



HAL
open science

A l'ombre des biotechnologies : reformuler la production de savoirs par la bio-ingénierie en France et aux Etats-Unis

Benjamin Raimbault

► To cite this version:

Benjamin Raimbault. A l'ombre des biotechnologies : reformuler la production de savoirs par la bio-ingénierie en France et aux Etats-Unis. Sociologie. Université Paris-Est, 2018. Français. NNT : 2018PESC0008 . tel-03149755

HAL Id: tel-03149755

<https://theses.hal.science/tel-03149755>

Submitted on 23 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris-Est · Ecole doctorale OMI · Laboratoire Interdisciplinaire
Sciences, Innovations, Sociétés doctorat en Sociologie

Benjamin RAIMBAULT

À L'OMBRE DES BIOTECHNOLOGIES

Reformuler la production de savoirs par la bio-ingénierie en France
et aux Etats-Unis

Thèse dirigée par
M. Pierre Benoît JOLY

présentée et soutenue à
l'Université de Paris-Est le 21 septembre 2018

Composition du jury :

Mme Bernadette BENSAUDE-VINCENT, Professeure émérite des Universités, Université
Paris I, CETCOPRA

Mme Ulrike FELT, Professeure de *Science and Technology Studies*, Université de Vienne

M. Jean-Paul GAUDILLERE, Directeur de recherche INSERM, CERMES3 (Rapporteur)

Mr. Pierre-Benoît JOLY, Directeur de recherche INRA, LISIS (Directeur)

Mme Béatrice MILARD, Professeure des Universités, Université Toulouse Jean Jaurès,
LISST (Rapporteuse)

Mr. Dominique VINCK, Professeur ordinaire, Université de Lausanne, STSlab
(Examineur)

RESUME en français

Qu'est-ce que la bio-ingénierie ? Assimilée à l'essor des nouvelles manières de manipuler et contrôler le vivant par la modification du génome depuis les années 70-80, la bio-ingénierie est fréquemment identifiée et restreinte aux biotechnologies à ADN. Ingénieriser le vivant est alors synonyme du développement des plantes génétiquement modifiées et des transformations de l'industrie pharmaceutique qui témoignent de l'apparition d'un nouvel agencement entre science, industrie et politique. Au milieu des années 2000, une communauté d'ingénieurs se rassemble autour du terme de « biologie synthétique » avec pour ambition de faire advenir la « vraie » bio-ingénierie. Davantage qu'un nouveau domaine scientifique, cette communauté naissante revendique une véritable utopie technique de modification du vivant sur le modèle de l'électronique et de l'informatique en rupture avec les biotechnologies à ADN et leurs régulations. Cette utopie est néanmoins marginalisée et la biologie synthétique se range alors comme un domaine scientifique stabilisée.

La thèse enquête à partir de l'émergence de la biologie synthétique pour interroger les pratiques et les régulations de la bio-ingénierie depuis le milieu des années 80. Suivre la bio-ingénierie permet alors de mettre à jour un régime de production de savoir à l'ombre des biotechnologies à ADN et des récits dominants sur la manière dont le savoir contemporain est produit. L'expression « à l'ombre » renvoie alors aux régulations délaissées, aux applications peu révolutionnaires, aux acteurs puissants et discrets, aux secteurs économiques peu enquêtés, aux programmes peu étudiés pour rendre compte de ce que l'on appelle les biotechnologies et de la production de savoirs contemporaine.

MOTS-CLES : *bio-ingénierie, biologie synthétique, sociologie des sciences, STS, régime de savoirs, scientométrie, ethnographie*

LABORATOIRE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES INNOVATIONS
SOCIETES (LISIS)

Cité Descartes, 5 boulevard Descartes Champs-sur-Marne
77454 Marne-la-Vallée Cedex 2

TITRE

In the shadow of biotech: *Reformulating the production of knowledge through bioengineering in France and the United States*

RESUME en anglais

What is bioengineering? Associated to the rise of the ways of manipulating and controlling the living through the modification of the genome since the 70s-80s, bioengineering is frequently identified and restricted to DNA biotechnologies. Engineering the living is then synonymous with the development of genetically modified plants and transformations of the pharmaceutical industry which testify to the appearance of a new arrangement between science, industry and politics. In the mid-2000s, a community of engineers gathered around the term "synthetic biology" with the ambition to bring about the "true" bio-engineering. More than a new scientific field, this emerging community claims a real technical utopia of modification of life based on the model of electronics and computer technology breaking with DNA biotechnologies and their regulations. This utopia is nevertheless marginalized and synthetic biology ranks as a stabilized scientific domain.

The thesis starts from the emergence of synthetic biology to interrogate the practices and regulations of bioengineering since the middle of the 80's. Following bioengineering then allows to update a regime of production of knowledge in the shadow of DNA biotechnologies and dominant narratives of how contemporary knowledge is produced. The term "in the shadow" then refers to neglected regulations, non-revolutionary applications, powerful and discrete actors, the economic sector under investigation, under-researched programs to account for is commonly called biotechnology and contemporary knowledge production.

MOTS-CLES en anglais

bio-engineering, synthetic biology, STS, sociology of sciences, knowledge regime, scientometrics, ethnography

Sommaire

REMERCIEMENTS	
INTRODUCTION GENERALE DE LA THESE	1
LE GENIE DES BIOTECHNOLOGIES	1
TOURNANTS THEORIQUES AUTOUR DES BIOTECHNOLOGIES	5
LA BIO-INGENIERIE : UN REGIME DE PRODUCTION DE SAVOIRS TECHNOSCIENTIFIQUES.....	9
<i>A. Les ingénieurs chimistes investissent un angle mort du tournant biotechnologique</i>	13
<i>B. Les bio-objets au cœur du régime technoscientifique</i>	14
<i>C. La bio-ingénierie : des relations académie-industrie spécifiques</i>	16
SAISIR LA BIOINGENIERIE PAR L'EMERGENCE DE LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE :	
PRESENTATION DES METHODES ET DU DISPOSITIF D'ENQUETE.....	18
<i>A. Une combinatoire de lieux, trajectoires et communautés de praticiens</i>	19
<i>B. Une approche par les lieux</i>	20
<i>C. Le suivi de communautés académiques par la scientométrie</i>	21
<i>D. Des trajectoires de produits et de scientifiques</i>	22
<i>E. Une approche transnationale</i>	22
ANNONCE DU PLAN DE LA THESE	24
PARTIE 1 : LA RITOURNELLE DE LA BIO-INGENIERIE	28
INTRODUCTION : SUIVRE LA CARRIERE DE LA BIO-INGENIERIE AU MIT.....	28
MOTIF 1 : FAIRE ENTRER LA BIOLOGIE MOLECULAIRE EN PRODUCTION.....	31
<i>A. Le programme ERC : faire de l'ingénierie la passerelle entre science et marché</i>	33
<i>B. Le Biotechnology Process Engineering Center (BPEC) : un projet piloté par les ingénieurs biochimistes du MIT</i>	38
1) Un centre dirigé par les ingénieurs biochimistes du MIT.....	38
2) Mens et manus : Un centre au MIT.....	42
a Le choix du MIT	42
b Former les nouveaux ingénieurs au MIT	45
3) Un centre structurellement organisé pour l'industrie.....	46
<i>C. Faire produire la biologie moléculaire</i>	51

1) Le BPEC entre biologie moléculaire et ingénierie biochimique : La cohabitation (1985-1990)	52
2) L'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs biochimistes (1990-1995).....	56
3) 1995-98 : La NSF pousse vers la thérapie génique	62
a Le renouvellement de l'ERC : la continuité industrielle.....	62
b La consécration de la bio-ingénierie au MIT (1995-1998)	67
<i>Conclusion du motif 1</i>	73
MOTIF 2 : HACKER LA BIO-INGENIERIE	75
A. <i>La naissance de la biologie synthétique au début des années 2000 au MIT</i>	78
1) « Faire de la biologie une technologie »	78
a Pousser la métaphore informationnelle du vivant vers l'électronique : les prémices de l'approche biobrick™	78
b Le Synthetic Biology Group du MIT	81
c La biologie synthétique comme utopie : un discours de rupture fondé sur l'échange de biobrick™ open source.....	87
2) Les conditions de l'utopie: coexistence des formes de bio-ingénierie au MIT	89
a La bio-ingénierie entre la Biological Engineering (BE) division et le département d'ingénierie chimique	91
b L'opportunisme de l'approche biobrick™	94
B. <i>La tribu des nouveaux bio-ingénieurs : le SynBERC (2006-2009)</i>	99
1) La création du SynBERC : un ERC atypique	99
2) Assembler les <i>parts</i> et la communauté.....	106
a Les partisans des biobrick™ : Stabiliser et propager les biobrick™	106
b La biologie synthétique comme nouvelle discipline scientifique inspirée de l'ingénierie électronique	110
c Renouveler l'ingénierie métabolique par la biologie synthétique	112
3) Les premières épreuves des biobrick™	115
a L'ouverture à la contestation : le cas d'ETC Group	116
b L' <i>open source</i> à l'épreuve des industriels	117
c L'ouverture ontologique des biobrick™ en question	118
<i>Conclusion du motif 2</i>	123
MOTIF 3 : DISCIPLINER LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE AU MIT	126
A. <i>Modularité de la biologie synthétique</i>	129

1) Synthetic biology Group au Synthetic Biology Center: des biobrick™ aux circuits génétiques	130
2) Les circuits génétiques : entre biologie moléculaire et biobrick™	135
<i>B. Construire et tester les circuits génétiques chez les mammifères.....</i>	<i>139</i>
1) Construire et intégrer de « grands » circuits génétiques	140
a Des circuits génétiques contre le cancer.....	140
b Construire de grands circuits « thérapeutiques ».....	143
c Tester les bons circuits	146
2) Intégrer la biologie synthétique	148
a Des circuits pour légitimer la biologie synthétique.....	149
b Des circuits thérapeutiques par la biologie synthétique.....	152
<i>C. Intégrer les circuits génétiques aux motifs de bio-ingénierie préexistants</i>	<i>155</i>
1) Des circuits pour produire : dans la lignée du BPEC1	155
2) Des circuits dans la lignée du département de bio-ingénierie.....	161
<i>Conclusion du motif 3.....</i>	<i>165</i>
CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE	168
PARTIE 2 : UNE MOLECULARISATION DERIVEE.....	176
INTRODUCTION : SUIVRE LES TRAJECTOIRES DE L'INGENIERIE METABOLIQUE	176
CHAPITRE 1 : DU GENIE CHIMIQUE AU GENIE BIOCHIMIQUE AU TOURNANT BIOTECHNOLOGIQUE.....	179
<i>A. Retours historiographiques :</i>	<i>179</i>
1) Du génie chimique au génie biochimique	179
a Aux Etats-Unis : une académisation depuis le MIT en lien avec l'industrie... 179	
b En France : Un développement par l'Etat <i>via</i> le financement d'infrastructures au sein de la restructuration de la formation ingénieure	181
2) Un angle mort dans les études sur la molécularisation contemporaine du vivant : où sont passés les biochimistes ?.....	182
a 1 ^{er} moment : de la découverte de la structure de l'ADN à la constitution de la biologie moléculaire	183
b 2 ^{ème} moment : les biotech à ADN.....	185
c 3 ^{ème} moment : Le projet Génome Humain et l'entrée dans la "Big Science" ..	187
<i>B. Le génie biochimique au tournant biotechnologique.....</i>	<i>189</i>

1) Aux Etats-Unis : des tentatives d'académisation du génie biochimique <i>via</i> le dispositif ERC	189
2) Le génie biochimique en France : focus sur l'INSA de Toulouse.....	194
a Le temps du far-West : les années 70	194
b Le m/v.irage des biotechnologies.....	198
C. <i>Des molécules « roturières »</i>	205
1) La méthionine.....	205
2) L'hydrocortisone	207
3) L'acide glucarique	209
<i>Conclusion du chapitre 1</i>	215
CHAPITRE 2 : INGENIERISER LE METABOLISME DANS L'OMBRE DU PROJET GENOME HUMAIN: L'ESSOR DE L'INGENIERIE METABOLIQUE SUR LE MODELE DU GENIE CHIMIQUE (1991-2003).....	
A. <i>Genèse de l'ingénierie métabolique comme discipline: un développement sur le modèle du génie chimique</i>	218
1) Principes fondateurs de l'ingénierie métabolique : moléculariser un métabolisme en réseau: les enzymes au cœur de la discipline.....	219
2) Développement de l'ingénierie métabolique depuis l'académie	228
a Un domaine polarisé par les Etats-Unis.....	229
b Une participation active des chercheurs industriels à la stabilisation du domaine	230
c Mesurer les flux de matière intracellulaire	234
B. <i>Développement de l'ingénierie métabolique et appropriation des biotechnologies à ADN au sein de l'INSA de Toulouse</i>	239
1) Appropriation de la biologie moléculaire <i>via</i> la caractérisation du métabolisme : Philippe Soucaille et l'ingénierie métabolique.....	240
2) Jean-Marie François et la levure de boulanger	247
3) Reconnaissance institutionnelle du LBB dans la continuité des années 80	253
C. <i>Biologiser quelques procédés de production de l'industrie chimique: le cas de l'hydrocortisone</i>	260
1) Faire produire à un micro-organisme « l'aspirine du système immunitaire ». Genèse du projet Universal Corticosteroid Intermediate project : Un partenariat de long terme centré sur les cytochromes P450	260
2) Appropriation de la biologie moléculaire par Roussel-Uclaf	270

a	Biosynthèse ou bioconversion ?	270
b	Une utilisation marginale du génome	275
3)	Une voie enchaînée à l'industrie.....	278
	<i>Conclusion du chapitre 2</i>	285
CHAPITRE 3 : L'ESSOR DE L'INGENIERIE METABOLIQUE DANS L'APRES GENOME HUMAIN		
	(MILIEU DES ANNEES 2000-A NOS JOURS).....	287
A.	<i>Différenciation et stabilisation de l'ingénierie métabolique comme discipline académique</i>	287
1)	Une communauté très structurée épistémiquement et socialement	288
a	Description générale de la communauté	288
b	Moléculariser les voies métaboliques.....	290
2)	Une communauté très structurée autour d'un groupe cœur	303
a	Un groupe cœur qui témoigne de la grande structuration de la communauté..	303
b	Un groupe-cœur entre l'académie et l'industrie.....	304
B.	<i>L'ingénierie métabolique à Toulouse depuis 2003: Une affaire de méthionine</i>	313
1)	Du Laboratoire de Génie Biochimique au Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP)	314
2)	Metabolic Explorer : l'outsider de la bio méthionine	318
a	MetEx : De la prestation de service à une stratégie produits-orientée.....	318
b	Industrialisation du procès et partenariat avec Roquette	321
c	Vendre une technologie crédible : InoLA™	325
3)	Adisséo : Quand l'industrie chimique regarde la biologie	326
a	Installer un centre de recherche en biologie au sein du LISBP : le CINABIO.....	326
b	Le Projet Synthacs : de l'amorce des recherches en interne au partenariat public/privé.....	330
c	Un projet public/privé à l'épreuve	337
4)	Une régulation industrielle.....	339
C.	<i>Produire une voie académique par l'ingénierie métabolique : le cas de l'acide glucarique</i>	343
1)	Concevoir la voie métabolique et académique de l'acide glucarique : du rapport du <i>Department Of Energy</i> à la preuve de concepts (2004-2008)	344
a	Le DOE ouvre la voie de l'acide glucarique : construire une voie métabolique <i>de novo</i>	344

b	De la conception à la preuve de concept.....	348
2)	Optimiser la voie	351
a	Temps 1 : Optimiser la voie grâce aux outils de la biologie synthétique (2008-2015) : la parenthèse biobrick™	352
b	Temps 2 : Optimiser spécifiquement la voie.....	362
	<i>Conclusion du chapitre 3</i>	370
	CONCLUSION DE LA SECONDE PARTIE	374
	<i>A. Les enzymes au cœur du travail d'articulation entre l'ingénierie chimique et la biologie : une molécularisation du vivant dérivée</i>	374
	<i>B. Des biotechs impures</i>	380
1)	« La vie, c'est un ensemble de réactions chimiques dans un milieu aqueux » ...	380
2)	Chercheur-entrepreneur cherche ingénieur.....	383
	PARTIE 3 : BIOLOGIE SYNTHETIQUE ET BIO-INGENIERIE	394
	INTRODUCTION : QUE VOIR DANS LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE ?	394
	CHAPITRE 1 : CARTOGRAPHIER L'EMERGENCE ET LA STABILISATION DE LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE	400
	<i>A. Emergence et stabilisation de la biologie synthétique au début des années 2010..</i>	401
	<i>B. Une hétérogénéité des approches cognitives constitutive du domaine</i>	404
1)	L'approche modulaire	405
2)	L'ingénierie génomique	407
3)	La création de protocellules	407
4)	L'ingénierie métabolique	408
	<i>C. Un groupe cœur entre régulation en amont et partenariat avec l'industrie</i>	409
1)	Un groupe-cœur centré autour de l'approche modulaire	409
2)	Un groupe-cœur aux multiples activités frontières	412
a	Présentation des indicateurs.....	412
b	Construire les institutions de la biologie synthétique : entre biobrick™ et discipline	413
c	Construire l'économie de la biologie synthétique.....	414
d	Construire la légitimité de la biologie synthétique en amont.....	418
	CHAPITRE 2 : FAIRE FOISONNER LES DISCIPLINES DE LA BIO-INGENIERIE AUX ETATS- UNIS	425
	<i>A. Des biobrick™ aux testbeds : le SynBERC rappelé à l'ordre</i>	426

