » provient de microbes industriels modifiés ou de sources botaniques ou agricoles traditionnelles.



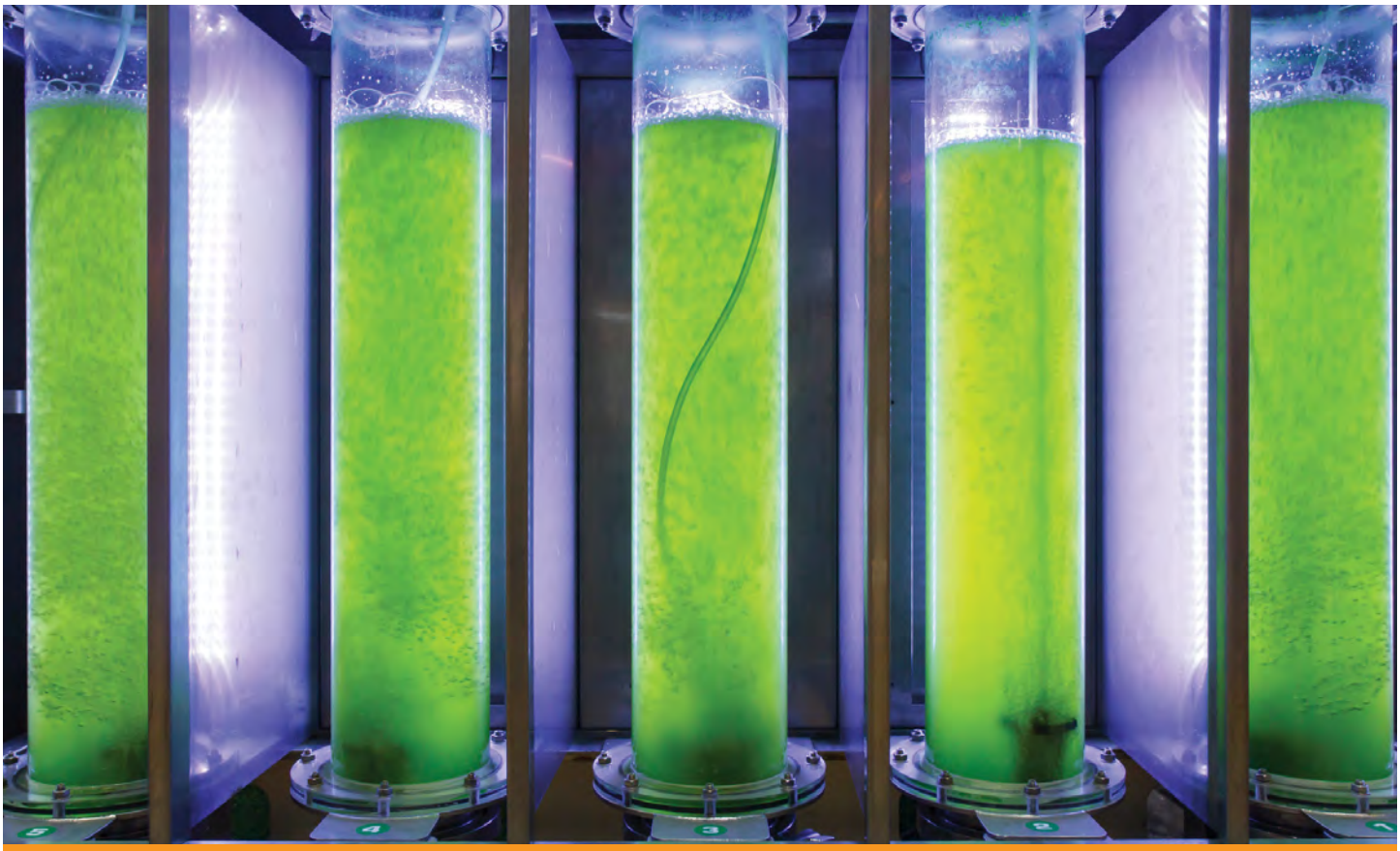
Dans son dernier rapport, le Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique de la Convention sur la diversité biologique a noté la complexité croissante potentielle et la profusion d'organismes conçus via des techniques de biologie synthétique [paragraphe 15] mais a conclu « que la plupart des organismes vivants déjà développés ou faisant actuellement l'objet de recherches et de développement (…) y compris les organismes ayant subi un forçage génétique doivent être renvoyés à la définition d'organismes vivants modifiés (OVM) du Protocole de Cartagena [paragraphe 28]. Le GSET a ensuite examiné certaines des faiblesses du Protocole, notamment le fait que les outils actuels de détection, d'identification et de surveillance des OVM doivent être mis à jour et adaptés [paragraphe 32].

