



Vue de la CFSB

Critères déterminants du point de vue du risque pour l'évaluation d'activités dans le domaine de la biologie de synthèse et sa régulation

Octobre 2018

1 Contexte

La biologie de synthèse (ou biologie synthétique) comprend bon nombre de domaines et de champs d'activité différents et vise à générer des systèmes biologiques nouveaux. À la diffé-

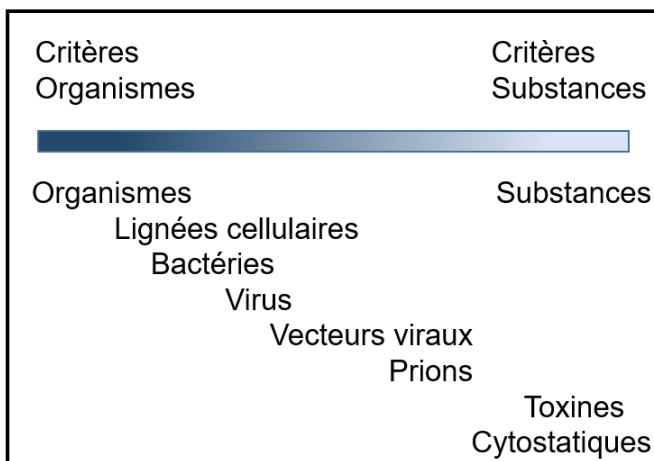


Figure 1 : Transition fluide entre les organismes et les substances

rence du génie génétique traditionnel où certains gènes sont modifiés ou transférés d'un organisme à un autre, l'objectif est de construire des systèmes artificiels complets, par exemple des nouvelles voies métaboliques.

Un des défis posés aux activités ayant trait à la biologie de synthèse est la réglementation : pour chaque activité réalisée en Suisse, il y a lieu de déterminer si elle porte sur un organisme (vivant) relevant du droit des organismes (loi sur le génie génétique, ordonnance sur l'utilisation confinée, etc.), ou sur une substances (morte) régie par le droit des produits chimiques (législa-

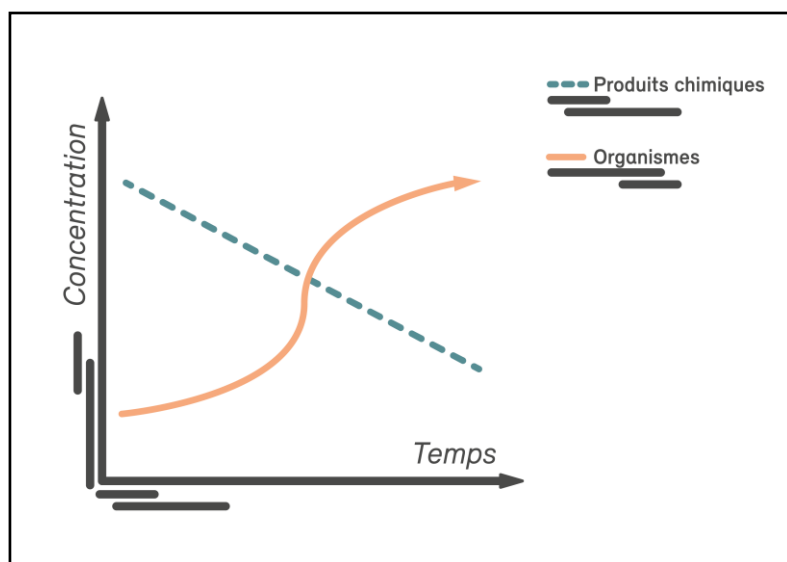
tion sur les produits chimiques). La limite entre un organisme et une substance est souvent floue ; de ce fait, certaines applications de la biologie de synthèse se situent dans une zone grise (figure 1) dans laquelle il s'agit de décider, sur la base de plusieurs critères et propriétés, le champ d'application dans lequel entre une activité donnée. Le fait qu'il existe des organismes pouvant être régis par le droit des produits chimiques (p. ex. des microorganismes utilisés en tant que biocides conformément à l'ordonnance sur les produits biocides) vient encore compliquer les choses ; à l'inverse, des substances pourraient aussi relever du droit des organismes.