<i>B. Des biobrick™ aux gènes synthétiques</i>	436
1) Des biobrick™ informationnelles à l'iGEM.....	437
2) La synthèse de gènes : le cas du gblock®	443
a Les <i>parts</i> ont des <i>parts</i> : la synthèse d'oligonuclotides au fondement de la synthèse de gènes	444
b La commande informatique à l'épreuve de la biologie et de la chimie	449
<i>C. Des biobrick™ aux circuits génétiques appliqués : "Make Synthetic Biology Great again"</i>	453
1) De la standardisation à la caractérisation : Jim Collins et la réécriture de l'histoire de la biologie synthétique	456
a La « brève histoire de la biologie synthétique » de Jim Collins.....	457
b De la standardisation à la caractérisation	459
2) L'industrie pharmaceutique au cœur du travail de démarcation : le cas de Synlogic	462
3) Des produits pour les agences fédérales.....	471
a Le projet living foundries de la DARPA	471
b La National Science Foundation : Du SynBERC à l'université de Boston	475
<i>D. Une démarcation conjointe à l'articulation avec l'ingénierie métabolique : l'intégrationnisme académique de Chris Voigt</i>	481
1) Chris Voigt au centre de l'articulation entre ingénierie métabolique et biologie synthétique dans l'espace académique.....	482
a Building stuff for what? Stéphanopoulos et l'ingénierie métabolique face à la biologie synthétique au MIT	482
b Articuler l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique? L'exemple du Ribosome Binding Calculator de Chris Voigt, Howard Salis et Ethan Mirsky ...	485
2) La biologie synthétique : un nouveau souffle pour les programmes du <i>Department Of Energy</i> (DOE)	489
a Des biofuels aux bio-procédés de l'industrie chimique	490
b Du séquençage de l'ADN à sa synthèse	494
CONCLUSION DU CHAPITRE	496
CHAPITRE 3: L'ADISCIPLINE DE LA BIO-INGENIERIE EN FRANCE	499
<i>Introduction</i>	499
<i>A. Les débuts de la biologie synthétique en France : Un terme-parapluie qui prend l'eau</i>	501

1) Des biobrick™ au Génopole ?.....	501
a Inscrire la biologie synthétique depuis la biologie des systèmes : la création de l'institut de biologie synthétique et systémique (iSSB)	503
b Le génopole : au cœur de la génomique française.....	503
c La biologie synthétique dans la continuité de la biologie des systèmes	505
d L'iSSB comme <i>Salad Bowl</i>	510
e Inscrire la biologie synthétique depuis le Génopole.....	517
f Communiquer la biologie synthétique	529
2) La biologie synthétique comme vernis de la bio-ingénierie	532
a Vers biotechnologies industrielles : la création de Toulouse White Biotechnology (TWB)	532
b Re-labelliser la bioingénierie	536
3) Définir la biologie synthétique dans les coulisses du Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) : l'observatoire de la biologie de synthèse (OBS)	539
a Qu'est-ce que l'Observatoire de Biologie de Synthèse ?.....	540
b La biologie de synthèse existe-t-elle ? Trois perspectives à l'épreuve de l'OBS.....	543
<i>B. Stabiliser la biologie synthétique comme une technologie : Articuler biotechnologies à ADN et génie biochimique.....</i>	<i>556</i>
1) Articuler biotechnologies à ADN et génie biochimique dans les institutions académiques	557
a Le cours de chimie des processus biologiques du Collège de France : réarticuler chimie et biologie autour de la molécule d'ADN	557
b Le Groupement de recherche (GDR) sur la biologie de synthèse et des systèmes : Associer Toulouse et le Génopole	562
c Une articulation institutionnelle centrée sur la création d'une filière.....	567
2) Standardiser la bioingénierie : le projet Carboyeast	572
a Le projet carboyeast	573
b Une ingénierie synthétique dans la levure	578
c Ingénieriser la levure.....	581
3) Le parapluie de la biologie synthétique prend l'eau : De la biologie des systèmes à la chiminformatique	586
a L'équipe RetroBioSynth : Prédire de nouvelles voies métaboliques.....	587
b Une diversification du Génopole.....	602

<i>Conclusion du chapitre</i>	609
CONCLUSION DE LA TROISIÈME PARTIE: "THERE'S PLENTY ROOM AT THE BOTTOM OF THE EMERGENCE"	611
A. <i>Une stabilisation de la biologie synthétique qui s'inscrit dans un processus</i>	611
B. <i>Une articulation partielle et confinée entre la bio-ingénierie et biotechnologies à ADN</i>	615
CONCLUSION	620
CONCLUSION PRINCIPALE : REFORMULER LES BIOTECHNOLOGIES	620
<i>La bio-ingénierie un régime de reformulation</i>	621
<i>Un vivant ingénierisé de façon différenciée et centré sur la construction de bio-objets</i>	622
<i>La bio-ingénierie pour reformuler les échanges entre académie et industrie de manière confinée</i>	624
<i>La mise en évidence de la biochimie : pour une réouverture des ontologies du vivant dans l'analyse des biotechnologies</i>	627
CONCLUSION SECONDAIRE : APPORTS ET LIMITES DE LA THESE.....	629
<i>Des pratiques qui s'ench(amps)înent</i>	630
<i>Et CRISPR ?</i>	630
BIBLIOGRAPHIE	633
SCIENCES, TECHNIQUES, SOCIETES	633
SOCIOLOGIE GENERALE, SOCIOLOGIE DES SCIENCES	635
BIOTECHNOLOGIES.....	636
HISTOIRE DE LA BIOLOGIE ET DE LA CHIMIE	637
RELATIONS SCIENCE-INDUSTRIE.....	640
INGENIERIE, MIT	642
DOMAINES TECHNOSCIENTIFIQUES EMERGENTS	643
BIOLOGIE SYNTHETIQUE	645
PHILOSOPHIE DES SCIENCES, PHILOSOPHIE	648
METHODOLOGIE.....	649
LITTERATURE SCIENTIFIQUE, RAPPORTS EMIS PAR LA COMMUNAUTE SCIENTIFIQUE.	650
LISTE DES ACRONYMES	659
TABLE DES ANNEXES	661

<i>A. L'analyse de réseaux de co-citations</i>	663
1) Delineation de corpus (specific to Synthetic Biology corpus)	663
2) Network analysis (Valid for Synthetic biology and Metabolic Engineering)	665
<i>B. Analyse des « groupes cœur »</i>	666
<i>Motif 1 : Faire produire la biologie moléculaire</i>	669
<i>Motif 2: Hacker la Bio-ingénierie</i>	672

Remerciements

On écrit peut-être les choses « *pour ne plus les penser* » mais au terme de ces six années d'enquête, mes pensées sont nombreuses envers ceux et celles qui m'ont soutenu.e.s. L'énumération est périlleuse mais nécessaire pour montrer en quoi cette thèse fourmille de discussions, de conseils et de bien d'autres moments partagés qui font de ce travail un travail collectif.

Je tiens d'abord à remercier Bernadette Bensaude-Vincent, Ulrike Felt, Jean-Paul Gaudillere, Béatrice Milard et Dominique Vinck pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Je suis particulièrement reconnaissant à Pierre-Benoît Joly pour m'avoir guidé dans l'apprentissage du métier de chercheur. Merci pour la liberté de m'égarer et celle de me ramener sur les bons chemins. Ses conseils ont toujours su condenser et orienter avec justesse et patience une recherche souvent tatonnante.

Cette recherche n'aura pas été possible sans les membres du Laboratoire Interdisciplinaire Sciences, Innovations, Sociétés qui a été le lieu de ma conversion aux sciences sociales. La richesse des échanges et la prévenance de tou.te.s ont rendu cette dernière passionnante. J'ai une pensée particulière pour Marianne Noël dont la jovialité, les récits de voyage et les encouragements permanents m'ont été précieux. Je pense aussi à Lise Cornilleau et à Fanny Pellissier qui m'ont accompagné dans les méandres de l'écriture. Merci également à tous les éphémères en particulier à Jessica Thomas, Nils Kessel, Laura Silva Castañeda et Henri Boullier. La délicatesse et la malice de Jean-Philippe Cointet ont su apaiser l'aridité des approches scientométriques, merci à lui. Merci tout particulièrement à Ashween Peerbaye pour sa finesse intellectuelle ainsi qu'à Phanette Barral pour sa rigueur et pour bien d'autres choses. Ce travail n'aurait pas eu la même couleur sans les conseils pertinents de François Dedieu, Catherine Paradeise, Philippe Brunet, Scarlett Salman, David Demortain et Marc Barbier. Je remercie aussi toute l'équipe de soutien, en particulier Dorine Valy qui a su faire avec mes nombreux oublis et urgences.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Sheila Jasanoff dont l'accueil et l'agilité intellectuelle ont été déterminants pour ce travail. Les mois passés au sein du STS Program, les réunions hebdomadaires du fellows group et les séminaires *Science, Power and Politics* ont littéralement constitué ma vision STS. Je pense plus particulièrement à Nicole Gayard, Zara Mirmalek, Mylène Tanferri, Melanie Smallman et Ashar Shana.

Je remercie également Dominique Pestre pour ses conseils avisés et critiques ainsi que pour m'avoir accueilli dans son séminaire de doctorants qui est devenu une boussole dans ce travail. Je remercie plus largement le laboratoire Koyré et plus particulièrement Benoit Dauguet, Ludovic Fulleringer, Adeline Neron, Leny Patinaux et Aline Waltzing.

Les écoles thématiques de l'IFRIS ont été de beaux moments. Elles ont catalysé ce travail et m'ont permis de voyager autant intellectuellement que personnellement au-delà des frontières des laboratoires. J'ai une pensée particulière pour Marine Al Dahda, Mathieu Quet et Clément Marquet que j'ai pu retrouver avec plaisir. Merci également aux relecteurs des communications que j'ai pu présenter Jérôme Greffion, Stefan Aykut, Małgorzata Ryczer et Luis Felipe Murillo.

Je remercie également celles et ceux que j'ai pu rencontrer dans les couloirs de la BNF, dans les séminaires ou bien les conférences, avec qui j'ai eu plaisir à discuter et qui ont su enrichir ce travail. Je pense en particulier à Bernadette Bensaude-Vincent, Soraya Boudia, Jane Calvert, Aurélien Féron, Mathieu Baudrin, Christophe Bonneuil, Jean-Paul Gaudillière, Xavier Guchet, Sacha Loeve et Claire Marris.

Bien évidemment je remercie tous les scientifiques et autres acteur.rices de cette thèse qui ont su m'accueillir dans leur intimité pratique et sans lesquels tout ce travail n'aurait été possible. Tous et toutes ont eu la générosité de me donner un peu de leurs temps, d'accepter ma présence et de m'entraîner dans leur quotidien de bio-ingénieur.es. Je remercie plus particulièrement François Képès, Pierre Monsan ainsi que Kristala Prather pour leur curiosité et leur confiance. Merci également à Mark Randazzo et Yeshica Weerasekera pour leur accueil qui a été pour moi une douce parenthèse.

Cette thèse a été entrecoupée de cours qui, au-delà de la nécessité, ont été de vraies bouffées d'air. Je voudrais remercier tou.te.s les étudiant.e.s qui ont supporté et animé

ces cours qui sont aussi les leurs. Merci à celles et ceux que j'ai pu rencontrer au sein de la licence de sociologie de l'université Paris-Est, d'AgroParisTech, du Centre de Recherches Interdisciplinaires ou encore du programme Scube de SciencesPo. J'ai une pensée plus particulière pour Thomas Tari qui m'a montré comment dissoudre les frontières entre recherche et enseignement.

Merci aux relecteurs, pour leur patience, leurs commentaires et leur aide : Sara Aguiton, Phanette Barral, Philippe Brunet, François Dedieu, Marianne Noel.

Ces années m'ont apporté bien plus que je ne pouvais espérer car elles ont tissé de nouvelles amitiés. Sara a été le fil d'Ariane d'une biologie synthétique labyrinthique autour de laquelle nous avons partagé rires, pensées, angoisses qui débordent désormais le petit monde des bio-ingénieur.es. Je pense également à Fabrizio avec qui délirer le monde le rend plus supportable.

J'en arrive à remercier les amis qui m'ont aidé à traverser cette thèse. Merci aux amis de Beaupréau et d'ailleurs. Merci à Alex, Briec et Elsa qui vivent la même épreuve et la rendent plus douce. Merci aux laitiers qui ont littéralement vécu avec cette thèse. Merci à Vincent pour m'avoir appris la densité des discours ainsi qu'à Mono pour me faire sentir la richesse de leur temporalité. Merci aussi à Toddy pour m'avoir enseigné la patience de l'observation et à Gui pour avoir su m'aider à déceler l'intelligence des gestes. Enfin merci à Fred, l'intercesseur qui lie mes pensées.

Merci à Marion, qui m'apprend à être funambule dans ce monde avec si peu de neige.

Je remercie ma famille qui a découvert le monde de la recherche en même temps que moi et qui a su me soutenir matériellement et moralement dans cette longue traversée. Merci à François, merci à Chloé. Enfin merci à mes parents à qui je dois tant et dont je sais la confiance sans borne malgré les divergences. Cette thèse leur est dédiée.

Remarques concernant l'édition du texte

Nous avons fait le choix de traduire les extraits d'entretien ou de texte anglais lorsqu'ils étaient insérés dans le corps du texte afin de privilégier la fluidité d'une lecture parfois technique. A l'inverse les extraits d'entretiens ou de texte anglais en bas de page n'ont pas été traduits. Les labels d'organisations, des politiques scientifiques ou bien les concepts/réalisations scientifiques sont conservés dans leur langue d'origine et suivi d'une traduction entre parenthèse.

Lorsque nous l'avons jugé nécessaire, le lecteur.rice trouvera en fin de paragraphe le symbole « *** » indiquant le passage à une conclusion intermédiaire résumant le propos du paragraphe.

Les cartes de co-citation ont été insérées dans le corps du texte puis fragmentées au cours de la démonstration afin d'éviter au lecteur.rice des allers-retours incessants entre le texte et les cartes. L'analyse scientométrique se ramifie également tout au long de notre travail. Nos plongées ethnographiques nous amèneront parfois à mentionner des travaux scientifiques apparaissant sur nos cartes. Ils seront alors surlignés de la couleur du cluster auquel ils appartiennent sur le modèle « Nom du premier auteur, date, journal de parution ». Par exemple un article paru en 2010 dans la revue *Science* appartenant à la fois au corpus d'ingénierie métabolique et dont le premier auteur est Ajikumar sera annoté : (Ajikumar, 2010, SCIENCE) ou la couleur rouge est celle du cluster auquel l'article appartient.

Les références des articles scientifiques que nous mobiliserons comme des sources primaires seront placées en notes de bas de page et entièrement développées. Ex. « Salis, H. M., Mirsky, E. A., & Voigt, C. A. (2009). Automated design of synthetic ribosome binding sites to control protein expression. *Nature biotechnology*, 27(10), 946. ».

Ceci nous permettra de les différencier des références des articles scientifiques auxquels nous faisons référence à titre secondaire qui seront indiquées sous le style *Chicago*, ex. (Nom Année). Toutes les références complètes sont présentées dans le volume annexe.

Le terme *biobrick* est toujours utilisé au singulier et accompagné du symbole TM.

Introduction générale de la thèse

« *Parti pris des choses égale compte tenu des mots* »

Francis Ponge

Le génie des biotechnologies

Durant les années 70-80, le rayonnement de la biologie moléculaire est sans pareil. La jeune discipline est désormais considérée comme la reine des sciences, ayant fait entrer l'étude du vivant dans une nouvelle ère, celle d'une ère «molécularisée», c'est à dire centrée sur l'étude et l'analyse de grosses molécules (ADN, ARN, protéines). Ces années sont marquées par le développement de nouvelles technologies de modification et de multiplication de l'ADN rassemblées sous le terme de « génie génétique ». Les promesses des scientifiques ne concernent alors plus seulement le dévoilement des secrets de la vie mais l'avènement d'un vivant modifiable *via* le génie génétique. A l'horizon, rien de moins qu'un nouveau monde, sans famine, sans maladie et sans histoire¹. Les « biotech » sont rapidement considérées comme un secteur stratégique et l'un des fers de lance de la guerre économique qui s'ouvre dans les années 80.

Les promesses du génie génétique sont telles qu'elles font oublier tout un ensemble de pratiques et savoirs industriels et scientifiques pourtant déjà qualifié de biotechnologies comme la fermentation ou bien la microbiologie². A partir des années 80, les biotechnologies sont réduites aux biotechnologies à ADN et quasi systématiquement associées à l'industrie pharmaceutique. Le terme de « génie » prolifère et les promesses d'une ingénierisation du vivant accompagnent des transformations majeures dans la production et la régulation des savoirs: extension des droits de propriété intellectuelle sur le vivant, financiarisation de la recherche, création d'instances réglementaires dédiées, développement et extension des domaines de l'expertise scientifique dans les affaires publiques.

¹ Bonneuil 2013

² Bud 1991

L'ingénierie est indissociable du développement des biotechnologies. Permettant de justifier la rupture dans les manières de manipuler et disposer du vivant, l'ingénierie est l'un des éléments constitutifs de la plupart des définitions produites par les institutions ou collectifs impliqués dans la promotion³, la régulation⁴, la production ou la contestation des biotechnologies. Cependant, si elle est constamment présente, la notion d'ingénierie est avancée avec évidence sans que davantage de précision ne semble nécessaire. Or à bien y regarder, l'ingénierie dont il est question dans la grande majorité des discours sur les biotechnologies n'est pas celle du vivant mais celle de la génétique. Le génie génétique éclipse progressivement les autres formes de génie biologique issues de la microbiologie ou de la biochimie qui sont encore majoritaires au moment du déploiement des biotechnologies à ADN⁵.

Dans les sciences sociales, on retrouve un usage discursif similaire de l'ingénierie dans l'abondante littérature sur le développement des biotechnologies dont on peut relever deux tendances qui seront développées par la suite. La première est une problématisation des biotechnologies sous l'angle de la molécularisation⁶ du vivant et non sur son « génie ». Il s'agit de gouverner les molécules⁷, de moléculariser la biologie⁸, la politique⁹ ou encore la vision du vivant¹⁰. Les biotechnologies sont alors inscrites, de manière plus ou moins discontinue, dans la lignée du développement de la biologie

3 « Sciences de la vie et société », Gros, Boyer, Jacob, 1979, Rapport remis au président de la République.