« Lorsque les chercheurs en biologie synthétique annoncent qu'ils vont traiter des microbes comme de minuscules usines, les investisseurs et les marchés écoutent peut-être, mais pas les microbes[54] ». Daniel Grushkin, écrivain scientifique et cofondateur de Genspace, un laboratoire de DIYbio.

Compte tenu en particulier de la prolifération commerciale attendue d'organismes synthétiques visant à produire des ingrédients biosynthétiques — dont certains seront intentionnellement (ou involontairement) disséminés dans l'environnement ou ingérés par du bétail et/ou des êtres humains —, les protocoles de sécurité actuels ne semblent pas du tout adéquats. Lorsqu'ils existent, les cadres réglementaires se limitent généralement à évaluer au « cas par cas » les OVM qui arrivent jusqu'à un organisme de régulation pour être examinés par des « experts » humains.

En théorie, ces OVM peuvent être saisis sur le Registre d'identifiants uniques d'OVM (OVM-Idu) du Centre d'Echange sur la Prévention des Risques Biotechnologiques (CEPRB), afin de fournir des informations publiques pertinentes y compris les évènements de transformation, les modifications génétiques et le code d'identification unique (lorsque disponible) pour chaque enregistrement[55]. Plusieurs questions s'imposent : Comment les organismes de réglementation vont-ils suivre l'identification puis l'évaluation des organismes de la biologie synthétique produits par des robots automatisés de l'intelligence artificielle — en particulier ceux censés être « identiques à la nature » — sans parler de la gestion de la biosécurité ? Ces organismes de régulation devront-ils s'appuyer sur des évaluations de biosécurité assistées par intelligence artificielle pour pouvoir réagir ? Dans quelle mesure pouvons-nous reléguer à des systèmes automatisés tant la refonte de la nature que la responsabilité de garantir la biosécurité ?

Compte tenu de ces lacunes potentielles, le GSET a noté que les organismes synthétiques destinés à un usage commercial et les produits dérivés de ces organismes « pourraient être chargés de fournir des outils validés, des informations pertinentes sur le séquençage et des matériaux de référence, et ce de manière accessible, pour faciliter la détection, l'identification et la surveillance de ces organismes et de leurs produits, comme c'était déjà le cas pour les OVM dans certains cadres. [paragraphe 48]



Recommandations destinées à l'OSASTT

Etant donnée l'accélération du nombre de composés et d'organismes issus de la biosynthèse synthétique, les Parties à la Convention sur la diversité biologique pourraient envisager :

1. **D'aborder les conséquences des substituts de la biologie synthétiques aux produits naturels sur les moyens de subsistance et la biodiversité.**

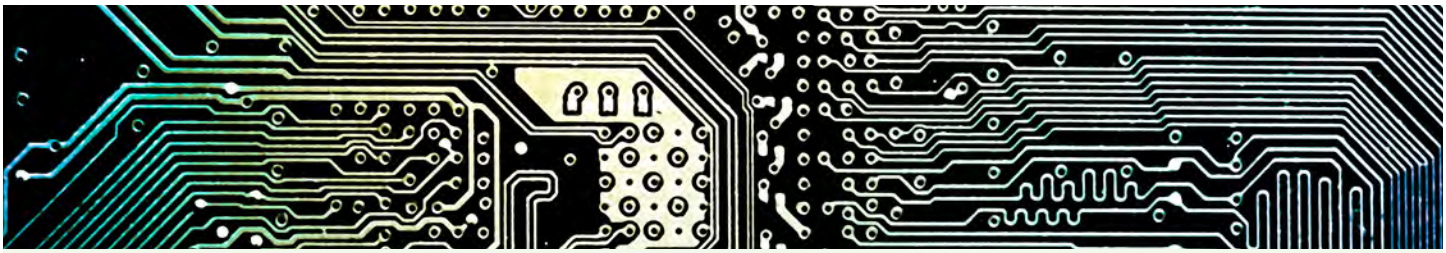
Les Parties à la CDB pourraient envisager de développer des mécanismes de prospection, d'évaluation, de responsabilité et de réparation permettant aux Parties et aux communautés de résoudre les conjonctures où l'utilisation durable de la biodiversité est affectée par la production de la biologie synthétique, les nouvelles technologies algorithmiques et autres innovations qui leur sont associées.