Par conséquent, la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB) est d'avis qu'il est primordial de préférer une évaluation du risque au cas par cas et fondée sur le dommage potentiel effectif à une répartition en catégories en fonction de critères définis pour les organismes et les substances.

2 Propriétés d'organismes et de substances

Une des différences fondamentales entre les substances et les organismes vivants est l'évolution temporelle de leur potentiel de danger. Si celui des substances diminue avec le temps, même lorsque celles-ci sont persistantes, celui des organismes peut rester constant du fait de leur multiplication, voire même augmenter (cf. schéma simplifié, figure 2).

La multiplication spontanée ou le potentiel de multiplication, le potentiel de croissance, l'autonomie métabolique et l'utilisation de l'énergie, l'interaction avec l'environnement ainsi que la capacité de changer de conformation sont tout autant de critères essentiels qui caractérisent un organisme (vivant).



Cette liste ne prétend toutefois pas être exhaustive. Cependant, chacune de ces caractéristiques ne suffit pas, à elle seule, pour que « quelque chose » puisse être considéré comme un organisme. Par ailleurs, des substances peuvent aussi posséder plusieurs des caractéristiques énoncées, notamment en ce qui concerne l'interaction avec l'environnement, la capacité de changer de conformation ou l'utilisation de l'énergie.

Figure 2 : Capacité de multiplication des organismes et persistance des substances

3 Évaluation du risque

Les objectifs de protection visés sont l'homme, l'animal et l'environnement.

L'évaluation du risque doit être fondée sur les critères énoncés ci-après.

3.1 Critères déterminants du point de vue du risque s'appliquant aux organismes (pathogènes ou génétiquement modifiés) réglementés en Suisse

- Propriétés nuisibles
 - pathogénicité
 - invasivité
 - potentiel de transfert génétique
 - croisement
 - transfert génétique horizontal
 - transfert vertical à la descendance (n'est pas une propriété nuisible au sens propre)
- Nature et ampleur de la dissémination
- Quantités / concentrations entraînant des dommages
- Est-ce que ce qui est créé est quelque chose de nouveau bien que déjà connu, ou quelque chose de nouveau que l'on ne connaît pas encore ?

Les propriétés suivantes ainsi que leurs effets possibles devraient également être pris en compte :

- Multiplication et propagation (y. c. le transfert génétique effectif)
 - hôtes
 - vecteurs
 - organismes non ciblés

- conditions climatiques
- persistance dans l'environnement

3.2 Critères déterminants du point de vue du risque s'appliquant aux substances

- Propriétés nuisibles
 - toxicité
 - cancérogénicité, tumorigénicité
 - reprotoxicité
- Nature et ampleur de la dissémination
- Quantités / concentrations entraînant des dommages
- Est-ce que ce qui est créé est quelque chose de nouveau bien que déjà connu, ou quelque chose de nouveau que l'on ne connaît pas encore ?

Les propriétés suivantes ainsi que leurs effets possibles devraient également être pris en compte :

- Dégradation abiotique et biotique
 - métabolites produits par hydrolyse, photolyse, réaction photochimique, biodégradation, etc.
 - vitesse de dégradation

3.3 Opinion de la CFSB sur l'évaluation du risque

La CFSB estime qu'une évaluation fondée sur l'analyse du risque est primordiale dans tous les cas. La sécurité du produit (organisme ou substance) devrait être évaluée en premier lieu (protection de l'environnement, de la population et des consommateurs). La sécurité des processus lors de la fabrication et du traitement du produit devra en outre être prise en compte dans l'évaluation (protection des travailleurs, de la population et de l'environnement).

S'agissant de l'évaluation du risque, il est important de déterminer s'il est possible d'obtenir des informations à partir du produit et si ce dernier peut interagir avec d'autres organismes. Les interactions moléculaires (croisements, transfert génétique) et écologiques (compétition pour la nourriture et le territoire, occupation de niches écologiques) devraient être examinées, et ce aussi au regard du principe de précaution.