4 « *Biotechnology also includes recently developed and newly emerging genetic manipulation technologies, such as recombinant DNA (rDNA), recombinant RNA (rRNA) and cell fusion that are sometimes referred to as genetic engineering.* » Coordinated Framework Program for Regulation of Biotechnology

5 La quatrième partie du rapport Gros/Jacob/Royer, « Sciences de la vie et société », paru en 1979 sur demande du président Valéry Giscard d'Estaing est intitulé « Le génie biologique ». Dans cette partie, les auteurs décrivent quatre grands secteurs d'application liés à ce dernier : génie enzymatique, microbiologie appliquée, bioénergie et génie génétique. Dans l'introduction de cette dernière partie, les auteurs proposent une définition extrêmement large de ce que recouvre le génie biologique : « *On peut donc parler d'un génie biologique dès l'instant que l'on est en présence d'un potentiel d'intervention adapté aux problématiques fondamentales ou appliquées.* » p175.

6 La molécularisation des sciences du vivant est un processus parcourant la seconde moitié du 20^{ème} siècle et qui transforme en profondeur les ontologies, les pratiques, les organisations et collectifs, les politiques des sciences, les économies (notamment morale) (Morange 2013; Gaudillière 2002). Les macromolécules (ADN, RNA, protéines) sont au cœur de ce processus, non seulement comme objet d'étude mais comme entités fondamentales pour expliquer les phénomènes biologiques et reconfigurer l'habitus de la biologie.

7 Gottweis 1998

8 Chadarevian et Kamminga 1998

9 Wright 1984

10 Kay 1997

moléculaire et de la focale portée sur les macros-molécules¹¹. La seconde tendance est la réduction des analyses à un seul type de macromolécules, à savoir l'ADN. Les biotechnologies sont certes constamment associées à l'ingénierie mais en tant que celle-ci concerne la manipulation de l'ADN *via* le génie génétique. Ainsi, le « génie » des biotechnologies est analysé quasi unilatéralement sous l'angle de la biologie moléculaire et de la manipulation de l'ADN.

L'émergence d'un nouveau domaine scientifique, la biologie synthétique, qui porte l'ambition de faire de la biologie une « vraie » discipline ingénieure, déplace, des marges vers le centre, la question de l'ingénierie dans la biologie. Celle qu'analystes et acteurs prennent pour une composante évidente des biotechnologies depuis les années 80 est ouvertement contestée au début des années 2000 par un petit groupe de scientifiques américains. Ces derniers militent pour faire advenir une vision technicienne de la biologie, en appelant à faire de cette dernière une discipline ingénieure tant dans les pratiques et concepts scientifiques (standardisation de briques d'ADN que l'on peut assembler à la manière de Lego®) que dans les normes et les valeurs (*open source*). Les pionniers de la biologie synthétique, formés en premier lieu à l'ingénierie électronique, construisent un programme en opposition au génie génétique classique, auquel ils reprochent le manque de rationalité et de systématisme des pratiques, assimilées à du « bricolage » génétique. Plus largement, ils contestent également l'environnement socio-économique des biotechnologies, qui repose sur une propriété intellectuelle très contraignante. Ils promeuvent une biologie « ouverte » (*open biology*), où les constructions génétiques réalisées à partir des briques d'ADN standardisées (dites « biobrick™ ») sont échangées librement. Pendant plus de dix ans, la biologie synthétique occupe une place privilégiée dans la liste des domaines scientifiques émergents jusqu'à ce que progressivement la vision technicienne s'essouffle et qu'un certain nombre de promesses ne soient progressivement abandonnés. Les institutions séminales qui ont permis au domaine de se structurer au début des années 2000 perdent ainsi de leur centralité tout comme certains acteurs clés. Les applications fondées sur une « conception rationnelle » sont pour l'instant inexistantes et quasiment aucune des technologies *open source* développées ne sont utilisées dans les laboratoires. Les

¹¹ Le terme de macro molécule désigne des molécules au nombre élevé d'atomes. Dans le cas des sciences du vivant on parle habituellement de macromolécules pour évoquer les protéines, les ARN et l'ADN en opposition aux « métabolites » qui sont de petites molécules.

promesses d'une ingénierie de la biologie, ouverte et entièrement maîtrisable, s'effacent au profit d'une biologie synthétique « assagie » et professionnelle dont les pratiques se stabilisent au travers d'une articulation avec une discipline existante -l'ingénierie métabolique- et de collaborations industrielles. Le terme même de biologie synthétique a de moins en moins la faveur des grandes initiatives scientifiques qui lui préfèrent celui de « biodesign »¹² ou bien d'« industrialisation de la biologie ».

Cette thèse part du renversement opéré par la biologie synthétique qui fait de l'ingénierie le cœur de son projet scientifique. Dans la suite de notre travail, nous tenterons de répondre à la problématique générale suivante : Comment se construit la bio-ingénierie en pratiques depuis le tournant biotechnologique des années 70-80, et que nous apprend-elle sur la dynamique du régime contemporain de production de savoirs sur le vivant, dont l'idéal-type sont les biotechnologies à ADN ? Trois sous questions peuvent alors être formulées :

- Premièrement, si l'ingénierie est omniprésente dans les discours sur les biotechnologies, nous avons insisté sur son caractère vaporeux. Il est alors légitime de questionner les pratiques de la bio-ingénierie en se retreignant aux collectifs qui en font un enjeu pour l'établissement de normes et de règles épistémiques et sociales. Où sont les savoirs de la bio-ingénierie, et de quels types sont-ils ? Comment sont-ils produits ? Quelles représentations du vivant stabilisent-ils ?
- Deuxièmement, la modification du vivant en laboratoire a principalement été décrite par le génie génétique, la forme la plus visible de cette entreprise. Mais qu'en est-il des formes du génie biologique préexistantes aux années 80 (microbiologie, biochimie) ? Quelles évolutions, transformations, réductions et appropriations du génie biologique par le génie génétique ? Dans quels lieux et autour de quels intérêts ? L'exhaustivité ne sera pas notre ambition ici, et nous nous concentrerons essentiellement sur la constitution de l'ingénierie métabolique et ses interactions avec la biologie synthétique.
- Enfin, les biotechnologies à ADN marquent également une reconfiguration des rapports entre académie et industrie qui s'accompagne d'une marchandisation des

¹² Tout récemment, une nouvelle technologie envahit l'espace médiatique en annonçant de nouvelles possibilités d'éditer le génome. Les conférences organisées font à nouveau une place de choix à l'ingénierie: <http://www.mnmconferences.com/Genome-Editing-Engineering-Conference>, <http://viscea.org/plant-genome-editing-genome-engineering/>

savoirs et des produits de l'université. Dans quelle mesure la bio-ingénierie permet-elle de revisiter l'histoire et les formes des relations entre science et industrie ?

Tournants théoriques autour des biotechnologies

Nous répondrons à ces questions à partir d'un croisement entre les domaines des *Sciences and Technology Studies* (STS), de la sociologie et de l'histoire des sciences. A bien des égards, une enquête dans les interstices du récit dominant des sciences de la vie depuis les années 70-80 renvoie à la place singulière du tournant biotechnologique dans la littérature que nous mobilisons¹³.

D'une part, Le tournant biotechnologique coïncide avec le tournant « pratique » de la philosophie des sciences. En travaillant à remettre en question la dualité conceptuelle opposant théorie et pratique, les auteurs centraux de cette approche proposent un renouveau majeur dans les façons d'analyser les sciences comme une activité de représentation indissociable de l'intervention (Hacking 1983)¹⁴. S'opposant à une l'élaboration d'une définition essentialiste de la science, Bruno Latour propose d'étudier la science comme une activité « en train de se faire ». Il propose ainsi une définition relationnelle des sciences qui sont constituées de collectifs d'humains et de non-humains orientés vers la production de faits scientifiques. Ce déplacement est également un déplacement des méthodes de l'analyste (et de l'analyste lui-même) qui, pour étudier les dispositifs expérimentaux, se rend dans le laboratoire aux côtés des scientifiques. Ceci a donné naissance au courant dans des études mieux connues aujourd'hui sous le nom d'ethnographies de laboratoires¹⁵ (Knorr 1981; Latour 1983; Lynch 1985). Ces

¹³ Ce paragraphe n'entend pas se lancer dans un résumé de l'abondante littérature existante sur les biotechnologies et dont une partie sera développée tout au long de la thèse.

¹⁴ En 1983, le philosophe des sciences Ian Hacking publie « *Representing and intervening: Introductory topics in the philosophy of natural science* », un ouvrage de référence dans lequel l'auteur défend la thèse d'une indissociabilité entre la représentation de la réalité et le fait d'intervenir sur celle-ci. Hacking dénonce le manque d'intérêt porté par la philosophie concernant le caractère expérimental des théories qui est réduit à un simple vassal de ces dernières. A l'inverse, il montre en quoi l'expérimentation a une vie propre en tant qu'elle crée de nouveaux phénomènes auparavant inexistantes ou inaccessibles. Ainsi, les théories n'existent pas de façon hors sol, elles sont nécessairement déjà inscrites dans les contextes pratiques et expérimentaux les plus variés.

¹⁵ A la fin des années 70, Latour, en compagnie de Steve Woolgar, empruntent les méthodes de l'anthropologie qu'ils appliquent à l'espace d'un laboratoire californien pendant plus de deux années. Enquêtant sur la genèse d'un fait scientifique (l'identification de la TRF), les auteurs montrent comment les faits ne sont pas découverts mais qu'ils sont issus d'une chaîne de traduction entre des éléments matériels et symboliques médiés par des instruments (les inscripteurs). Le livre issu de cette enquête, « *La vie de laboratoire* », entraîne dans son sillon de nouveaux chercheurs en sciences sociales, à prendre le laboratoire comme terrain de l'enquête ethnographique

ethnographies réalisées au début des années 80 ont montré que la production de faits scientifiques est une activité située, contingente et qui transforme le monde davantage qu'elle ne le décrit de manière surplombante¹⁶. Latour montre en particulier à quel point les frontières entre le scientifique et le social sont poreuses. Les interactions entre le laboratoire et le monde extérieur sont médiées *via* ce que les auteurs appellent un « cycle de crédibilité » (Latour et Woolgar, 1979) permettant de convertir la production littéraire (faits) en ressources pour lancer de nouvelles expériences (traductions)¹⁷.

Parmi les très nombreuses critiques adressées aux travaux d'ethnographies de laboratoire, nous faisons nôtre celles considérant, que bien que résultant de négociations locales et contingentes la production de savoir est conditionnée par des macrostructures sociales et politiques¹⁸ pour former des *régimes* de production de savoir. Il faut distinguer une notion de régime de savoir que l'on qualifiera « d'internaliste » inspirée de la théorie des champs de Bourdieu (1975) portée notamment par les sociologues Terry Shinn et Anne Marcovitch (2012), d'une notion qui s'inscrit dans les travaux STS qui a été développée notamment par Dominique Pestre (2003). Si pour les deux notions, la dimension temporelle est constitutive, la première revendique une autonomie radicale d'une science qui reste « pure » malgré l'existence des interactions avec d'autres formes d'activités sociales. La notion de régime de savoir développée par Pestre reste cohérente avec les approches du tournant pratique mais, au-delà d'une historicisation des pratiques, « *l'idée de régime postule l'interdépendance des activités humaines et l'existence d'effets systémiques qui saisissent toujours les sciences et les font advenir dans l'histoire.* » (Pestre, 2003 : 106). Un régime se décrit alors comme une

(Knorr-Cétina, 1981 ; Lynch, 1985). Toutes ces enquêtes mettent à jour le travail et les stratégies des scientifiques dans la construction d'une réalité en apparence autonome, ce que Latour appelle « une boîte noire ».

¹⁶ Comme le note le sociologue Daniel Lee Kleinman, ces ethnographies de laboratoire partagent quatre résultats généraux qui constituent encore aujourd'hui un socle d'acquis sur lequel est fondé le domaine des études des sciences et des techniques : « *First, the work points to the importance of the local rather than the universal in knowledge production. Second, this research stresses the centrality of contingent factors rather than the strictly logical or rational in knowledge construction. Third, according to these investigations, laboratory practice is about the creation of order from disorder and the transformation of nature in the laboratory. That is to say, science is not about the simple reading of nature. Indeed, nature itself is transformed in laboratory contexts. Finally, and most generally, this scholarship led researchers to the conclusion that science is, as Knorr Cetina (1981) noted, a process of construction, rather than description.* » (Kleinman 2003: 45)

¹⁷ Ce résultat est considérable puisqu'il permet une conversion d'un grand nombre de ressources en crédit scientifique, une « monnaie » déterminante dans la structuration d'un champ autonome (Bourdieu 1975).

¹⁸ Nous écartons ainsi de notre perspective analytique les travaux remettant en cause le tournant pratique.

« combinaison spécifique de formes élémentaires¹⁹ de régulation » à un temps donné (Gaudillière et Joly, 2006) où les régulations désignent à la fois l'ordre stabilisé des dispositifs et des règles formelles (du droit et de l'économie notamment) mais également l'ensemble des normes techniques, protocoles, conventions stabilisées qui déterminent la légitimité d'une action.

D'autre part, les biotechnologies ont été un terrain particulièrement fertile pour analyser le changement de régime de production de savoirs des années 70²⁰²¹. Les années 70 sont le moment d'un glissement entre la physique théorique qui abandonne aux sciences de la vie sa primauté dans les imaginaires collectifs²². Comme le notent les historiens Christophe Bonneuil et Dominique Pestre (2015 : 19):

« Peut-être aussi parce qu'elles se solidifient dans les années de libéralisation économique, les modes de travail de ces sciences apparaissent comme d'emblée « pragmatiques ». Elles sont explicitement orientées vers et par des volontés d'action technologique, leur efficacité est d'abord gagée sur des savoir-faire et des techniques – elles sont, en un sens, des manières de faire et de manipuler autant que des « corps de connaissances ».

Les ontologies des sciences du vivant deviennent ainsi l'étalon des régulations de savoirs pour la période contemporaine²³. Dans la lignée des travaux de Michel Foucault sur le biopouvoir, de nombreux travaux des études des sciences ont ainsi fleuri autour du

¹⁹ Les auteurs identifient alors quatre éléments de régulations à savoir 1- une régulation étatique où les opérateurs sont les administrations et les corps de spécialistes ; 2- une régulation marchande reposant sur l'existence de droits de propriété et les échanges entre recherche entrepreneuriale et académique ; 3- une régulation professionnelle garantie par l'existence de monopole de l'expertise reconnu par l'état (notamment les communautés autonomes de savants) ; 4- et enfin, une nouvelle régulation apparue dans les dernières décennies du 20^{ème} siècle autour de la figure du consommateur civique, du citoyen, des mobilisations autour des controverses, de problématiques liées à la consommation ou plus largement aux sur les choix d'innovation (Gaudillière et Joly 2006).

²⁰ Pour un propos à la lisière entre histoire de la biologie et positionnement des STS nous renvoyons à l'article Gaudillière (2009)

²¹ Commençons par noter que les ethnographies mentionnées un peu plus haut ont toutes en commun d'avoir été réalisées au sein de laboratoire de biologie. D'autres travaux ont bien sûr été menés dans des domaines scientifiques divers, notamment en physique des hautes énergies (Traweek 1992; Cetina 1999)).

²² « Depuis la fin des années 1970, ce sont d'autres sciences de laboratoire, d'autres technosciences qui ont pris cette place dans les imaginaires et, dans une mesure un peu moindre, dans les réalités industrielles : les sciences de la vie et les biotechnologies, des sciences en mesure de recombinaison et d'optimiser le vivant. Leur rôle dans la guerre n'est pas aussi central que celui des sciences physiques et mathématiques mais elles conduisent à des formes de biopolitique historiquement neuves à l'interface des individus et des marchés. » (Bonneuil et Pestre, 2015 : 19)

²³ « Biological sciences and their applications have brought about ontological changes and reclassifications in the world, producing new entities and new ways of understanding old ones. Such changes entail a fundamental rethinking of the identity of the human self and its place in larger natural, social, and political orders. » (Jasanoff, 2007: 6)

préfixe « bio ». Pour le sociologue Nikolas Rose, l'essor de la biologie moléculaire et des biotechnologies marque également l'émergence d'une nouvelle façon d'exercer le pouvoir dont l'objet est la vie elle-même, se déployant à travers des stratégies d'intervention, des discours de vérité et des modes de subjectivation²⁴. Rose et l'anthropologue Paul Rabinow insistent fortement sur la positivité du concept de Foucault en s'attachant à montrer les formes de sociabilité nouvelles engendrées par l'essor des biotechnologies (bio-socialité²⁵) ou encore de nouvelles manières de faire de l'anthropologie²⁶ qui ont notamment été testées auprès des biologistes de synthèse nord-américains²⁷. D'autres travaux ont davantage insisté sur les transformations engendrées par le développement des biotechnologies en termes d'économie politique autour de la notion de bio-capital (Rajan, 2006). Selon Kaushik Sunder Rajan, les biotechnologies permettent de décrire la dynamique du capitalisme et une forme spécifique de capitalisme fondée sur l'épistémologie des sciences de la vie²⁸. Le développement de l'industrie biotechnologique réunit dans une même dynamique des savoirs sur le caractère mouvant et génératif du vivant et de nouvelles formes de vie qui font l'objet d'un système économique fondé sur la gestion des flux et la spéculation financière (comme la bio-économie, (Cooper 2008)). De façon plus locale, Joly et Gaudillière font l'hypothèse d'une transformation des outils de propriété intellectuelle -brevet en tête-conduisant à l'apparition d'une ontologie biologique des brevets qui se met en place suite aux contestations des brevets sur le vivant dans les années 90-2000 (Gaudillière et Joly, 2013)²⁹. Les auteurs montrent alors que ces critiques sont intégrées et qu'elles

²⁴ Rabinow and Rose, 2006

²⁵ « *In the future, the new genetics will cease to be a biological metaphor for modern society and will become instead a circulation network of identity terms and restriction loci, around which and through which a truly new type of autoproduction will emerge, which I call « biosociality ».* (Rabinow 2005)

²⁶ « *We are convinced that the time is ripe for a molecular anthropology that includes scientific, technological, political, cultural and ethical dimensions.* » (Pálsson et Rabinow 1999)

²⁷ Rabinow and Bennett, 2012

²⁸ « *I used 'biocapital' as a concept to mean multiple things in relation to 'capitalism' [...] biocapital simultaneously manifests as a specific case study of systems of capitalism- one situated lens through which we can view the emergence of capitalist logics and systems writ large- and as a particular form of capitalism made specific because of emergent technologies and epistemologies of life sciences.* »(Rajan 2006).