2. **De garantir la surveillance, les essais, la traçabilité et l'étiquetage des composants, organismes et produits issus de la biologie synthétique.**

Comme l'a recommandé le Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique, ceux qui commercialisent des « produits et des organismes issus de la biologie synthétique (…) pourraient être chargés de fournir des outils validés, des informations pertinentes en matière de séquençage et des matériaux de référence, de manière accessible, pour faciliter la détection, l'identification et le suivi de tels organismes et produits » [paragraphe 38]

3. **Utiliser une terminologie claire et honnête**

La biologie synthétique (y compris l'édition génomique) est une technologie du génie génétique qui appartient au champ de la biotechnologie moderne qui engendre des organismes vivants modifiés. Il serait par conséquent trompeur et contraire à une logique de transparence d'étiqueter ou de considérer les produits de la biosynthèse synthétique comme s'il ne s'agissait pas d'organismes génétiquement modifiés et comme s'ils étaient « naturels ».



Le problème de la gouvernance algorithmique

Alors que la conception et la fabrication de nouveaux organismes (et de nouveaux sous-produits moléculaires) dépend de plus en plus de l'intelligence artificielle et de la prise de décision algorithmique, un débat de taille sur la gouvernance algorithmique va commencer à s'imposer aux organismes chargés de réguler la biosécurité — tout comme pour ceux chargés de la régulation des transports qui traitent le sujet de l'intelligence artificielle des voitures autonomes ou encore dans le cas des autorités juridiques qui se penchent sur l'intelligence artificielle dans le système juridique.

A l'origine du problème de la gouvernance algorithmique se trouve le fait que les systèmes actuels d'apprentissage automatique, qui utilisent des réseaux neuronaux artificiels, semblent capables de saisir « la bonne réponse » à un problème avec de plus en plus de précision, mais incapables d'expliquer comment ils y sont parvenus. Par exemple, dans le cas des voitures autonomes, la décision prise par des réseaux neuronaux de l'IA de faire un écart pour éviter un accident ou de pénétrer sur une piste cyclable résulte de la représentation interne de la situation de la part de la machine, qui réagit en fonction des données dont elle dispose, mais ne peut être comprise par un chercheur humain. Si le véhicule venait à heurter un passant ou un cycliste, on ne sait pas très bien sur qui reposerait la responsabilité, puisqu'il est impossible de décoder l'erreur logique — s'il en est — ayant eu lieu. Tout ceci crée un vide en matière de responsabilité et de gouvernance, aussi bien pour les biotechnologies que dans le domaine des transports. Ce casse-tête conduit à des sollicitations pour que les développeurs créent une « intelligence artificielle explicable[56] ».

Etant donné que de plus en plus d'organismes synthétiques sont conçus par des algorithmes d'apprentissage automatique qui ne sont ni basés sur des règles ni explicables, les mêmes problèmes pourraient se poser pour les sciences de la vie. Par exemple, la firme de biosynthèse et d'intelligence artificielle Zymergen a admis ne pas vraiment saisir la façon dont ses programmes de conception décident si une altération génétique fonctionnera ou non. Dans une interview au journal *Science*, les fondateurs de Zymergen reconnaissent que lorsque leurs robots découvrent des modifications génétiques qui fonctionnent — puisqu'elles stimulent la production chimique —, ils n'ont aucune idée des processus biochimiques enclenchés en amont et pourraient ne jamais rien y comprendre. « Nous sommes payés parce que cela fonctionne, pas parce que nous comprenons pourquoi », explique Aaron Kimball, directeur technique de la firme. « C'est une possibilité fascinante que de fermer l'ère de la science « compréhensible » », explique Adrien Treuille, informaticien à l'Université Carnegie Mellon de Pittsburgh, en Pennsylvanie, qui travaille avec des biologistes moléculaires.

Pourtant, ne pas comprendre la raison d'une modification génétique ou ne pas pouvoir suivre ses effets secondaires pourrait mener à la catastrophe. Les microbes conçus pour biosynthétiser des ingrédients destinés à être ingérés par des êtres humains ont causé, par le passé, des dommages importants et même la mort, dans le cas de l'incident du L-tryptophane en 1989 : une légère modification des niveaux de production d'un complément alimentaire commun avait créé une toxine par inadvertance[57]. Si l'on considère la nécessité de garantir la sécurité et d'agir avec précaution, la production commerciale d'organismes dont le processus de conception et d'élaboration nous échappe semble tout sauf prudente.