L'utilisation de « nouveaux » organismes (qui contiennent, par exemple, des macromolécules de synthèse telles que des acides xénonucléiques ou des acides nucléiques peptidiques) devrait, du moins initialement, s'effectuer en milieu confiné de niveau de sécurité 2 (P2). Ces nouveaux composés pourraient former, au niveau moléculaire, d'autres liens encore inconnus et susceptibles de compliquer l'évaluation du risque.

4 Exemples

La CFSB dresse ici, à titre d'exemple, la liste non exhaustive de certaines des nouvelles utilisations qu'elle juge pertinentes. Le rapport de la commission centrale pour la sécurité biologique allemande¹ (*Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit*) fournit quant à lui une vue d'ensemble des dernières évolutions dans le domaine de la biologie de synthèse.

- Vaccins « nouvelle génération » : il s'agit de vaccins à base d'une protéine de synthèse dont l'action est similaire à celle des vaccins inactivés, mais qui nécessitent souvent l'administration d'une plus forte dose d'antigène, leur immunogénicité étant plus faible ;

¹ Synthetic Biology : 2nd Interim report of the German Central Committee on Biological Safety, June 2018 (en anglais), [https://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/01_Allgemeine%20Themen/2.%20Bericht%20der%20ZKBS%20zur%20Synthetischen%20Biologie%20\(2018\).html;jsessionid=490C06E764789C428A83AEFF8EC5E4DC.1_cid350?nn=10959216](https://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/01_Allgemeine%20Themen/2.%20Bericht%20der%20ZKBS%20zur%20Synthetischen%20Biologie%20(2018).html;jsessionid=490C06E764789C428A83AEFF8EC5E4DC.1_cid350?nn=10959216)

- Nano-CRISPR/Cas : des nanoparticules transportent des complexes CAS9-ribonucléoprotéine (RNP) de manière ciblée et très efficace jusque dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Cette méthode prometteuse pourra être utilisée dans le traitement futur des malades génétiques telles que la fibrose kystique, la dystrophie musculaire ou l'hémophilie ;
- Construction d'un vaccin contre la variole équine infectieuse à partir de fragments d'ADN obtenus par synthèse chimique². Le virus complet a été « assemblé » au moyen d'une synthèse de l'ADN ; il a suscité une vive controverse en raison des questions de biosécurité et de double usage qu'il soulève ;
- siRNA pour la protection des plantes, par exemple pour les pommes de terre. Dépendant de l'application, ce produit serait soumis à l'ordonnance sur les produits phytosanitaires ou à l'ordonnance sur les produits biocides;
- Virus recombinants tels que les vecteurs viraux destinés aux applications de thérapie génique ;
- Cellules minimales utilisées dans la recherche en biologie systémique ;
- Bactériophages de synthèse destinés à des traitements, au diagnostic ou à l'industrie alimentaire ;
- Biologie de synthèse afin d'améliorer la synthèse microbienne de biopolymères « verts »³.

5 Conclusion

Pour les activités ayant trait à la biologie de synthèse, la CFSB recommande d'effectuer une évaluation du risque au cas par cas, axée sur les objectifs de protection que sont l'homme, l'animal et l'environnement. Une répartition catégorique en organisme (droit des organismes) ou en substance (droit des produits chimiques) n'est pas nécessairement requise. Il importe surtout que l'ensemble des critères déterminants du point de vue du risque, notamment la capacité de multiplication et de propagation, soient pris en considération.

² Noyce, R.S et al. (2018). Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. PLOS ONE, Published January 19, 2018 :

<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0188453&type=printable>

³ Anderson, L.A. et al. (2018). Synthetic biology strategies for improving microbial synthesis of “green” biopolymers. Journal of Biological Chemistry, First Published on January 16, 2018 doi : <http://www.jbc.org/content/early/2018/01/16/jbc.TM117.000368.full.pdf>