²⁹ « *Le système des brevets s'appuie pour cela sur deux ontologies différentes de l'invention (Pottage, 2010) : la plus ancienne est celle de la machine, inscrite dans les premières lois sur la propriété intellectuelle, elle a progressivement été étendue à l'ensemble des procédés de production ; la seconde, stabilisée entre la fin du XIXème siècle et le début du XXème siècle, est celle de la substance, initialement centrée sur les produits de la synthèse organique, elle a été généralisée à toute composition de matière susceptible d'être décrite par une*

conduisent à la stabilisation d'un système de propriété intellectuelle moins restrictif mais également à un élargissement des entités potentiellement brevetables.

La bio-ingénierie : un régime de production de savoirs technoscientifiques

La suite du tournant biotechnologique est également marquée par une succession de domaines ou de technologies qualifiés d'« émergents » : OGM, cellules souches, nanotechnologies, génomique, et bien sûr biologie synthétique etc. Ces appellations foisonnent, se parent de promesses, traversent les espaces sociaux, sont sources de programmes scientifiques, d'objets, d'usages, de promesses révolutionnaires, de mobilisations critiques (ou non) etc.

D'un côté, toute une littérature s'est développée autour de ces domaines émergents en plaçant une attention toute particulière sur les scientifiques, leurs promesses³⁰, leurs pratiques³¹, leurs façons de s'organiser³² mais aussi les façons de mettre en débat ces savoirs et ces technologies³³, de les critiquer et de se mobiliser³⁴ ou encore d'anticiper ces critiques³⁵. Cet intérêt tout particulier des STS pour les domaines et technologies émergentes trouve ses racines dans les premières ethnographies qui ont fait du laboratoire un lieu d'observation clé pour l'étude des recompositions de l'ensemble des sociétés contemporaines. Il s'agit d'étudier la « laboratorisation du monde » (Callon et al., 2001 : 98) en train de se faire au plus près des communautés scientifiques, de leur production et de leurs intermédiaires directs. Comme nous le verrons par la suite, la biologie synthétique est un cas emblématique de l'intérêt des STS pour ces nouveaux domaines. De véritables communautés de sociologues, anthropologues, historiens ou philosophes se rassemblent autour de la biologie synthétique pour proposer de nouvelles

conjonction de formules et de propriétés chimiques. Aucune de ces ontologies ne fournit, a priori, de catégories justifiant la brevetabilité des entités biologiques. » (Pierre-Benoit Joly et Gaudillière 2015)

³⁰ Audetat, 2015; Hedgecoe et Martin, 2003; Joly, 2013

³¹ Calvert et Fujimura, 2011; Vinck et al. 2006

³² Merz and Sormani, 2015; Molyneux-Hodgson and Meyer, 2009

³³ Callon *et al.* 2001; Joly, 2001; Joly et Kaufmann, 2008; Laurent, 2011

³⁴ Heller, 2002

³⁵ Karinen and Guston, 2009; Angeli Aguiton, 2014

approches théoriques sur la manière d'analyser les relations entre les sciences contemporaines et les diverses dimensions sociales et politiques. Néanmoins, la finesse des observations recueillies est trop rarement historicisée³⁶ alors que la concentration des chercheurs sur un domaine restreint conduit à des analyses parfois très singulières comme cela sera discuté par la suite. Dès lors, il s'agit d'interroger l'émergence et la stabilisation de la biologie synthétique en s'éloignant de « l'émergence » et en adoptant une perspective temporelle qui étudie pas à pas la production de savoirs autour de l'ambition d'ingénieriser le vivant depuis les années 70-80. Nous serons alors davantage intéressés par caractériser la manière dont les réseaux sociotechniques de la biologie synthétique se clôturent et non comment ils prolifèrent.

D'un autre côté, ces domaines ou technologies émergents sont également étudiés par les approches en termes de régimes de savoir depuis une perspective « méso »³⁷ qui analysent les modalités d'articulations précises entre les pratiques hétérogènes des sciences et les macrostructures sociales. A partir des biotechnologies ou des savoirs sur le vivant, plusieurs modèles théoriques³⁸ ont été développés pour saisir les modalités de ces articulations à travers le suivi de la trajectoire d'innovations (plante génétiquement modifiée et tests de dépistage des risques de maladies génétiques) (Gaudillière et Joly, 2006) ou de trajectoires de la recherche publique sur la recherche agronomique en France³⁹ (Bonneuil et Thomas, 2009). Privilégiant la moyenne durée, les auteurs enquêtent peu sur les pratiques contemporaines de laboratoires et les régulations professionnelles de la science académique (disciplines, articles, conférences, collectifs

³⁶ On peut noter l'exception de Luis Campos qui replace la biologie synthétique dans une histoire de plusieurs siècles ce qui l'oblige à être très générique sur le tournant biotechnologique. (Campos 2009)

³⁷ Au-delà des articulations d'échelles temporelles et sociales, le caractère « méso » renvoie à la dimension processuelle de la constitution des régimes de savoirs (Abbott 2016).

³⁸ Tel est également le programme de la Nouvelle Sociologie Politique de la Science (NPSS) fondée au milieu des années 2000 par un groupe d'universitaire américains. Autour de la question séminale « Qu'y-a-t-il de politique dans la science ? » (p1), les sociologues Kelly Moore et Scott Frickel, développent un programme à l'intersection entre études des sciences, histoire, science politique et sociologie : « *Research in this volume and elsewhere that we cast under the rubric of NPSS considers the intersection of rules and routines, meanings, organizations, and resource distributions that shape knowledge production systems. Sensitive to the arguments and incorporating insights gained from cultural science studies, but with an explicit focus on the structural dimensions of power and inequality in knowledge politics, NPSS extends the cultural schools' thick descriptions of how science works toward research explaining why science works better or more often for some groups than for others, and the ways in which social attributes such as race, gender, class, and profession interact with and condition those particular outcomes.* » (Frickel et Moore, 2006: 7)

³⁹ Un des moteurs de cet emprunt est la discussion qu'ouvrent les deux historiens avec les travaux de Franck Aggeri et Armand Hatchuel à qui ils reprochent le caractère flottant de l'analyse méso durant la période 1946-1980 ainsi que l'occultation de la montée des logiques marchandes et du retrait des régulations sectorielles et étatiques (Bonneuil et Thomas, 2009).

informels) pour se concentrer sur la tension entre régulation marchande (droits de propriété, des formes de financement des activités d'innovation et du réglage des relations entre activité entrepreneuriale et recherche académique) et une régulation consumériste-civique (interventions des « usagers », l'impact des choix de consommation sur les dynamiques d'innovation, recours aux médias, controverse). Cependant, alors que la constitution conjointe d'identités collectives et de savoirs a été bien renseigné pour la société civile⁴⁰ elle ne l'est guère dans les espaces plus traditionnels (le laboratoire académique ou industriel). La mise à distance temporelle de la biologie synthétique nous offre un chemin à travers les récits dominants pour questionner l'unicité du processus de molécularisation. Si les travaux ont pour l'heure insisté sur les manières de réguler les biotechnologies entre « marché » et « société civile », nous enquêtons depuis la constitution pas à pas des communautés de professionnels de la bio-ingénierie.

La contribution de cette thèse tient à l'articulation de ces deux littératures à partir d'une enquête sur la bio-ingénierie depuis le tournant biotechnologique des années 70-80 jusqu'à l'émergence et la stabilisation de la biologie synthétique au milieu des années 2010. Nous prenons la bio-ingénierie comme un prisme analytique fécond pour étudier la naturalisation d'un *rapport* entre biologie et ingénierie qui s'est institutionnalisé depuis les années 70 et qui est devenu le modèle du régime de savoirs contemporains. Comme souvent dans la littérature STS, le trait d'union de bio-ingénierie est tout sauf anecdotique puisqu'il insiste sur le caractère relationnel du processus que nous cherchons à caractériser. Il ne s'agit pas uniquement de décrire des pratiques stabilisées autour d'un axe polarisé où biologie et ingénierie sont essentialisées mais d'analyser comment s'instaure une dynamique de production de savoirs où ce qu'est le vivant (bios) et la manière dont il est saisi (ingénierie) sont coproduits (Jasanoff, 2004, Molyneux-Hodgson et Balmer, 2013). Nous cherchons à comprendre non pas directement ce qu'*est* la bio-ingénierie mais ce que *fait* l'ingénierie à la biologie et réciproquement. Pour cela nous nous focaliserons sur les pratiques scientifiques et la constitution des communautés de savants, académiques ou industriels, qui revendique des approches de bio-ingénierie.

⁴⁰ Nous renvoyons ici aux travaux sur la participation des activistes pour l'accès aux traitements de nouvelles thérapies dans le cas du SIDA (Epstein, 1996), à la collaboration des associations de patients de myopathes et des biologistes (Rabeharisoa et Callon, 1999) ou à la sélection participative en agriculture (Bonneuil et Demeulenaere 2011)

Il nous faut cependant davantage préciser les frontières et la nature de notre objet d'étude. Conscients que les promesses de rationaliser ou d'ingénieriser la biologie accompagnent les sciences du vivant depuis leurs origines, ou pour le moins depuis le début du 20^{ème} siècle (Campos, 2009), nous limitons l'analyse aux régulations professionnelles de la bio-ingénierie depuis le tournant biotechnologique. Rappelons que, dans la lignée de Gaudillière et Joly (2006), le terme de régulation est à prendre dans un sens large. Aussi, notre enquête ne saurait se réduire à l'étude des disciplines académiques. Elle inclura la constitution de collectifs plus informels structurés autour du développement de produits industriels ou bien de lieux spécifiques. Nous suivrons la manière dont *certain*s acteurs (individus ou organisations) et *certain*es communautés investissent la biologie depuis des répertoires de pratiques et de représentations ingénieures déjà stabilisées, ou avec l'ambition d'en fonder de nouveaux. Ceci exclut de l'analyse les usages discursifs de l'ingénierie du vivant qui, s'ils disent quelque chose des représentations sur le vivant, ne permettent pas d'ouvrir une enquête suffisamment localisée. Nous parlerons alors de la bio-ingénierie comme d'un régime de production de savoirs dans le sens où nous suivrons les variations dans le temps des *relations* entre des *manières* « d'être bio-ingénieur », de qualifier l'activité épistémique par l'ingénierie et d'articuler les collectifs de bio-ingénieur avec des formes de régulations économiques et sociales (marché, agences de régulations, disciplines).

Anticipons par avance les critiques quant à un usage trop libre ou trop limité de certains travaux de l'histoire et la sociologie sur les ingénieurs dans lesquels nous puisons⁴¹⁴² : notre usage de l'ingénierie est surtout conceptuel et il ne vise pas tant à contribuer à la littérature spécialisée en ingénierie qu'à proposer une grille analytique permettant de questionner certaines évidences du régime de savoirs contemporains. Dans la suite du texte, nous détaillons trois axes de recherche qui explicitent les dimensions du régime que nous cherchons à caractériser.

⁴¹ Ainsi, si nous adhérons à la position de Dominique Vinck de regarder les pratiques des ingénieurs, nous entendons avoir un usage à la fois plus conceptuel de l'ingénierie, en tant que c'est une façon d'insister et de lier des angles analytiques, et plus restreint, en tant qu'elle ne fait référence qu'aux pratiques des sciences du vivant depuis les années 70-80. (Vinck, 2014; Vinck et al. 2006)

⁴² Parmi les principaux ouvrages sur l'ingénierie et les ingénieurs, nous renvoyons à : Grelon, 1989; Picon, 1993; Shinn, 1978; Vérin, 1993; Vincenti, 1994

A. Les ingénieurs chimistes investissent un angle mort du tournant biotechnologique

Focalisées sur l'essor de la biologie moléculaire, les biotechnologies sont rapidement réduites au génie génétique alors qu'auparavant elles recouvraient un large ensemble de pratiques allant de la microbiologie à la fermentation (Bud, 1991). Pour la plupart des historiens, l'origine de ce que l'on appelle biologie moléculaire est buissonnante et son institutionnalisation dans les années 50-60 comme discipline fondamentale est analysée comme la cristallisation d'un processus de longue durée où collaborent et s'affrontent différentes communautés épistémiques. L'ontologie informationnelle de la biologie n'est pas pure et elle est le fruit de compromis et de l'appropriation des métaphores de la cybernétique par les biologistes expérimentaux. Selon Lily Kay, le « code » génétique et les théories cybernétiques sont des analogies fertiles ayant inspiré des biochimistes dans la mise en place d'expériences décisives pour la stabilisation des pratiques de la biologie moléculaire (Kay, 2000). De même, Rheinberger montre comment la structure chimique de la molécule d'ADN permet à la fois de matérialiser le concept de gène et de le doter de propriétés informationnelles. Enfin ce n'est pas tant l'importation de théories issues de la physique qui a marqué l'émergence de la biologie moléculaire que l'appropriation ou la mise au point d'instruments permettant de pouvoir isoler, discrétiser et représenter le vivant à l'échelle moléculaire (Strasser, 2006 ; Morange, 2013).

Nous étudierons l'investissement des ingénieurs chimistes en biologie entre les années 80 et aujourd'hui à partir d'une enquête scientométrique et du suivi de trajectoires de molécules et de scientifiques en France et aux Etats-Unis. Nous identifierons alors une molécularisation que nous qualifions de dérivée au sens où l'établissement de ces pratiques s'effectue dans l'ombre de la biologie moléculaire et des programmes de soutien aux biotechnologies à ADN (programme génome humain notamment). De plus, les pratiques des ingénieurs du métabolisme se concentrent non pas sur les propriétés de l'ADN mais sur celles des enzymes qui sont le nœud de l'articulation entre biologie et ingénierie. Nous verrons alors comment ces ingénieurs du métabolisme interagissent avec une nouvelle génération de bio-ingénieurs inspirée de l'électronique à l'origine de la naissance de la biologie synthétique.

B. Les bio-objets au cœur du régime technoscientifique

Procédant à une étymologie du mot ingénieur, l'historienne Hélène Vérin insiste sur une des qualifications médiévales de l'ingénieur, l'*engignour*, qui désigne la personne « doué d'engin : d'esprit d'intelligence ; celui qui met en œuvre son engin : son invention (*engineer*) et celui qui produit des engins : machines, instruments » (Vérin, 1984). Cette définition invite à accorder une attention particulière aux objets dans la production de savoirs technoscientifiques. Le rapport qui s'établit entre la biologie et l'ingénierie, la façon dont l'ingénierie saisit la biologie (et réciproquement) par l'étude des pratiques de construction de bio-objets spécifiques (Vermeulen, Tamminen, et Webster 2016).

Pour saisir la bio-ingénierie, un premier défi tient à l'impossibilité de distinguer *a priori* ce qui relève de l'ingénierie et ce qui est du ressort de la science dans la période contemporaine⁴³. Cette difficulté a été pointée par Terry Shinn et Bernward Joerges qui montrent que les distances professionnelles et intellectuelles entre science et ingénierie ont fortement diminué depuis le début du 20^{ème} siècle, marquant la naissance d'un régime qu'ils qualifient de recherche-technologie et où les instruments eux-mêmes sont devenus l'objet de travaux scientifiques (Shinn et Joerges, 2001)⁴⁴. Tout en indiquant que la recherche-technologie est « la matrice de la technoscience » Bernadette Bensaude-Vincent ajoute que la technologie est également le milieu, l'élément moteur, de la recherche scientifique (Bensaude-Vincent, 2009). Ainsi, les réalisations techniques conçues lors de l'activité scientifique n'ont pas nécessairement pour horizon la « purification » (Latour, 1991) et elles participent à la construction de la crédibilité scientifique. Si, comme l'indique Ian Hacking, toute représentation du réel est indissociable d'une intervention sur ce dernier, les dernières décennies privilégieraient la mise en place de dispositifs expérimentaux consacrés à la fabrication et l'étude d'objets ou d'images dont l'existence même ferait office de preuves (Daston et Galison, 2007). Ainsi, certains philosophes des sciences contemporains insistent pour assimiler la

⁴³ Une approche en termes de bio-ingénierie ne renvoie pas directement à une épistémologie ingénieure centrée sur la conception (*design*) d'artefact et la production de savoir à visée utilitaire comme l'a théorisé Walter Vincenti à partir de l'aéronautique (Vincenti 1994).

⁴⁴ La recherche-technologie désigne un régime de production de savoir scientifique issue des années 30 insaisissable par les catégories habituellement utilisées (science/ingénierie, académie/industrie, public/privé). La principale caractéristique de la recherche-technologie est de se consacrer à élaborer des lois générales sur l'instrumentation ce qui rend la communauté particulièrement diffuse.

production de faits à la connaissance du mode d'existence d'objets scientifiques⁴⁵ (Bensaude-Vincent, 2009 ; Bensaude-Vincent, Loeve, Nordmann, 2011 ; Guchet, 2011). Dans la suite de notre travail, nous serons ainsi amenés à discuter de l'importance de la « *preuve de concept* » (PoC), une notion familière de l'ingénierie qui implique la création d'artefacts⁴⁶. Nous verrons alors comment cette notion s'applique à la biologie, conduit à la construction de bio-objets qui conduisent à la publication d'articles scientifiques. Ces bio-objets sont le nœud de la crédibilité et permettent de nouvelles prises pour articuler l'établissement de la crédibilité scientifique et la mobilisation de ressources extérieures (Latour et Woolgar, 1979), en particulier auprès de l'industrie. Les sciences de l'ingénieur sont diverses mais relativement stables institutionnellement. Depuis la fin du 19^{ème} et le début du 20^{ème} siècle, on assiste à l'autonomisation de disciplines ingénieures comme l'ingénierie civile, l'ingénierie électronique ou encore l'ingénierie chimique qui stabilisent des cultures épistémiques distinctes pour reprendre le concept de Knorr-Cétina, c'est à dire des techniques, des aspects cognitifs et des dimensions sociales⁴⁷. L'enjeu est alors de comprendre comment s'articulent ces cultures épistémiques spécifiques à la biologie, à travers quels instruments, organisations, concepts ? Quels peuvent être alors les processus de bio-objectivation et comment sont-ils stabilisés ?