Annexes. Quelques produits naturels visés par la biosynthèse

Produit naturel remplacé par un produit de la biologie synthétique	Etat du marché du produit issu de la biologie synthétique	Principales entreprises impliquées	Economies nationales qui pourraient être les plus touchées	Nombre approximatif de producteurs potentiellement touchés	Valeur de marché globale (en dollars)
Artemisia annua	Commercialisée, mais pas produite actuellement	Amyris, Sanofi Aventis	Chine, Vietnam, Madagascar	~ 100 000	~ 27-46 millions
Cannabinoïdes médicinaux (naturellement présents dans les plantes de cannabis)	Cannabinoïdes médicinaux en cours de développement	Teewinot Life Sciences Corporation (USA)	Maroc, Méxique, Nigéria, Liban, Paraguay	Non disponible	12,67 milliards[58] (pour les cannabinoïdes médicinaux)
Nootkatone (présente naturellement dans le pamplemousse)	Commercialisée	Evolva (Suisse), Oxford Biotrans (R.U.), Isobionics (Pays-Bas)	Brésil, Etats-Unis, Israël, Argentine, Nouvelle-Zélande	Non disponible	231 millions (2016)[59]
Huile de patchouli	Commercialisée (Clearwood)	Isobionics (Pays-Bas), Evolva (Suisse), Firmenich (Suisse)	Indonésie, Chine, Inde	~ 50 000[60]	~ 100 millions[61]
Safran	En cours de développement	Evolva	Iran, Inde Cachemire, Grèce, Chine, Espagne, Afghanistan, Maroc	> 150 000[62]	~ 646 millions (2015)[63]

Produit naturel remplacé par un produit de la biologie synthétique	Etat du marché du produit issu de la biologie synthétique	Principales entreprises impliquées	Economies nationales qui pourraient être les plus touchées	Nombre approximatif de producteurs potentiellement touchés	Valeur de marché globale (en dollars)
Bois de santal	Parfum similaire déjà commercialisé (Clearwood) ; autres en cours de développement	Isobionics (Pays-Bas), Evolva (Suisse), Firmenich (Suisse)	Inde, Indonésie, Australie, Afrique du Sud, Tanzanie, Kenya, Chine, Sri Lanka, Thaïlande, Cambodge	Non disponible	~ 27 milliards
Squalène (naturellement présent dans l'huile de foie de requin et dans l'huile d'olive)	Commercialisé	Amyris (USA), marque Biossance, Croda (R.U.)	Olives – Espagne, Israël, France, Italie, Grèce, Portugal, Maroc, Syrie, Algérie, Jordanie, Tunisie, Turquie ; foie de requin – Inde, Indonésie, Etats-Unis, Belize[64]	Non disponible	110 millions (2015)[65]
Soie	Certains produits se trouvent sur le marché ; d'autres sont en cours de développement (mise à l'échelle)	Spiber, Inc. (Japon), AMSilk (Allemagne), Bolt Threads (USA), Kraig Biocraft Laboratories (USA)	Chine, Inde et 58 autres pays	Non disponible (60 millions de foyers impliqués dans la production de fibres naturelles)	11,7 milliards[66]

Produit naturel remplacé par un produit de la biologie synthétique	Etat du marché du produit issu de la biologie synthétique	Principales entreprises impliquées	Economies nationales qui pourraient être les plus touchées	Nombre approximatif de producteurs potentiellement touchés	Valeur de marché globale (en dollars)
Stévia	Sur le point d'être commercialisés (Cargill prévoit de commercialiser son EverSweet en 2018) ; DSM a demandé pour sa stévia l'approbation de l'EFSA en Europe et de la FDA aux Etats-Unis ; autres en cours de développement	Evolva (Suisse), DSM (Pays-Bas), Manus Biosynthesis (USA), Amyris (USA), Cargill (USA), PureCircle (USA), PepsiCo (USA), Coca Cola (USA)	Paraguay, Kenya, Chine, USA, Vietnam, Brésil, Indie, Argentine, Colombie	Non disponible	~ 447,5 millions[67] (2016)
Valencène (naturellement présente dans l'écorce de l'orange)	Commercialisée	Evolva (Suisse), Isobionics (Pays-Bas), FCI (France)	Brésil, Espagne, Etats-Unis, Israël, Italie, Maroc, Belize, Zimbabwe, Chypre	Non disponible	Inconnu ; marché mondial des huiles essentielles d'agrumes ~ 3,2 milliards[68] (2017)
Vanille	Vanilline de la biologie synthétique, commercialisée	Symrise (Allemagne), IFF (USA) – avec la technologie d'Evolva (Suisse), T. Hasegawa (Japon)	Madagascar, Comores, Ile de la Réunion ; également cultivée en Indonésie, en Chine, au Mexique, en Afrique de l'Est, en Polynésie française, en Inde	~ 200 000	~ 1,3 milliards[69] (2017)