La construction des bio-objets sera principalement enquêtée à partir d'analyses scientométriques de publications scientifiques et d'observations ethnographiques multi-situées. Nous identifierons alors trois manières distinctes d'articuler ingénierie et biologie associées ici à trois types de bio-objets: la voie métabolique ; la biobrick™ et le circuit génétique. Chacun de ces bio-objets renvoie des manières de savoir et de faire qui diffèrent selon le type d'ingénieur qui les produit. Nous insisterons sur le fait que la

⁴⁵ « *Le mode d'existence des objets scientifiques est circonscrit par leur occurrence dans l'état des choses. Puisque l'existence d'un état de choses est considérée comme un fait, les objets scientifiques sont pertinents dans la mesure où il y a des faits à leur sujet. Et puisqu'il est devenu un lieu commun philosophique qu'on ne peut pas connaître les choses telles actions et les réactions, ou les réponses équivaut à connaître des faits à leur sujet, et ces faits plutôt que les objets eux-mêmes fondent les sciences qu'elles sont en elles-mêmes, la manière de connaître les objets est d'énoncer ces faits, c'est-à-dire comment les objets apparaissent dans des contextes spécifiques d'expérience en étant observés, sondés ou incités de façon spécifique.* » (Bensaude-Vincent et al. 2011).

⁴⁶ Le dictionnaire Oxford 2014 définit une preuve de concept comme étant une « *preuve (généralement issue d'une expérience ou d'un projet pilote) démontrant qu'un concept de conception, une idée, etc., est réalisable* » (Oxford English Dictionary, 2014).

⁴⁷ « *This book is about epistemic cultures: those amalgams of arrangements and mechanisms-bonded through affinity, necessity, and historical coincidence- which, in a given field, make up how we know what we know. Epistemic cultures are cultures that create and warrant knowledge, and the premier knowledge institution throughout the world is, still, science.* » (Knorr-Cétina 1999: 1).

stabilité et la portée des savoirs est conditionnée par l'articulation entre des pratiques et des concepts issus de la biologie moléculaire et des répertoires ingénieurs déjà existants. Ainsi, la voie métabolique est le bio-objet central des ingénieurs du métabolisme qui s'efforcent de traduire les pratiques de l'ingénierie chimique à travers l'enzyme qui joue un rôle analogue à l'opération unitaire, un concept central dans l'ingénierie chimique. La stabilisation d'une voie métabolique est indistinctement celle de tout un milieu industriel orienté vers la production (souche, instrument, marchés). A l'inverse, la première génération de la biologie synthétique des années 2000 cherche à se dissocier totalement de la biologie mais aussi du milieu des biotechnologies à ADN autour de la création d'un bio-objet standard, la *biobrick™*, sans parvenir à rendre crédible ce programme scientifique qui est progressivement marginalisé. Sur cet échec se stabilise au début des années 2010 une biologie synthétique qui s'appuie sur la notion de circuit de régulation génétique, issue des travaux de Jacob et Monod, pour construire un programme de recherche centré sur la construction de circuits génétiques sur le modèle de l'électronique. Tout au long de notre enquête, nous nous efforcerons de montrer que les « échecs » ou « succès » de ces articulations sont des processus complexes où réseaux de scientifiques, agences fédérales, industries mais aussi microorganismes s'agentent et s'inscrivent dans un certain ordre institutionnel et temporel qu'ils participent à transformer.

C. La bio-ingénierie : des relations académie-industrie spécifiques

Contre le mythe d'une science fondamentale échappant aux contingences sociales et politiques, les STS n'ont eu de cesse de souligner l'impureté radicale des sciences et la participation d'une multitude d'acteurs non-académiques dans la production de savoirs. Ces travaux ont par exemple documenté la façon dont des nouveaux mouvements sociaux ont pu faire cause commune autour de la critique ou du développement technoscientifique (OGM, SIDA, nucléaire) ou ont montré comment la montée d'un capitalisme académique (Slaughter et Rhoades, 1997) et la commercialisation de la science (Mirowski et Sent, 2008) transforment la manière de « faire science » tout comme celle « d'être scientifique »⁴⁸. Parmi ces travaux, la figure du chercheur-

⁴⁸ Les travaux mentionnés font ici référence à la montée des régulations civique et marchande mentionnée dans les modèles méso de Joly et Gaudilière (2006) et de Thomas et Bonneuil (2009).

entrepreneur a été bien documentée (Zucker et Darby, 1997 ; Shapin, 2010 ; Gaudillière, 2015). Le régime contemporain de production de savoir marquerait la fin d'une science industrielle où les « usines à chercheurs » des pôles de Recherche & Développement des grandes industries (chimie, électronique, pharmacie, aéronautique) seraient dissoutes au profit d'une externalisation de la recherche conjointe à l'essor de la figure du chercheur-entrepreneur. S'ils sont précieux, ces travaux ont manqué de documenter les articulations spécifiques d'une « science industrielle » et d'une « économie de la connaissance », qui restent opaques et que cette thèse propose de déplier.

Une entrée par la bio-ingénierie permet d'interroger les transformations récentes des relations science et industrie à l'époque contemporaine⁴⁹. Les travaux sur les sciences de l'ingénieur ont déjà établi que les porosités entre science et ingénierie, académie et industrie, sont instituées de longue date voire qu'elles sont *constitutives* de la genèse non seulement de nouveaux savoirs mais également de nouvelles disciplines (Ndiaye, 2001; Grossetti et Detrez, 2000). Sans pour autant développer des départements de recherche en interne, certains grands acteurs industriels (particulièrement l'entreprise DuPont) ont ainsi investi dans la production de savoirs génériques avec, entre autres, pour ambition de former de nouveaux spécialistes. Ces disciplines se développent dans des organisations académiques de type écoles d'ingénieurs appliquées en France (Grossetti et Détrez, 2000) ou bien dans les départements d'ingénierie dans les universités américaines, en particulier au MIT qui est considéré comme l'organisation paradigmatique des relations entre académie et industrie (Lécuyer, 1998 ; Ndiaye, 2001; Noble, 1977 ; Servos, 1980). Si ces analyses ont l'intérêt de théoriser les relations entre académie et industrie à partir du génie chimique, elles n'entrent pas dans la spécificité des savoirs.

Nous nous sommes alors demandés dans quelles mesures la *bio*-ingénierie s'articule à ces manières déjà instituées d'organiser les échanges entre industrie et académie autour de la production de corpus théoriques, d'objets et de *curriculum*. Autrement dit, entre « l'usine à chercheurs » de la science industrielle et la « montée du chercheur-entrepreneur » de l'économie de la connaissance ; dans quelles mesures les relations entre académie et industrie participent-elles à la constitution de communautés

⁴⁹ Notons bien ici qu'au regard de l'histoire de la biologie ou de la biomédecine où la construction de savoir s'étend également aux acteurs privés qui ont toujours participé à la stabilisation des « manières de savoir et de faire » (Pickstone 2001 ; Gaudillière 2015 ; Bonneuil 2013 ; Bud, 1991).

scientifiques « ingénieuses » et qu'est-ce que la création de ces communautés nous dit des régulations contemporaines?

Notre enquête nous mènera de part et d'autre de l'Atlantique et rendra visibles les logiques (parfois confinées et lentes, parfois accélérées) qui contribuent à faire de la bio-ingénierie un moteur de recomposition des relations entre académie et industrie. Aux Etats-Unis, la reformulation des relations académies et industrie s'opère par le foisonnement des disciplines. Nous enquêterons à partir du MIT où nous proposerons de retracer le développement du département de bio-ingénierie à travers l'étude des pratiques de trois groupes de scientifiques entre 1985 et 2016 mais aussi du programme fédéral *Engineering Research Center* (ERC) piloté par la *National Science Foundation* (NSF). Nous verrons alors ensuite comment la biologie synthétique qui s'annonçait initialement comme une utopie technicienne distribuée et ouverte née au début des années 2000 est marginalisée au début des années 2010 permettant à la fois de légitimer la naissance d'une nouvelle discipline académique- la biologie synthétique- mais aussi de renouveler les pratiques de l'ingénierie métabolique. En France, la reformulation des relations académie-industrie est orchestrée par les acteurs industriels. Notre travail se concentrera sur une enquête autour de l'INSA de Toulouse et du laboratoire de génie biochimique ainsi que sur le suivi de trajectoires de scientifiques et de projets industriels visant à moléculariser les procédés de production de molécules que nous appellerons roturières, car elles sont très communes et leurs marchés déjà existants (hydrocortisone, méthionine). Nous verrons alors comment la biologie synthétique permet d'articuler le pôle toulousain avec le principal centre des biotechnologies à ADN à savoir le Génomipole d'Evry.

Saisir la bioingénierie par l'émergence de la biologie synthétique : présentation des méthodes et du dispositif d'enquête

Le caractère diffus - tant du point de vue spatial, temporel ou social- de l'objet d'étude nous a amené à élaborer une posture théorique et empirique combinatoire. Notre dispositif d'enquête s'est constitué pas à pas, en marge des discours dominants de la biologie synthétique annonçant l'émergence de la « vraie » bio-ingénierie mais aussi en marge des travaux des sciences sociales consacrés à la biologie synthétique, dont nous verrons que la majorité se concentre essentiellement autour d'un nombre très restreint

d'acteurs ainsi que sur des analyses peu historicisées. Notre travail s'efforce d'inscrire l'ambition d'une avant-garde bio-ingénieure très visible (la biologie synthétique) dans une configuration sociale et historique plus épaisse. Pour cela, nous avons fait de l'émergence de ce domaine technoscientifique un opérateur analytique depuis lequel suivre la dynamique des régimes de production de savoirs.

A. Une combinatoire de lieux, trajectoires et communautés de praticiens

Notre enquête débute en 2012 à l'occasion d'une analyse scientométrique réalisée dans le cadre d'un master consacré à la caractérisation de l'émergence de la biologie synthétique. Pendant près de six mois, nous enquête s'est concentrée sur la constitution d'un corpus d'articles scientifiques et sur l'élaboration de méthodes d'analyse autour des problématiques spécifiques liées à l'émergence d'un nouveau domaine scientifique à partir de la plateforme CorText. Ce travail quantitatif de scientométrie, mené en collaboration avec Jean-Philippe Cointet, a également été nourri par la réalisation d'une dizaine d'entretiens avec des scientifiques français identifiés par la lecture d'articles scientifiques, de rapports institutionnels et par l'observation de conférences dédiées à la biologie synthétique. L'usage de la scientométrie a été très précieux puisqu'il nous a offert la possibilité de nous différencier de nombreux autres enquêteurs et ainsi de pouvoir obtenir plus facilement des entretiens auprès de scientifiques lassés des sollicitations de chercheurs en sciences sociales. De plus, cette première étude scientométrique nous a permis d'assister aux séances de l'Observatoire de la Biologie de Synthèse (OBS), la première institution de la biologie synthétique française, où nous avons pu observer les échanges entre les représentants scientifiques, institutionnels et associatifs à propos du développement de la biologie synthétique. Ces résultats préliminaires nous ont alors convaincu de la nécessité de mettre à distance les promesses et les individus les plus visibles de la biologie synthétique. Ainsi, l'analyse scientométrique et les observations à l'OBS ont montré que le domaine était essentiellement états-unien, polarisé autour de quelques organisations académiques à la culture ingénieure très marquée (MIT, le programme fédéral *Engineering Research Council*, INSA de Toulouse) et que la biologie synthétique nourrissait de profondes interactions avec des domaines déjà stabilisés comme l'ingénierie métabolique. Le début de la thèse (à la fin de l'année 2013) a ainsi été l'occasion d'un déplacement de l'analyse de la biologie synthétique vers la bio-ingénierie. Nous avons alors cherché à

développer une enquête transnationale traversant différents lieux de savoirs, retraçant les trajectoires de molécules et de scientifiques et interrogeant la coexistence de disciplines scientifiques dont certaines sont très visibles et d'autres confinées.

B. Une approche par les lieux

La focale sur les lieux de savoirs (Jacob 2014)⁵⁰ permet de considérer la singularité des pratiques de bio-ingénierie mais aussi l'existence de cultures locales déjà instituées qui ne se restreignent pas nécessairement à l'académie (Vinck 2003). Il s'agit de placer la dimension épistémique au cœur de l'histoire commune des acteurs et organisations locales. Pour les lieux de savoirs que nous allons décrire, nous chercherons moins à unifier la bio-ingénierie par une approche organisationnelle qu'à enquêter sur les pratiques de réseaux de scientifiques qui se revendiquent de la bio-ingénierie. Le rôle de ces réseaux⁵¹ est analysé dans le rapprochement et la coordination d'organisations voire de lieux de savoirs entre eux, comme nous le verrons par la suite. Une ethnographie multi-située a ainsi été réalisée au sein de centres de recherches localisés dans trois lieux. D'abord, le Génopole d'Evry, et plus particulièrement l'institut de biologie synthétique et systémique (iSSB, fondé en 2008). Créé en 1998 autour de la génomique et du séquençage du génome humain, le Génopole est aujourd'hui considéré comme étant le premier « bio-cluster » de France. Toulouse est le second lieu de savoir que nous explorerons à partir d'observations menées au sein du *Toulouse White Biotechnology* (TWB, fondé en 2011) dépendant du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés de Toulouse (LISBP). Enfin, le dernier lieu de savoir au sein duquel nous avons enquêté est le *Synthetic Biology Center* du MT (SBC, fondé en 2010) rattaché au département de bio-ingénierie du *Massachusetts Institute of Technology* (Cambridge). Alors que les deux premiers terrains ont pu être ouverts lors de l'enquête préliminaire, le terrain états-unien a été rendu possible par notre affiliation au

⁵⁰ Jacob décrit un lieu de savoir comme « *Un lieu de savoir est à la fois un lieu de construction, de matérialisation, d'objectivation, d'inscription et de circulation sociale. Il est indissociable d'une approche dynamique et génétique des savoirs, situés dans un cadre spatial et social. En passant d'un lieu à l'autre, les savoirs se construisent, se transforment, se scindent ou s'agrègent, changent de statut et de portée, vivent ou s'éteignent, circulent dans le temps et dans l'espace, à travers les sociétés humaines.* » (Jacob 2014 :p15).

⁵¹ Notre reprenons ici une perspective des réseaux adoptée par la "Nouvelle Sociologie Politique" de Scott Frickel et Kelly Moore (2006) qui définissent le réseau de la manière suivante « *Networks are dynamic configurations of relationships among individual and organizational actors. These configurations can operate within settings described entirely within a particular institutional setting, but we are most interested in the role that networks play in bridging or linking institutional domains and thus their operation as key mechanisms in the redistribution of power and in transformations of institutional arrangements* » (Frickel et Moore, 2006:p8).

programme *Science, Technology and Society* de la *Harvard Kennedy School* pendant l'année universitaire 2015-2016. En-dehors des observations participantes et non participantes, notre présence au MIT a permis de mener des recherches sur la base d'archives complétés par une série d'entretiens lors de l'absence d'archives. Le choix de ces laboratoires a été fait, d'une part, sur des critères d'auto-identification et de centralité dans le domaine de la biologie synthétique, une étiquette tenant parfois le rôle d'instrument de légitimité institutionnelle de ces récentes et fragiles organisations. D'un autre côté, chacun de ces centres (iSSB, TWB, SBC) est issu ou fortement dépendant d'une autre organisation de recherche, pérenne depuis plusieurs décennies, au sein desquelles des pratiques de bio-ingénierie préexistaient à l'émergence de la biologie synthétique.

C. Le suivi de communautés académiques par la scientométrie

L'analyse scientométrique de communautés scientifiques académiques a été actualisée et prolongée pendant la thèse, élargie à l'ingénierie métabolique, un domaine déjà institué qui s'est montré central dans la stabilisation de la biologie synthétique. Au-delà des particularismes locaux identifiés dans les lieux de savoirs, nous avons ici voulu comprendre l'élaboration et la dynamique de structuration des normes épistémiques et sociales de la bio-ingénierie. La thèse présente ainsi les analyses menées autour de deux corpus d'articles scientifiques rassemblés à partir de la base de données *Thomson Reuters Web of Science* (WOS): un premier corpus composé de 6 288 articles relatifs à l'ingénierie métabolique, et un second corpus rassemblant 4 605 publications pour la biologie synthétique. Ont conjointement été menées sur ces corpus : 1- des analyses de dynamiques épistémiques à partir de réseaux de *co-citations*; 2- des analyses de stratégies et de luttes pour l'établissement de la crédibilité au sein de la communauté scientifique à partir du développement d'indicateurs appliqués de manière systématique à la population de scientifiques . Ces méthodes sont partiellement développées dans le corps de la thèse ainsi que dans les annexes (ANNEXES METHODOLOGIQUES). Pour davantage de détails, nous renvoyons le lecteur à deux publications produites dans le cadre de cette thèse qui donneront une vision plus exhaustive de l'utilisation et de l'intérêt de ces méthodes ((Raimbault, Cointet, et Joly 2016; Raimbault et Joly, 2018 (à paraître))).

D. Des trajectoires de produits et de scientifiques

Une approche en termes de trajectoires de scientifiques et de molécules a également été choisie pour analyser la stabilisation et la circulation des pratiques et des objets au-delà des espaces académiques. D'un côté, nous avons enquêté sur trois molécules (hydrocortisone, L-méthionine, acide glucarique) identifiées comme étant à la fois des produits issus de la biologie synthétique et de l'ingénierie métabolique par des rapports institutionnels (OPECST, 2012 ; DOE, 2004), des think tanks (*Woodrow Wilson Center*⁵²) ou bien lors de conférences académiques. Nous avons particulièrement suivi des projets industriels menés par des académiques et des chercheurs contractuels, enquête que nous avons complétée avec des entretiens auprès d'anciens responsables de projets ainsi que des scientifiques industriels ou académiques. La méfiance des interlocuteurs industriels a toutefois été un frein à une enquête exhaustive. Ainsi, malgré nos demandes, nous n'avons pu avoir accès ni aux archives industrielles de Roussel-Uclaf, ni aux archives de l'équipe académique ayant collaboré avec l'industriel.

Les analyses scientométriques ont permis d'identifier des groupes restreints de scientifiques à partir desquels nous avons entrepris un travail prosopographique résumé en annexe (ANNEXE I, II et III), auprès des deux groupes centraux identifiés par la scientométrie (60 scientifiques). Nous interrogerons alors les positions frontières de ces scientifiques, en montrant le caractère déterminant des relations science/industrie (Joly et Mangematin 1996) et de l'entreprenariat. Des suivis de trajectoires plus poussées ont également été réalisés auprès de quelques figures particulièrement centrales avec lesquelles nous nous sommes entretenus, parfois à plusieurs reprises.

E. Une approche transnationale

Ethnographies multi-situées, trajectoires de molécules, scientométrie sont autant de collets posés entre la France et les États-Unis pour saisir une bio-ingénierie qui s'affranchit des frontières des états-nations. Dans notre cas, les conditions pour une comparaison internationale ne sont pas réunies. Premièrement, face aux foisonnements sémantiques liés à l'utilisation du « génie » mentionné précédemment, le risque est grand de tomber dans le piège du nominalisme amenant à comparer des entités n'ayant rien en commun. Deuxièmement, le caractère émergent de la biologie synthétique empêche de

⁵² Voir le site du recensement du think tank Woodrow Wilson Center <http://www.synbioproject.org/cpi/>

pouvoir identifier des critères stables. Enfin, troisièmement, la place centrale de l'industrie alliée à notre fenêtre temporelle caractérisée par un libéralisme hégémonique nous pousse à penser les circulations inter-frontières.

Notre approche n'est cependant pas celle d'un braconnage sauvage et s'inspire des comparaisons transnationales décrites par le politiste Patrick Hassenteufel⁵³. Il s'agit alors de comparer des cas singuliers dans la perspective d'une généralisation mais à une échelle qui se constitue *entre* les échelles d'analyses traditionnelles (locale, régionale, nationale) et les modifie en retour⁵⁴. Certes, la bio-ingénierie, prise à travers les réseaux de scientifiques ou bien les trajectoires d'objets-produits, traverse les frontières. Ceci ne doit pas nous faire oublier qu'elle est différemment appropriée selon les modalités nationales que nous tenterons de caractériser.

A travers ces quatre approches, quatre types de méthodes de sciences sociales ont été mobilisées à savoir l'observation participante et non participante, l'entretien semi-directif, l'étude documentaire à base d'archives ainsi que l'analyse scientométrique de corpus d'articles scientifiques. Au total, notre enquête cumule plus de sept mois d'observations au sein des trois lieux mentionnés précédemment (six semaines sur le site du Génomipole d'Evry en 2013, six semaines sur le site de l'INSA de Toulouse au début 2015 et plus de cinq mois au MIT entre la fin de l'année 2015 et le printemps 2016) et plus de 130 entretiens semi-directifs réalisés entre la fin de l'année 2012 et l'année 2016. Ces entretiens réalisés sur rendez-vous se sont doublés de nombreux échanges informels lors des séances d'observations ainsi que d'une vingtaine de « filatures ». Nous appelons filature, la méthode d'enquête consistant à suivre un acteur pendant une journée entière. Le choix de la filature a été adopté face à la taille des organisations rencontrées : les laboratoires qui nous ont acceptés regroupaient plusieurs dizaines voire centaines de membres. L'avantage d'une telle méthode est double puisqu'elle permet à la fois de pouvoir circuler à travers les mailles du réseau sociotechnique que nous cherchons à décrire mais également de voir quelles organisations le réseau met en relations et de quelle manière.

⁵³ Hassenteufel, 2006

⁵⁴ « *Le transnational ne peut pas simplement être considéré comme un niveau supplémentaire qui viendrait s'ajouter au local, régional ou national, selon une logique de changement de focale. Il est, au contraire, appréhendé en tant que niveau qui se constitue en interaction avec les précédents et qui génère des logiques, avec des effets en retour sur les autres logiques de structuration de l'espace* ». Hassenteufel (2006) citant Michaël Werner et Bénédicte Zimmerman.

La combinaison d'approches est cependant loin d'offrir une vision panoptique. La principale limite résulte de la discontinuité de l'approche combinatoire, qui fragmente à la fois spatialement et temporellement la bio-ingénierie. Il faut également noter la difficulté d'enquêter aujourd'hui sur les activités des industriels dont la protection des intérêts entrave le travail du sociologue. De plus, le secret industriel a également été un obstacle pour l'accès aux archives dans le suivi du projet de l'hydrocortisone mais également pour l'étude des centres ERC contemporains. Nous avons tenté de surmonter ces limites en proposant une combinaison originale entre des méthodes, dont le choix relève souvent du pragmatisme et du bricolage, une fabrication que nous espérons faire partager au lecteur dans la suite de notre travail.

Annnonce du plan de la thèse

La thèse s'organise en trois parties. Dans un premier temps, nous chercherons à saisir la bio-ingénierie en étudiant sa *carrière* au sein d'un des lieux emblématiques de l'ingénierie mondiale, le MIT. Cette partie explore la diversité des configurations mais aussi ce qui les lie et la manière dont la bio-ingénierie se répète tout en se différenciant dans ce que nous qualifions de *ritournelle* de la bio-ingénierie. Trois tentatives de formalisation de la bio-ingénierie entre le milieu des années 80 et le milieu des années 2010 seront décrites à partir de quatre variables (figures du praticien, système expérimental, rapport à l'industrie et organisations). Chacune de ces formalisations est appelée motif pour indiquer la singularité de ces entreprises de mise en forme (ou formulation) de la bio-ingénierie autour d'un groupe de scientifiques mais aussi leur appartenance au mouvement d'ensemble plus vaste de la ritournelle de la bio-ingénierie. Le premier motif de cette formalisation est le *Biotechnology Process Engineering Research Center* (BPEC), le premier centre de recherche consacré aux biotechnologies, financé dans le cadre d'un programme fédéral visant à renouveler les relations entre académie et industrie par l'ingénierie, l'*Engineering Research Center* (ERC). Nous retracerons la genèse de ce centre au MIT entre 1985 et 1998 en suivant un groupe de quatre ingénieurs chimistes qui posent les bases institutionnelles de la bio-ingénierie au sein de l'institut autour du projet de « faire entrer la biologie moléculaire en production ». Le second motif retrace les étapes du *Synthetic Biology Group* du MIT, un groupe informel d'ingénieurs mené par le jeune Drew Endy qui se réunit au sein du Media Lab du MIT au début des années 2000. Le groupe travaille à mettre en forme une

bio-ingénierie utopique fondée sur le développement d'un standard biologique - la *biobrick*TM- en marge du département naissant de bio-ingénierie. Malgré l'absence de soutien local, Drew Endy parvient à « hacker la bio-ingénierie » en tissant des alliances avec des scientifiques reconnus en-dehors du MIT. Nous nuancerons cependant le rôle de Drew Endy pour insister sur l'importance de l'ingénieur du métabolisme Jay Keasling dans la création d'un nouvel ERC consacré à la biologie synthétique, le SynBERC. Le troisième motif est consacré à l'étude du développement de la biologie synthétique à partir de la fin des années 2000. Suite au départ d'Endy du MIT pour Stanford, le tout récent département de bio-ingénierie du MIT recrute de jeunes scientifiques proches de l'utopie *biobrick*TM mais désireux de la formaliser en discipline. Ce motif suit plus particulièrement la création du *Synthetic Biology Center* et la stabilisation d'une biologie synthétique entre le réinvestissement des motifs précédents et le développement d'un programme autonome centré sur la construction de circuits génétiques.

La seconde partie se décentre du MIT pour étudier de manière chronologique l'articulation entre la biologie et une discipline ingénierie déjà constituée, l'ingénierie chimique. A travers le suivi de trajectoires de scientifiques, de molécules et la genèse de l'ingénierie métabolique comme discipline, nous verrons comment l'enzyme est l'opérateur de cette articulation. Un chapitre introductif présente les trois molécules suivies dans la partie et retrace l'émergence du génie chimique et des biotechnologies en insistant sur l'invisibilisation des savoirs de la biochimie, des biotechnologies. Le chapitre 2 (1991-2003) explore les premières étapes d'une molécularisation du métabolisme portée par certains ingénieurs chimistes en partenariat avec l'industrie chimique et pharmaceutique en marge des grands programmes de soutien aux biotechnologies à ADN. Nous suivons alors la constitution d'un corpus théorique et l'organisation des premières conférences internationales menées par l'ingénieur chimiste du MIT Gregory Stephanopoulos. En parallèle, le chapitre explore comment l'ingénierie métabolique est importée et stabilisée en France par l'intermédiaire de jeunes professeurs du laboratoire de génie biochimique (LBB) de l'INSA de Toulouse mais aussi à travers des projets industriels visant à renouveler les procédés chimiques de production de molécules. Le projet *Universal Corticosteroid Intermediate*(UCI) lancé par Roussel-Uclaf visant à construire une voie métabolique de production de l'hydrocortisone et associant une équipe de biologistes du centre de génétique

moléculaire de Gif sur Yvette ainsi que la start-up strasbourgeoise Transgène sera détaillé. Le troisième chapitre (2003-aujourd'hui) est consacré à l'étude de la montée en puissance des pratiques de l'ingénierie métabolique dans l'espace génomique. Une analyse scientométrique montrera que l'ingénierie métabolique se diversifie et se stabilise en tant que domaine disciplinaire autour d'un nombre restreint d'ingénieurs chimistes mais aussi de microbiologistes très impliqués auprès de l'industrie. En France, la molécularisation du métabolisme par l'ingénierie métabolique se poursuit autour de l'INSA de Toulouse qui bénéficie du soutien de l'INRA en partie dû à la forte contestation des OGM mais aussi du soutien des agences étatiques et des industriels pour la recherche sur les bioprocédés dans une période propice aux bio-carburants. Grâce à ces soutiens, mais aussi en lien avec le développement des bases de données et de l'instrumentation de la génomique, on assiste à la construction de voies métaboliques pour des molécules intermédiaires (plateformes) hors des marchés pharmaceutiques. Ceci est présenté à partir du suivi de la construction de deux voies métaboliques pour la biosynthèse de méthionine et d'acide glucarique qui seront respectivement décrites à partir des travaux de l'équipe de Kristala Prather au MIT ainsi que de deux projets associant chercheurs de l'INSA de Toulouse et industrie. Cette partie montre que la pluralité ontologique du vivant est associée à des relations académie et industrie différentes de celles renseignées par la littérature qui se concrétisent dans des bio-objets spécifiques : les voies métaboliques.

Enfin la troisième partie est consacrée à l'étude de la dynamique récente de la bio-ingénierie autour de l'émergence de la biologie synthétique et des interactions avec l'ingénierie métabolique. En prenant l'émergence de la biologie synthétique à la manière d'une controverse, cette partie analyse l'émergence de la biologie synthétique à la fois comme la stabilisation d'un nouveau domaine à partir d'un domaine existant mais aussi plus largement comme un investissement pour associer l'industrie chimique aux biotechnologies de manière systématique. Le chapitre 1 présentera l'analyse scientométrique de la biologie synthétique. Il permettra de distinguer une phase préliminaire d'émergence, centrée autour de l'utopie biobrick™, et une phase secondaire où cette utopie est marginalisée et où la biologie synthétique se stabilise dans le milieu académique grâce aux articulations sociales et épistémiques avec l'ingénierie métabolique dont l'héritage contraint les agencements sociotechniques stabilisés. Les chapitres 2 et 3 analysent ces deux phases depuis les Etats-Unis et la France. Aux Etats-Unis, les promesses et organisations de l'utopie biobrick créent des espaces « tampons »

permettant une autonomisation académique de la biologie synthétique vis-à-vis de l'ingénierie métabolique. En France, nous suivons l'importation manquée de l'utopie briobrick™ au sein de l'iSSB avant de voir comment la biologie synthétique se stabilise en permettant l'articulation entre le Génopole et l'INSA de Toulouse. Cette dernière partie montre alors comment les domaines émergents participent à la reconfiguration des régimes de savoirs.

Partie 1 : La ritournelle de la bio-ingénierie

« Je ne connais pas leur nom, je vous assure, j'ignore quels aventuriers mon père employait dans ses laboratoires !...Vous n'avez pas compris ?...Je n'ai pas l'habitude qu'on me questionne comme ça... Arrêtez de me rabâcher ça. Vous ne savez rien dire d'autre qu'ingénieur, ingénieur ? »

Ayn Rand, *La Grève*

Introduction : Suivre la carrière de la bio-ingénierie au MIT

Cette première partie est consacrée à la carrière de la bio-ingénierie au sein du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT). Le MIT est l'une des plus prestigieuses universités des Etats-Unis et une référence majeure pour l'ingénierie mondiale. En 150 ans, l'institut peut se targuer d'avoir accueilli en son sein 50 prix Nobels, 154 membres de l'Académie Nationale d'Ingénierie (*National Academy of Engineering*) et 160 membres de l'Académie des Sciences (*National Science Academy*). Créé en 1861 par William Rogers, l'institut privé, et qui restera privé tout au long de son expansion, se structure aujourd'hui autour de cinq écoles, 30 départements et environ 300 centres de recherches rassemblant près de 1 800 enseignants/chercheurs pour 10 000 élèves.

Nombreux sont les auteurs à s'être penchés sur le MIT insistant à la fois sur la spécificité de l'institut et sur l'affirmation d'un « modèle⁵⁵ » MIT qui s'est généralisé à de nombreuses universités américaines et internationales (Kaiser 2010). L'institut est tout particulièrement central dans les travaux analysant l'évolution des rapports entre industrie et académie ainsi que le rôle des savoirs dans la dynamique du capitalisme depuis le début du 21^{ème} siècle (Noble 1977 ; Servos 1980) jusque dans ses formes contemporaines (Etzkowitz et Leydesdorff 2000). L'historien Christophe Lécuyer résume le statut paradigmatique du MIT en caractérisant l'institut de « perméable ». Les relations entre l'industrie et l'institut sont le fruit d'un processus qui parcourt le 19^{ème} et

⁵⁵ Pour des travaux sociologiques prenant le MIT pour enquêter sur un phénomène distinct des relations sciences et industries, nous renvoyons aux travaux (Thoenig et Pradeise 2014).

le 20^{ème} siècle et qui met en tensions des visions internes hétérogènes sur le statut du MIT en interactions avec l'industrie américaine, en particulier de quelques grandes industries comme le chimiste E.I. du Pont de Nemours et compagnie (DuPont par la suite)⁵⁶ (Lécuyer 1998).

Notre usage du concept de « carrière » est inspiré de la sociologie processuelle d'Abbott (2016) et vise à décrire la flexibilité avec laquelle la bio-ingénierie est investie, stabilisée et recombinaisonnée au MIT depuis les années 80. La carrière a de nombreux autres usages en sociologie⁵⁷ mais la référence à Abbott est mue par l'accent mis par ce dernier sur la temporalité de la carrière et surtout la possibilité d'identifier la répétition des événements⁵⁸. L'ethnographie menée entre septembre 2015 et mai 2016 sur le campus du MIT nous a permis d'identifier trois cas de bio-ingénierie que nous allons désormais développer. Dans chacun des cas nous invitons le lecteur à suivre un groupe de scientifiques et leur tentative de stabiliser leur interprétation de la bio-ingénierie, ce que nous appellerons désormais un *motif* de bio-ingénierie. Nous utilisons le terme de motif en tant qu'il insiste à la fois sur l'*action* d'un groupe restreint de scientifiques et qu'il désigne un ensemble d'éléments hétérogènes amené à se répéter. Ainsi, l'écriture se voudra insistante sur la singularité de chacun de ces motifs. Chaque motif sera décrit selon quatre variables que nous avons identifiées de manière inductive au cours de notre enquête et avec l'aide de la littérature. La première variable considérée est le système expérimental- un concept que nous empruntons à l'historien Hans-Jorg Rheinberger- et qui désigne l'agencement « *d'entités vivantes (les chercheurs et techniciens, leurs matériaux vivants de recherche ou réactifs, les compétences et savoir-faire) et non-vivantes (les instruments et appareillages) qui 'cogènèrent d'une part les phénomènes et les entités matérielles et d'autre part les concepts qu'ils en viennent à matérialiser* » (Thomas et Bonneuil, 2009, Rheinberger, 1997:29). La seconde variable identifie les organisations clés impliquées en s'attachant principalement à décrire les agences

⁵⁶ A partir de trois cas qui sont résumés un peu en aval, Lécuyer s'oppose à David Noble pour qui l'institut peut être résumé à « unité du système industriel » en indiquant le rôle de programmes académiques qui s'opposent en interne. Le rôle de l'industrie n'est cependant pas éclipsé puisque comme l'écrit Lécuyer « *By supporting certain faculty groups instead of others, industrial patrons altered the balance of power at the Institute* ». (Lécuyer 1998).

⁵⁷ La sociologue Muriel Darmon revient sur l'usage de cet instrument analytique qui nous vient de la sociologie interactionniste. Elle décrit alors la carrière comme un « instrument d'objectivation interactionniste » processuel (Darmon 2008).