Produit naturel remplacé par un produit de la biologie synthétique	Etat du marché du produit issu de la biologie synthétique	Principales entreprises impliquées	Economies nationales qui pourraient être les plus touchées	Nombre approximatif de producteurs potentiellement touchés	Valeur de marché globale (en dollars)
Vétiver	En cours de développement	Evolva	Haïti, Indonésie, Java, Chine, Japon, Inde, Brésil et Ile de la Réunion	Inconnu (27 000 familles d'agriculteurs rien qu'en Haïti)	~ 50 millions

Endnotes

1 Le rapport du GSET sur la biologie de synthèse peut être consulté sur: https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcedf265dbee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf?download

2 Groupe ETC, *Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology*, Janvier 2007, p. 1, http://www.etcgroup.org/fr/node/602

3 Voir, par exemple, Michael Eisenstein, "Living Factories of the Future", *Nature*, vol. 531, pp. 401-403, 17 mars 2016. URL: https://www.nature.com/articles/531401a

4 Xiaonan Liu, Jian Cheng, Guanghui Zhang, Wentao Ding, Lijin Duan, Jing Yang, Ling Kui, Xiaozhi Cheng, Jiangxing Ruan, Wei Fan, Junwen Chen, Guangqiang Long, Yan Zhao, Jing Cai, Wen Wang, Yanhe Ma, Yang Dong, Shengchao Yang et Huifeng Jiang, "Engineering yeast for the production of breviscapine by genomic analysis and synthetic biology approaches", *Nature Communications* 9, article 448, 5 janvier 2018. URL: https://www.nature.com/articles/s41467-018-02883-z

5 Voir le site web d'Isobionics. URL: http://www.isobionics.com/index-Patchouli%20Oil.html

6 Benoit Palms, "Evolva's 21st Century Brewing: Synthetic Biology – The Emergence of a New Value-Chain?", diaporama, Industrial BIO – Montréal, 24 juillet 2017. URL: https://www.bio.org/sites/default/files/1030AM-Benoit%20Palms.pdf

7 Michael Eisenstein, "Living Factories of the Future", *Nature*, vol. 531, pp. 401-403, 17 mars 2016. URL: https://www.nature.com/articles/531401a

8 Mark Bünger cité par Jennifer Alsever, "Could Synthetic DNA Be the Next Tech Breakthrough?", *Fortune*, 26 janvier 2017. URL: http://fortune.com/2017/01/26/synthetic-dna-bolt-threads/

9 Vonnie Estes, "Innovation to Tackle Climate Change and Feed a Growing Population: Commercializing Synthetic Biology", 4 décembre 2015. URL: https://synbiobeta.com/commercializing-synthetic-biology/

10 IFEAT et IFRA, "The Socio-economic importance of essential oil production sector", non daté. URL: http://www.intracen.org/uploadedFiles/intracenorg/Content/Exporters/Market_Data_and_Information/Market_information/Market_Insider/Essential_Oils/The%20socio-economic%20importance%20of%20the%20essential%20oils%20production%20sector.pdf

11 L'estimation prudente du Groupe ETC repose sur les statistiques de l'IFEAT et de l'IFRA selon lesquelles 12 à 15 millions de petits agriculteurs et petits distillateurs sont impliqués dans la production d'huile de menthe (source de menthol) rien qu'en Inde. Voir IFEAT, "IFEAT Socio-Economic Impact Study: Mint", *IFEATWorld*, septembre 2014, p. 4. URL: https://ifeat.org/wp-content/doc_folder/2017/03/2014_september_ifeat_world.pdf

12 IFEAT et IFRA, "The Socio-economic importance of essential oil production sector", non daté. URL: http://www.intracen.org/uploadedFiles/intracenorg/Content/Exporters/Market_Data_and_Information/Market_information/Market_Insider/Essential_Oils/The%20socio-economic%20importance%20of%20the%20essential%20oils%20production%20sector.pdf

13 *Ibid*.

14 Voir par exemple Meng-Ying Wu, Li-Yu Sung, Hung Li, Chun-Hung Huang and Yu-Chen Hu, "Combining CRISPR and CRISPRi Systems for Metabolic Engineering of *E. coli* and 1,4-BDO Biosynthesis", *ACS Synthetic Biology*, vol. 6, n° 12, 30 août 2017, pp. 2350-2361. URL: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acssynbio.7b00251

15 Ministère américain de la Défense, Office of Technical Intelligence (OTI), *Technical Assessment: Synthetic Biology*, janvier 2015, pp. 2-3. URL: http://defenseinnovationmarketplace.mil/resources/OTI-SyntheticBiologyTechnicalAssessment.pdf

16 Nathan J. Hillson, diaporama, "U.S. Department of Energy (DOE) / Bioenergy Technologies Office (BETO), 2017 Project Peer Review, Agile BioFoundry (WBS 2.5.3.104-12)", 6 mars 2017. URL: https://energy.gov/sites/prod/files/2017/05/f34/Agile%20Biomanufacturing%20Foundry_1.pdf

17 Beth Baker, "Synthetic Biology and the Marketplace: Building the new bioeconomy", *BioScience*, vol. 67, n° 10, 1er octobre 2017, pp. 877–883. URL: https://academic.oup.com/bioscience/article/67/10/877/4157995

18 Le financement total des investissements de la firme s'élève à ce jour à 429 millions de dollars. Voir le communiqué de presse de Gingko Bioworks. "Ginkgo Bioworks Launches New Organism Foundry, Supported by $275 Million in Series D Funding", 14 décembre 2017. URL: https://www.prnewswire.com/news-releases/ginkgo-bioworks-launches-new-organism-foundry-supported-by-275-million-in-series-d-funding-300570971.html

19 Communiqué de presse de Ginkgo Bioworks, "Ginkgo Bioworks Taps Transcriptic's Robotics Software to Further Accelerate Automation in Organism Design", 3 octobre 2017. URL: https://www.ginkgobioworks.com/ginkgo-transcriptic/

20 Communiqué de presse de Ginkgo Bioworks et Twist Bioscience, "Twist Bioscience to Provide One Billion Base Pairs of Synthetic DNA to Ginkgo Bioworks to Support Expansion into New Industries", 3 octobre 2017. URL: https://www.businesswire.com/news/home/20171003005632/en/Twist-Bioscience-Provide-Billion-Base-Pairs-Synthetic

21 Communiqué de presse de Bayer, "Bayer and Ginkgo Bioworks join forces for sustainable agriculture, forming new company with USD 100 million Series A", 14 septembre 2017. URL: https://www.prnewswire.com/news-releases/bayer-and-ginkgo-bioworks-join-forces-for-sustainable-agriculture-forming-new-company-with-usd-100-million-series-a-300519572.html

22 Max Hodak cité dans l'article de John Bohannon, "A new breed of scientist, with brains of silicon", *Science*, 5 juillet 2017. URL: http://www.sciencemag.org/news/2017/07/new-breed-scientist-brains-silicon

23 John Bohannon, "A new breed of scientist, with brains of silicon", *Science*, 5 juillet 2017. URL: http://www.sciencemag.org/news/2017/07/new-breed-scientist-brains-silicon

24 Lizette Chapman, "Zymergen Raises $130 Million for Robot-Powered Microbe Factory", *Bloomberg*, 11 octobre 2016. URL: https://www.bloomberg.com/news/articles/2016-10-11/zymergen-raises-130m-to-scale-robot-powered-microbe-factory

25 *Ibid*.

26 *Ibid*.

27 Communiqué de presse de Zymergen, "Zymergen Acquires Metagenomics Company Radiant Genomics," 08 janvier 2018. URL: https://www.businesswire.com/news/home/20180108006506/en/Zymergen-Acquires-Metagenomics-Company-Radiant-Genomics

28 Daniel J. Rigden, Xosé M. Fernández, "The 2018 *Nucleic Acids Research* database issue and the online molecular biology database collection", *Nucleic Acids Research*, vol. 46, n° D1, 4 janvier 2018, pp. D1-D7. URL: https://academic.oup.com/nar/article/46/D1/D1/4781210

29 Goksel Misirli, Jennifer Hallinan, Matthew Pocock, Phillip Lord, James Alastair McLaughlin, Herbert Sauro and Anil Wipat, "Data Integration and Mining for Synthetic Biology Design", *ACS Synthetic Biology*, vol. 5, n° 10, pp. 1086-1097, 25 avril 2016. URL: https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acssynbio.5b00295

30 *Ibid*.

31 Voir http://cidarlab.org/garuda/

32 *Ibid*.

33 Bruce Friedrich, directeur du *Good Food Institute*, cité par Sue Surkes, “China makes massive investment in Israeli lab meat technology”, *The Times of Israel*, 17 septembre 2017. URL: https://www.timesofisrael.com/china-makes-massive-investment-in-israeli-lab-meat-technology/

34 En ce qui concerne le portefeuille de projets de New Harvest voir http://www.new-harvest.org/portfolio

35 Anonyme, “Israel clean meat co SuperMeat raises $3 million”, *Globes*, 2 janvier 2018. URL: http://www.globes.co.il/en/article-israeli-clean-meat-co-supermeat-raises-3m-1001217862

36 *Ibid*.