⁵⁸ Pour Fabiani, le concept de carrière chez Abbott « concerne la répétition des événements : il s'agit, à l'aide de techniques empruntées au séquençage de l'ADN, de rendre compte des mécanismes de transformation d'une séquence en une autre. Un événement peut être ainsi recombinaisonné en un ensemble complexe de relations entre variables, ce qui permet de faire le pont entre les méthodologies antérieures et la préoccupation « narrative »

fédérales, les universités et les industries. La troisième variable repère la dimension marchande des motifs de bio-ingénierie : Quelles industries ? Quels marchés ? Quels produits ? La quatrième variable est centrée sur la figure du scientifique qui cherche à caractériser le type d'engagement des chercheurs envers l'industrie et l'académie. Conscients que cet engagement est divers et qu'il n'est pas une spécificité du tournant biotechnologique (Cassier 2002 ; Shinn 2006 ; Gaudillière 2013) nous insisterons sur le caractère collectif de cet engagement ainsi que la manière dont il peut être associé avec les activités épistémiques des groupes rencontrés. Pour cela nous enquêterons à partir de la description des éléments biographiques des acteurs rencontrés (formation, participation à des organisations académiques, création d'entreprise, partenariat avec des industries) mais également des éléments consacrés à la manière dont les organisations et les institutions encadrent cet engagement. Ces variables ne sont pas autonomes et elles nous nous attacherons à montrer comment elles s'entremêlent pour tisser des motifs différents de la bio-ingénierie. Conformément à notre emprunt du concept de régime de savoir qui inscrit la production de savoir au sein d'un flux temporel, les cas seront présentés selon un ordre chronologique bien que les fenêtres temporelles se chevauchent fréquemment. Enfin, insistons bien sur le fait que la notion de carrière ne s'applique pas aux individus mais à la bio-ingénierie et qu'à ce titre, nous cherchons à identifier les éléments de répétitions entre les trois motifs et non au sein de chacun d'eux.

Au cours de notre enquête, nous avons partagé le quotidien de deux équipes du *Synthetic Biology Center* (SBC) et mené plus de 70 entretiens auprès de scientifiques, techniciens, dirigeants de start-up et directeurs de projets industriels. Ces entretiens réalisés sur rendez-vous se sont doublés de nombreux échanges informels lors des séances d'observations ainsi que d'une vingtaine de « filatures ». Enfin, le motif 1 est principalement fondé sur une étude des archives du *Biotechnology Engineering Research Center* (BPEC par la suite) que nous avons consultées depuis le centre d'archives de l'institut et que nous avons complété par des entretiens semi-directifs.

Motif 1 : Faire entrer la biologie moléculaire en production

« Hymne à la Croissance »

Christopher Murray

Depuis le campus du célèbre Massachusetts Institute of Technology (MIT), le plus sûr moyen de rejoindre les anciens locaux du Biotechnology Process Engineering Center (BPEC) est encore de traverser les bâtiments du département d'ingénierie chimique, en particulier le Landau Building, l'une des constructions emblématiques de l'institut⁵⁹. En quelques étages et portes battantes, le visiteur passe du département d'ingénierie chimique au très récent département d'ingénierie biologique dont une fraction occupe désormais les anciens locaux du BPEC suite à sa fermeture officielle en 2005. A leur place, on trouve aujourd'hui les laboratoires « humides »⁶⁰ des professeurs Lauffenburger, directeur du département de bio-ingénierie et ancien directeur du BPEC entre 1998 et 2002, et Linda Griffith, ancienne directrice du BPEC à partir de 2002 et également membre du département de bio-ingénierie. La succession des salles est très orthodoxe pour le familier des laboratoires de biologie moléculaire: salle de paillasse où quelques scientifiques, blouses entre-ouvertes et pipette à la main, préparent des échantillons au rythme de la radio, salle de culture cellulaire (close), salle rassemblant les instruments d'analyse de composés (HPLC notamment). Entre deux portes, des murs blancs recouverts des posters issus des récentes présentations ou publications des membres des équipes des Pr Lauffenburger et Griffith. Dans cet espace si peu différencié, le regard s'attarde sur les quelques cadres vitrés du couloir: une affiche de présentation du BPEC datant du milieu des années 90 et une carte de l'état du Massachusetts entièrement recouverte du nom d'industries spécialisées dans les sciences du vivant qui entourent le discret acronyme BPEC (Figure 1).

Extrait de journal de bord, février 2016

⁵⁹ Construit sous la direction de l'architecte Pei en 1973, le Landau Building est surnommé le bâtiment triangle en raison de sa forme calquée sur celle d'un triangle aux proportions hautement symboliques (30°-60°-90°). Les lignes architecturales épurées font échos à l'idéalité mathématique du triangle.

⁶⁰ Les laboratoires « humides » désignent les laboratoires de biologie expérimentale où sont manipulés un certain nombre de produits chimiques ou biologiques sous forme liquide.

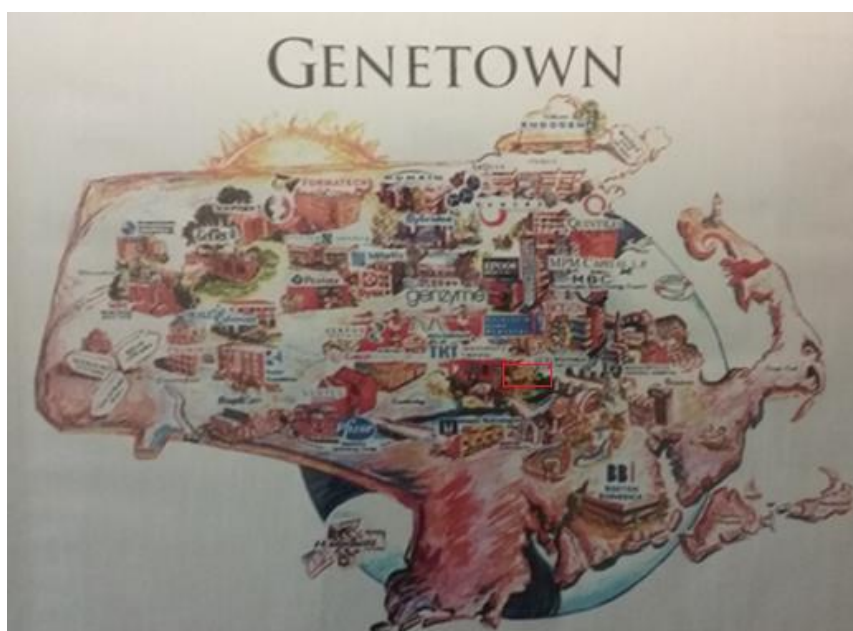


Figure 1: Photo du cadre présent dans les couloirs du BPEC. Encadré en rouge par nos soins, le logo du BPEC est noyé au cœur des autres logos d'entreprises de biotechnologies. Source : Personnelle

Créé en 1985, le BPEC est l'un des six premiers centres fondés dans le cadre du programme fédéral ERC (*Engineering Research Center*) piloté par la *National Science Foundation* (NSF) et le seul centre entièrement dédié à l'ingénierie de la biologie. Basé au MIT au sein du département d'ingénierie chimique, le BPEC est dirigé par des ingénieurs chimistes autour du projet d'utiliser les récents outils de la biologie moléculaire (enzymes de restriction) pour développer de nouveaux procédés de production de protéines thérapeutiques pour l'industrie pharmaceutique états-unienne.

Dans ce premier motif, nous proposons de retracer la genèse du BPEC, un centre voulu par la NSF pour (ré)articuler l'académie et l'industrie durant la période charnière des années 80. En plein essor du « génie » génétique et de l'industrie des biotechnologies, la description du BPEC est aussi celle d'un programme qui articule de façon spécifique l'académie et l'industrie (Belanger 1998 ; Popp Berman 2011). D'abord, le programme ERC occupe une position atypique au sein d'une agence fédérale dont les mesures sont traditionnellement orientées vers le soutien aux sciences « fondamentales ». Ensuite, les centres ERC sont des mesures de politiques scientifiques distinctes dans les moyens d'actions et les objectifs des autres politiques scientifiques orientées vers la généralisation de la brevetabilité des savoirs universitaires et le soutien à l'entreprenariat biotech qui font dire à Elizabeth Popp Berman que « *Les décisions politiques [ayant mené à la création des ERC] n'étaient pas seulement différentes mais*

elles incorporaient une approche économique totalement différente qui était principalement de l'ordre de l'interventionnisme plutôt que du libre marché. » (Popp Berman 2011 : p145).

Si le programme ERC a été en partie analysé par depuis une perspective organisationnelle il fait l'objet de peu d'enquêtes depuis une entrée par la production de savoirs. Les savoirs restent relativement indifférenciés et nous voudrions davantage mettre l'accent sur la construction d'un agencement entre des savoirs (quelle place pour la biologie moléculaire ?), des organisations dont le rapport à l'ingénierie est réinvesti (NSF ou MIT), un collectif de scientifiques hybrides ainsi que des industries dont il faudra caractériser les intérêts et les secteurs d'activités. Pour cela, nous nous appuyons sur trois types de sources : les archives des rapports annuels de l'évaluation du BPEC par une commission de la NSF entre 1985 et 1998, les rapports annuels du président du MIT accessibles directement en ligne ainsi qu'une série d'entretiens avec les principaux directeurs du centre et la directrice du programme de la NSF.

A. Le programme ERC : faire de l'ingénierie la passerelle entre science et marché

Le début des années 80 est marqué par un certain nombre d'enquêtes et rapports officiels qui placent l'ingénierie au cœur des préoccupations de la NSF⁶¹. Historiquement fondé sur le partage idéal entre une science pure et appliquée qui *constitue* la politique scientifique américaine au sortir de la seconde guerre mondiale (Guston 2000), la NSF est une agence de financement gérée par les communautés scientifiques dont la mission est le soutien à la recherche dite fondamentale.

Au début de l'année 1983, le *National Science Board* (NSB), en charge de l'établissement de la politique de la NSF, lance une enquête sur la place de l'ingénierie au sein de la NSF⁶². Profitant de cette opportunité, le président de la *National Academy of Engineering* (NAE), Robert M White contribue à cette enquête sous la forme d'un rapport d'une dizaine de pages transmis à la NSB sous le titre *Strengthening Engineering in the National Science Foundation* publié dans l'été 83. Ce rapport est

⁶¹ Pour une analyse organisationnelle de la genèse du programme ERC, nous renvoyons à l'ouvrage de Dian Olson Belanger qui décrit en détails les rivalités et les reconfigurations organisationnelles entre agences (Belanger 1998).

⁶² En effet, bien qu'ayant lancé une division consacrée à l'ingénierie en 1964, la NSF reste massivement focalisée sur l'idée de soutenir une science académique et pure.

introduit par une lettre écrite par White et adressée à Lewis Branscomb, directeur de la NSB, qui témoigne de la centralité et de l'opportunité pour la NAE de la mise à l'agenda de la question ingénieure dans les politiques scientifiques :

« J'ai aussi discuté du problème [de la question ingénieure au sein de la NSF] avec le Dr Keyworth, directeur du bureau de la politique scientifique et technologique (OSTP) et le Dr Edward Knapp, directeur de la NSF. Etant donné la préoccupation générale pour le maintien de la compétitivité industrielle de la nation, le moment est propice à renforcer l'ingénierie au sein de la NSF. »

Robert White à Lewis Branscomb, 15 juillet 1983

Le « moment » auquel fait référence White est celui d'un effritement de l'hégémonie techno-industrielle des Etats-Unis qui se voient concurrencés par des nations comme le Japon ou bien l'Allemagne. Le modèle d'innovation et le rôle de la science dans l'économie sont alors des éléments cruciaux de la politique menée par l'administration Reagan (Popp Berman 2011). Physicien nucléaire de formation, Georges Keyworth est nommé à la direction de l'OSTP en 1981. Dès sa prise de fonction, Keyworth s'adresse aux communautés scientifiques en ne laissant pas de doute sur son adhésion complète à la politique reaganienne. Choisisant la conférence annuelle de 1981 de l'*American Association for the Advancement of Science (AAAS)* pour annoncer les grandes lignes de la politique scientifique du gouvernement, Keyworth déclare « *Je suis conseiller du président, pas lobbyiste pour la Science* »⁶³. Dans ce discours, Keyworth fait plus que rappeler à l'assemblée présente l'objectif de l'exécutif (la reprise économique) puisqu'il fait de la science le moteur même de la relance économique. Loin d'être en continuité avec les recommandations post seconde guerre mondiale de son lointain prédécesseur Vannevar Bush dans le rapport canonique "*Science the endless frontier*"⁶⁴, Keyworth milite pour une participation directe de la science à la compétitivité économique des industries américaines, métonymie de ce qu'il qualifie d'intérêt national. Selon lui, le temps d'un financement aveugle est révolu et il est urgent d'établir des disciplines « championnes » (et donc des disciplines « perdantes ») dont la biologie moléculaire fait alors partie.⁶⁵ La linéarité du modèle de l'innovation, c'est à dire l'idée selon laquelle il

⁶³ Extrait de l'article "*Keyworth gives first policy speech*", Science Volume 213, 10 juillet 1981, Culliton.

⁶⁴ Bush, V. (1945). Science, the endless frontier: A report to the President. US Govt..

⁶⁵ Il déclare ainsi « Je ne pense pas que l'on puisse classer les secteurs de recherche de 1 à 50 mais il est possible d'identifier les 10 premiers [top] et les 10 derniers [bottom].

existe une succession d'étapes prise dans un mouvement unilatéral allant de la recherche fondamentale à la mise en circulation d'un produit sur le marché, reste centrale et l'attention est portée sur le transfert de technologie dans une perspective diffusionniste, déconstruite depuis par l'histoire des sciences contemporaines⁶⁶. En conséquence, si le lien entre industrie et universités est loin d'être nouveau, il devient un objet décisif pour la compétition économique internationale. C'est dans cette perspective qu'à la fin de l'année 1983, Keyworth⁶⁷ demande à la NSF de contacter les communautés ingénieures afin de faire une proposition de centres intermédiaires entre universités et industries, les "Engineering Research Centers"⁶⁸ ou ERC. La NSF demande alors à deux de ses employés de coordonner le programme ERC: Pete Mayfield et Lynn Preston. Mayfield est un ancien ingénieur chimique qui rejoint la NSF dès 1962. Formée à la chimie puis aux sciences économiques, Preston arrive à la NSF en 1972 pour travailler sur le *Research Applied to National Needs Program* (RANN, 1972-1976). Le programme RANN est l'une des premières initiatives d'ampleur de l'agence visant à financer des recherches orientées vers la résolution de problèmes (pollution, énergie, transport). A partir de 1981, Preston, économiste de formation, rejoint la direction « ingénierie » de l'agence jusqu'en 1984 avant que lui soit confié la mise en place du programme ERC qu'elle dirigera jusqu'à son départ de la fondation et mise à la retraite en 2013. Au sein de la NSF, l'idée de financer massivement l'ingénierie est loin de faire l'unanimité mais, sous les multiples exigences en provenance de la Maison Blanche, la fondation plie et charge Preston et Mayfield de faire une proposition de centres orientés vers les besoins de l'industrie :

« Nous réalisons un changement de culture [...] Je pense que l'expérience que nous avons eu dans le cadre du programme RANN, à essayer de mettre en place une nouvelle façon de fonctionner nous a beaucoup appris. »

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

En décembre, la NAE est contactée par la NSF. Un panel d'une vingtaine de membres, académiques et industriels, est alors constitué avec à sa tête le vice-directeur de la

⁶⁶ Edgerton 2004

⁶⁷ "George Keyworth was strongly supportive of the ERC concept, arguing that involving industry more directly in engineering education was vital to the nation's economic health". (Popp Berman 2011:p140).

⁶⁸ MATERIALS RESEARCH POLICY, How The Federal Government Is Supporting 'The Most Important Field Of Science In The U.S. Today', Novembre/Décembre 1983, MRS Bulletin.

recherche et développement de l'entreprise Ford. Le panel se réunit à deux occasions à deux semaines d'intervalle : les 4-5 janvier puis le 18 janvier 1984. En à peine deux mois et une vingtaine de pages, une proposition d'opérationnalisation d'un nouveau mode de financement et de recherche en ingénierie au sein de la NSF est rendue sous la pression de Knapp (NSF)⁶⁹. La création d'une vingtaine de centres installés sur le campus même des universités et financés à hauteur de 2,5 à 5 M\$ annuel chacun est avancée :

« Au début, nous avons tout cet argent et nous nous sommes demandés comment nous allions le dépenser ! (rire) Donc nous avons lancé un programme qui disait: «Voici le programme ERC. Voici les objectifs : vous devez travailler sur les systèmes, vous devez intégrer l'interdisciplinarité, le partenariat avec l'industrie, l'éducation de premier cycle » [...] C'était assez court, mais cela disait [...] qu'il y avait une grosse opportunité de financement pour changer la culture, pour faire quelque chose de différent.»

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

Le rapport développe également le détail des procédures et critères d'élection et d'évaluation des centres en précisant que ces deux missions sont dévolues à la fondation. Il propose la mise en place de visites annuelles par un comité de spécialistes en ingénierie (académique et industriel) qui, dans la lignée de la tradition de la NSF met au cœur de son fonctionnement le jugement par les pairs. Ces procédures et critères placent l'industrie au cœur du dispositif. Ainsi, l'établissement d'un consortium industriel en association avec le centre est une condition *sine qua non* pour pouvoir espérer être lauréat du programme⁷⁰. La relation que cherche à établir le programme ERC va au-delà de la formalisation d'une économie des échanges simplistes où l'industrie financerait la recherche universitaire qui en retour réservait un accès prioritaire aux résultats produits dans les centres. Autour de la notion d'ingénierie et de la mise en place de tels centres, la NSF ouvre la notion de « pairs » en réservant une place de choix à l'industrie dans la production de connaissances. La section « *Quel est le rôle de l'industrie ?* » du rapport illustre parfaitement ce propos en indiquant un

⁶⁹ Pour des raisons d'agenda budgétaire, Knapp se montre particulièrement insistant "Knapp pushed the academy to respond by the end of January 1984scarcely six holiday-strewn weeks hencein order to include its recommendations in NSF's FY 1985 budget submission to Congress." (Belanger 1998: p214).