37 Sue Surkes, “China makes massive investment in Israeli lab meat technology”, *The Times of Israel*, 17 septembre 2017. URL: https://www.timesofisrael.com/china-makes-massive-investment-in-israeli-lab-meat-technology/

38 Chloe Sorvino, “Tyson Invests in Lab-Grown Protein Startup Memphis Meats, Joining Bill Gates and Richard Branson”, *Forbes*, 29 janvier 2018. URL: https://www.forbes.com/sites/chloesorvino/2018/01/29/exclusive-interview-tyson-invests-in-lab-grown-protein-startup-memphis-meats-joining-bill-gates-and-richard-branson/#63ca90f73351

39 Communiqué de presse de Calysta, “Calysta’s FeedKind Protein Approved As Ingredient in Organic Systems for Animal Feed”, 13 février 2018. URL: http://calysta.com/2018/02/calystas-feedkind-protein-approved-as-ingredient-in-organic-systems-for-animal-feed/

40 Lori Giver, diaporama, “Producing Protein and Plastics from Methane, a Sustainable Platform for Biotechnology”, BIO World Congress, juillet 2017. Voir diapositive 6 pour plus d’information sur les modifications des souches de Calysta. URL: https://www.bio.org/sites/default/files/0830AM-Lori%20Giver.pdf

41 Voir Communiqué de presse de Envision Intelligence, “The Global Fish Meal & Fish Oil Market Worth USD 14.32 Billion USD by2024”, 05 janvier 2018. URL: http://www.briefingwire.com/pr/the-global-fish-meal-fish-oil-market-worth-usd-1432-billion-usd-by2024

42 Michael Sabisch et David Smith, “The Complex Regulatory Landscape for Natural Flavor Ingredients”, Sigma Aldrich, 1er août 2014. URL: https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/white-papers/flavors-and-fragrances/natural-flavor-ingredients-regulations.html

43 Par exemple, Dupont, “Propanediol (Non-Petroleum, Corn-Derived) Approved by NPA”. URL: http://www.duponttateandlyle.com/news_071709

44 Julie Kreswell, “Is It ‘Natural’? Consumers, and Lawyers, Want to Know”, *New York Times*, 16 février 2018. URL: https://www.nytimes.com/2018/02/16/business/natural-food-products.html

45 Julie Kreswell, “Is It ‘Natural’? Consumers, and Lawyers, Want to Know”, *New York Times*, 16 février 2018. URL: https://www.nytimes.com/2018/02/16/business/natural-food-products.html

46 Aerin Einstein-Curtis, “US Methane-to-Protein Facility Takes Step Closer to Production”, *Feed Navigator*, 1er mai 2017. URL: https://www.feednavigator.com/Article/2017/05/02/US-methane-to-protein-facility-takes-step-closer-to-production

47 Communiqué de presse de NatureWorks, “DOE Awards $2.5 Million to NatureWorks to Transform Biogas into the Lactic Acid Building Block for Ingeo”, 30 octobre 2014. URL: https://www.natureworksllc.com/News-and-Events/Press-Releases/2014/10-30-14-DOE-Grant-to-NatureWorks-to-Transform-Biogas-into-Lactic-Acid-for-Ingeo

48 Jude Clemente, “Why U.S. Natural Gas Prices Will Remain Low”, *Forbes*, 24 septembre 2017. URL: https://www.forbes.com/sites/judeclemente/2017/09/24/why-u-s-natural-gas-prices-will-remain-low/#692d76693783

49 Robert Sanders, “Launch of antimalarial drug a triumph for UC Berkeley, synthetic biology”, Communiqué de presse UC Berkeley, 11 avril 2013. URL: http://news.berkeley.edu/2013/04/11/launch-of-antimalarial-drug-a-triumph-for-uc-berkeley-synthetic-biology/

50 Mark Peplow, “Synthetic biology’s first malaria drug meets market resistance”, *Nature*, 23 février 2016. URL: http://www.nature.com/news/synthetic-biology-s-first-malaria-drug-meets-market-resistance-1.19426

51 Mark Peplow, “Synthetic biology’s first malaria drug meets market resistance”, *Nature*, 23 février 2016. URL: http://www.nature.com/news/synthetic-biology-s-first-malaria-drug-meets-market-resistance-1.19426

52 Dan Forbush, “SynBio’s Pathbreaking New Tools: Accelerating the Design-Build-Test Cycle”, *Synbiobeta*, 13 septembre 2016. URL: https://synbiobeta.com/synbios-pathbreaking-new-tools-accelerating-design-build-test-cycle/

53 Il s’agit de l’entreprise DMC Biotechnologies. Voir Jim Lane, “Ultra-Low Cost Product Development: The Digest’s 2016 8-Slide Guide to DMC”, *BiofuelsDigest,* diapositive 9, 26 décembre 2016. URL: http://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2016/12/26/ultra-low-cost-product-development-the-digests-2016-8-slide-guide-to-dmc/9/

54 Daniel Gushkin, “The Rise And Fall Of The Company That Was Going To Have Us All Using Biofuels”, *Fast Company*, 8 août 2012. URL: https://www.fastcompany.com/3000040/rise-and-fall-company-was-going-have-us-all-using-biofuels

55 Pour un registre d’OVM, voir: https://bch.cbd.int/database/organisms/

56 Casimir Wierzynski, “The Challenges and Opportunities of Explainable AI”, 12 janvier 2018. Consultable sur: https://ai.intel.com/the-challenges-and-opportunities-of-explainable-ai/

57 Pour une discussion à propos de l’incident du L tryptophane, voir: http://earthopensource.org/gmomythsandtruths/sample-page/3-health-hazards-gm-foods/3-7-myth-one-ever-made-ill-gm-food/

58 Communiqué de presse de Research and Markets, “Global Medical Marijuana Market - Industry Trends & Updates (2016-2022) - Research and Markets”, 14 novembre 2017. URL: https://www.businesswire.com/news/home/20171114006124/en/Global-Medical-Marijuana-Market---Industry-Trends

59 Communiqué de presse de BisReport Consulting, *Global Nootkatone Market Report 2017*, septembre 2017. URL: http://www.marketresearchstore.com/report/global-nootkatone-market-report-2017-176651

60 IFEAT, “IFEAT Socio-Economic Impact Study: Patchouli”, *IFEATWorld*, mai 2014, pp.4-5. URL: https://ifeat.org/wp-content/doc_folder/2017/03/2014_may_ifeat_world.pdf

61 *Ibid*.

62 Mohammad Sadegh Ebrahimi, “Investigation of the Saffron Production in Iran”, *Researcher*, vol. 7, n° 6, 2015, pp. 75-80. URL: http://www.sciencepub.net/researcher/research070615/013_28778research070615_75_80.pdf. L’auteur rapporte que 150 000 agriculteurs cultivent du safran en Iran. Ce pays couvre 90 à 94 % de la production mondiale.

63 Communiqué de presse de Grand View Research, “Saffron Market Analysis By Application (Food, Medical, Cosmetics), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, South & Central America, Middle East & Africa, And Segment Forecasts, 2014 - 2025”, mai 2017. URL: https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/saffron-market

64 Felix Dent et Shelley Clarke, *State of the global market for shark products*, FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper n° 590, FAO, Rome, 2015, Tableau 7, pp. 162-164. URL: http://www.fao.org/3/a-i4795e.pdf

65 Communiqué de presse de Research and Markets, “Global $214 Million Squalene Market Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2022 - Research and Markets”, 27 janvier 2017. URL: https://www.prnewswire.com/news-releases/global-214-million-squalene-market-opportunity-analysis-and-industry-forecast-2022---research-and-markets-300398028.html

66 Communiqué de presse de Data Bridge Market Research, “Global Silk Market- Industry Trends and Forecast to 2024”, 18 février 2018. URL: http://databridgemarketresearch.com/reports/global-silk-market/

67 Communiqué de presse de Research and Markets, “Global Stevia Market - Forecast to Grow at a CAGR of 12.8% During 2017-2023 - Research and Markets”, 28 décembre 2017. URL: https://www.businesswire.com/news/home/20171228005215/en/Global-Stevia-Market---Forecast-Grow-CAGR

68 Rapports d’Acute Market, “Citrus Essential Oils Market to Register to Register Strong Expansion and Growth by 2025 – Acute Market Reports”, *ABNewswire*, 14 février 2018. URL: http://www.abnewswire.com/pressreleases/citrus-essential-oils-market-to-register-strong-expansion-and-growth-by-2025-acute-market-reports_186892.html

69 Matthew Hill et Fanja Razafimahatratra, “Vanilla Crop Damaged After Storm in Main Grower Madagascar”, *Bloomberg*, 15 mars 2017. URL: https://www.bloomberg.com/news/articles/2017-03-15/vanilla-crop-seen-damaged-by-worst-madagascar-storm-in-13-years