⁷⁰ "Each ERC must be associated with one or more industrial or other organizations involved in engineering research and practices." "Guidelines for Engineering Research Centers: A report for the National Science Foundation by the National Academy of Engineering", Février 1984, p. 10.

ensemble de soutiens directs (financement, matériel, instrument) dans l'objectif de « développer une participation intellectuelle »⁷¹ mutuelle qui passe par la création d'espaces, de projets communs et le développement de programmes pédagogiques adaptés aux besoins des industriels.

Le programme ERC est inauguré un peu plus d'un an plus tard au cours d'un symposium organisé dans les locaux de l'Académie des Sciences à Washington D.C. Près de 400 représentants académiques, industriels et gouvernementaux sont présents pour assister à la présentation des six premiers ERC clôturant ainsi un processus particulièrement sélectif compte-tenu des 142 projets reçus par la NSF en à peine une année⁷². S'il faut relativiser la part du programme dans les finances de la NSF⁷³, il est bon d'insister qu'il s'agit de nouvelles lignes budgétaires qui expliquent le nombre élevé de candidatures⁷⁴. Les projets lauréats abordent essentiellement les technologies de la robotique, de l'information et de la télécommunication à l'exception du *Biotechnology Process Engineering Center* basé au MIT⁷⁵ qui se concentre sur l'ingénierie des procédés biologiques. Des différentes mentions et présentation du centre lors de ce symposium on peut retenir trois points. D'abord, notons la volonté de combiner les récentes découvertes en biologie moléculaire et des pratiques d'ingénierie de procédés développées chez les ingénieurs chimistes. Portée par le succès de la mise au point d'un procédé de production d'insuline à partir d'un microorganisme génétiquement modifié par Genentech en 1979⁷⁶, l'ambition latente est de généraliser l'utilisation de techniques de biologie moléculaire dans le but de produire de nombreuses autres molécules en

⁷¹ Ibid, p9.

⁷² The New Engineering Research Centers: Purposes, Goals, and Expectations (NRC, 1986).

⁷³ Le budget ERC ne dépassera pas les 10% tout au long des années 90 mais Belanger note qu'il ne s'agit pas de répartitions budgétaires : "Traditionalists argued that this money came from their programs for individual grants, but this was not true; the ERC funds were new money." (Belanger 1998: p216).

⁷⁴ "Though never a dominant component of the directorate's budget, the ERCs became a showcase of interdisciplinary achievement responsive to national need" (ibid, p211).

⁷⁵ Les six projets lauréats sont: Systems Research Center (université de Harvard et du Maryland), le Center for Intelligent Manufacturing Systems (université de Purdue), le Center for Robotic Systems in Microelectronics (University of California Santa Barbara), Center for Composites Manufacturing Science and Engineering (université du Delaware et Rutgers), l'Engineering Center for Telecommunications Research et le le Biotechnology Process Engineering Center (MIT).

⁷⁶ Pour une histoire de Genentech et de l'essor de l'industrie biotech voir notamment l'ouvrage de Sally Hughes (2011). "Genentech: The beginnings of biotech".

s'appuyant sur une expertise en provenance du monde de la chimie. Ensuite, les présentations du symposium témoignent d'un cadrage thérapeutique incarné en la personne de Stephen W Drew, directeur de l'ingénierie biochimique de la compagnie Merck, qui présente les objectifs et les recherches du centre à venir en fonction des besoins du secteur pharmaceutique. L'ensemble de la recherche et de l'organisation du centre est ainsi tendu vers la production de protéines thérapeutiques complexes par des cellules de mammifères. Enfin, retenons, que l'usage de l'ingénierie concerne uniquement les procédés et pas la biologie elle-même. Les modifications de cellules par des techniques de recombinaisons génétiques sont vues comme permettant d'élargir l'éventail des procédés de production (qui eux sont l'objet d'ingénierie) mais en aucun cas comme étant le principe directeur de l'ingénierie comme nous le verrons par la suite.

B. Le Biotechnology Process Engineering Center (BPEC) : un projet piloté par les ingénieurs biochimistes du MIT

La direction du BPEC est confiée à quatre chercheurs du département de biologie et d'ingénierie chimique du MIT : Daniel I.C. Wang (directeur), Gregory Stephanopoulos, Charles Cooney, tous trois professeurs d'ingénierie chimique et Anthony Sinskey, professeur de microbiologie appliquée. Les quatre hommes sont des fidèles de l'institut où ils n'ont pas seulement passé la quasi-intégralité de leur carrière mais où ils ont été formés pour trois d'entre eux. Dans ce paragraphe, nous nous appuyons sur les articles publiés par les quatre hommes, sur les entretiens menés avec trois d'entre eux ainsi que sur les archives de Daniel Wang pour décrire comme la création du dispositif ERC est un appel d'air pour la formalisation de communautés scientifiques.

1) Un centre dirigé par les ingénieurs biochimistes du MIT

A la création de BPEC, Daniel Wang est déjà une personnalité scientifique très établie dans l'ingénierie biochimique et le développement de procédés industriels. Diplômé du MIT en ingénierie chimique spécialité biochimie en 1961, Wang passe sa thèse à l'université de Pennsylvanie avant de revenir dans la région de Boston en 1965 pour occuper un poste d'assistant professeur en ingénierie biochimique au MIT, une université qu'il ne quittera plus. Entre temps, il passe deux années de post-doctorat à Fort Dietrich, un laboratoire de recherche biologique de l'armée américaine où il se familiarise avec les techniques, encore naissantes, de fermentation de cellules animales.

Membre du comité éditorial de la revue "*Biotechnology and Bioengineering*" dès 1970, il devient éditeur en chef en 1983 et marque durablement le journal au point qu'un prix à son nom est créé en 2008⁷⁷ et qu'une édition spéciale du journal lui est dédiée en 2006 à l'occasion de ses 70 ans⁷⁸.

Intégré au sein du département « *science de la nutrition et de l'alimentation* » du MIT, Wang consacre ses premières années de recherche au développement de techniques de fermentation pour la production de Protéines d'Origine Unicellulaire (POU), pour l'alimentation animale et humaine. Durant cette période, il fait la connaissance d'Anthony Sinskey (microbiologiste) avec qui il collabore sur l'ultrafiltration d'enzymes⁷⁹ et forme plusieurs étudiants dont Charles Cooney, qui rejoindra le département « *science de la nutrition et de l'alimentation* » aux côtés de Wang à partir de 1970. Le cours estival « *Fermentation Technology* » créé et dirigé par Wang attire quelques dizaines d'étudiants chaque année et renforce l'approche d'ingénierie biochimique défendue par Wang. Au cours des années 70, deux programmes vont permettre la formation d'un groupe de recherche en ingénierie biochimique distribué entre les départements d'ingénierie chimique et d'alimentation/nutrition. Le premier, financé par la NSF⁸⁰, voit le jour autour de la synthèse de Gramicidin S, un antibiotique utilisé contre les bactéries Gram. L'objectif porte sur la mise au point d'un procédé de synthèse de l'antibiotique par fermentation à partir d'enzymes immobilisés (*cell-free enzyme*). Un second programme, porté par le *Department Of Energy* (DOE), voit le jour à la fin des années 70 et se concentre sur l'élargissement des techniques de fermentations développées par le groupe sur de nouveaux micro-organismes capables d'utiliser les hydrocarbures comme source de carbone pour des molécules d'intérêt.

Si les années 80 sont un tournant pour la biologie contemporaine en tant qu'elles voient le développement des technologies d'ADN recombinant, elles le sont également pour Wang et Cooney qui décident de quitter le département « *science de la nutrition et de*

⁷⁷ Le prix récompense chaque année un jeune chercheur qui a ensuite l'opportunité de présenter ses travaux à la conférence annuelle de l'*American Chemical Society* (ACS).

⁷⁸ "*Special Issue: A Celebration of Daniel I.C. Wang at 70*", Volume 95, Issue 2, Pages 205-332, 5 October 2006.

⁷⁹ Ce qui permet de séparer les enzymes des produits et donc de réutiliser ces dernières dans les procédés de production. Butterworth, T. A., Wang, D. I. C., & Sinskey, A. J. (1970). Application of ultrafiltration for enzyme. Retention during continuous enzymatic reaction. *Biotechnology and bioengineering*, 12(4), 615-631

⁸⁰ Grant So.GI-34284

l'alimentation » pour rejoindre le département d'ingénierie chimique⁸¹ et de mettre à contribution leur expertise de la maîtrise des procédés de fermentation au service de l'industrie biotechnologique naissante. Alors que Genentech, la fameuse compagnie californienne rendue célèbre pour la synthèse d'insuline à partir d'une bactérie modifiée génétiquement, ne compte pas plus de 30 employés, elle recrute Cooney pour mettre au point le schéma tuyauterie et instrumentation⁸² de sa première usine de fabrication. La mise sur le marché de l'insuline par Genentech suite à l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1978 ouvre une période de promesses euphoriques sur le potentiel des technologies d'ADN recombinant, en particulier dans le secteur de la pharmacie. La production de nouvelles protéines thérapeutiques plus complexes à l'aide des technologies d'ADN recombinant devient alors un enjeu scientifique et industriel majeur qui se confronte rapidement à des problèmes de différents ordres (réglementaire, épistémique, économique). Du point de vue épistémique, l'échelle industrielle de la production met à l'épreuve la centralité de l'ADN et la discipline devenue reine qu'est la biologie moléculaire. En effet, l'efficacité thérapeutique de protéines complexes dépend d'un ensemble de modifications dites post-traductionnelles, c'est à dire ayant lieu en aval du dogme central résumé par la fameuse séquence unidirectionnelle : ADN->ARN->Protéine. De plus, ces modifications ont principalement lieu dans des organismes « complexes » (cellule de mammifères) dont le génome est difficilement manipulable à cette époque. Ayant déjà travaillé sur la mise au point de techniques de fermentation, en particulier sur cellules animales, Wang s'appuie sur cette double-limite (manipulation d'organismes complexes et importance de processus post-traductionnel) pour consolider l'ingénierie biochimique au MIT et auprès des institutions scientifiques fédérales.

Au cours de l'année 83 et alors qu'on observe le déploiement de nouvelles politiques publiques de financements en faveur de l'industrie biotechnologie (Gottweiss 1998), la NSF organise en particulier des sessions où les scientifiques de différentes communautés sont invités à présenter leurs besoins et visions des biotechnologies. Wang y voit l'occasion d'autonomiser l'ingénierie biochimique de l'ingénierie chimique et de la biologie moléculaire en demandant la mise en place de programmes spécifiques par la

⁸¹ Le programme d'ingénierie biochimique est alors devenu un programme conjoint entre le département d'ingénierie chimique et le département science de l'alimentation et nutrition (rebaptisé alimentation et microbiologie appliquée).

⁸² Le schéma tuyauterie et instrumentation, ou *Process and Instrumentation Diagram* (PID) en anglais, est le schéma le plus précis et le plus complet utilisé par les ingénieurs pour la description d'un procédé. Ce plan est encore visible, épinglé à l'un des murs du bureau de Charles Cooney au MIT.

NSF. Le 30 août 1983, à l'occasion d'une réunion au siège de la fondation (Washington DC) concernant les financements à venir de la NSF en matière de biotechnologies, Wang rassemble un groupe d'académiques et d'industriels et organise un panel nommé « *ingénierie chimique et procédés pour les biotechnologies* ». Présidé par Arthur E Humphrey (université de Lehigh), ce panel regroupe plusieurs ingénieurs biochimiques d'universités prestigieuses (James E Bailey de Caltech, Harvey W Blanch de Berkeley), représentants de l'industrie de la chimie/pharmacie (Robert R Dorsch pour DuPont ou James Lago pour Merck) et de l'industrie biotechnologique (Stuart E Builder pour Genentech)⁸³. L'enjeu est clair : montrer que les promesses des biotechnologies ne peuvent être réalisées sans le développement d'une ingénierie biochimique qui combine la biologie moléculaire et l'ingénierie chimique des procédés. Ainsi, dans une lettre adressée à Wang le 23 mai 1983, Humphrey écrit « *ce sera l'ingénierie, pas les savoirs de la biologie moléculaire, le goulot d'étranglement d'applications prospères de l'ingénierie génétique. C'est là que l'argent doit être dépensé. Espérons que cet argument sera entendu par la NSF.* »⁸⁴ L'argument est entendu par la fondation⁸⁵ qui décide alors de répondre aux revendications des panelistes en confiant la direction du centre ERC dédié aux biotechnologies à Daniel Wang :

« Danny était très persuasif [...] Ils l'ont envoyé dans l'agriculture [référence aux affiliations de Wang au MIT] parce qu'ils ne savaient pas quoi faire de lui. Et il a commencé à former ce groupe de personnes travaillant à partir de la biologie, Harvey Loddish était l'un d'eux. Donc, il faisait ce qui devrait être fait culturellement au MIT. Il était prêt parce qu'il a construit ce groupe de personnes [...] Voilà pourquoi nous avons pris cette décision [de le placer à la tête de l'ERC]. »

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

Ce faisant, la NSF renforce la position de Wang et du génie biochimique au sein du MIT tout en plaçant l'industrie au cœur de la production et la régulation des savoirs. L'annonce du programme ERC vient concrétiser un travail de longue haleine orchestré par Daniel Wang dans le but de soutenir des biotechnologies centrées sur les procédés et la biochimie et directement alignées sur les enjeux de production industrielle. Il en est

⁸³ Tous ont été contactés par Daniel Wang au début de l'année 83 (correspondance de Daniel Wang)

⁸⁴ Correspondance de Daniel Wang, archives du MIT.

⁸⁵ Notamment par Pete Mayfield qui a déjà eu affaire à Wang par le passé

de même localement où la création du BPEC est l'occasion de formaliser au sein du MIT le programme d'ingénierie biochimique alors éclaté entre les départements d'ingénierie chimique, biologie et sciences de l'alimentation et nutrition. En 1985, le département d'ingénierie chimique recrute le jeune professeur Gregory Stephanopoulos qui complète l'exécutif du centre au titre de responsable de la recherche aux côtés de Cooney, responsable des partenariats industriels, et de Sinskey, en charge des programmes pédagogiques. Originaire de Grèce, Stephanopoulos suit des études d'ingénierie chimique à l'université d'Athènes puis se rend aux Etats-Unis où il passe deux ans à l'université de Floride, soutient une thèse à l'université du Minnesota avant d'être recruté par Caltech en tant qu'assistant professeur. Si les biologistes moléculaires Philip Sharp (prix Nobel en 1993 pour ses travaux sur les introns) et David Botstein (vice-président science de Genentech à partir de 1987) sont associés au BPEC, c'est Daniel Wang et les ingénieurs chimistes qui imposent progressivement leurs objectifs, organisation et épistémologie comme le montre l'évolution des axes de recherche du centre.

2) Mens et manus⁸⁶ : Un centre au MIT

a Le choix du MIT

Comme nous venons de le voir, l'établissement du BPEC au MIT repose en partie sur un travail institutionnel de la part du Pr Wang. Cependant, en choisissant de confier la direction du premier et unique centre ERC dédié aux biotechnologies à des membres du département d'ingénierie chimique du MIT, la NSF fait davantage que de se faire emporter par le travail du scientifique.

Comme l'évoque la responsable du programme, l'établissement d'un ERC au sein de la prestigieuse école d'ingénierie de Cambridge est un investissement symbolique très fort reposant sur une vision diffusionniste de la circulation des modèles organisationnels :

« Nous avons vu [le financement de Wang] comme une opportunité pour faire une percée au sein du MIT ... [...] Nous avons pensé, 'Eh bien ... si nous pouvons obtenir du MIT ce changement [en référence à la mise en place de la recherche interdisciplinaire] alors le reste suivra. Parce que le MIT est tellement central dans le milieu universitaire. Alors que si vous financez quelqu'un, sans cette réputation académique, en province, il faudra beaucoup de temps pour que le reste du pays suive. Mais quand le

⁸⁶ Mens et Manus, littéralement « esprit et main », est la devise de l'université.

MIT fait un grand changement: Wou! C'est pourquoi nous avons pensé que le reste du monde jetterait un œil et changerait également. »

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

Il faut rester méfiant sur ce que recouvre le « nous » dans la citation ci-dessus. Contesté en interne de la fondation, le programme ERC est un dispositif expérimental (pour la NSF) qui cherche d'abord à développer un modèle organisationnel de la recherche où l'industrie est au cœur du fonctionnement, des savoirs et de la formation. En choisissant le MIT, le programme ERC cherche ainsi à assurer sa pérennité.

Le choix de la NSF va encore au-delà. Selon nous, il connecte deux « moments de décision » de l'institut pour reprendre l'expression de l'historien David Kaiser⁸⁷. Le premier moment nous fait entrer dans le MIT, au début des années 1910 alors que s'établit le département d'ingénierie chimique aux côtés de l'industrie (en particulier aux côtés de l'entreprise DuPont) et que l'institut amorce une scientification de ses activités. Fondé en 1861, l'institut construit son identité autour de la formation d'ingénieurs dans une optique très pratique et conformément aux besoins de l'industrie. Au cours des années 1910, trois groupes de jeunes professeurs s'affrontent pour réformer l'établissement autour de la définition des rapports de l'institut avec l'industrie et la recherche (Lécuyer 2010). Le premier groupe, incarné par le chimiste Arthur Noyes, milite pour une scientification des programmes et des activités de l'institut. Cette scientification n'exclut pas les rapprochements avec l'industrie, notamment la grande industrie (DuPont), pour qui le début du siècle est synonyme de création de départements de recherche interne. Le second groupe est représenté par William Walker, ingénieur chimiste, autour de l'idée de transformer le MIT en un centre technologique étroitement lié à l'industrie. Enfin, un troisième groupe, animé par le directeur du département de chimie Henry Talbot, tient une position assez conservatrice de *statu-quo*. Bénéficiant des financements de grands industriels et du soutien du président de l'institut MacLaurin, Walker modifie le *curriculum* du département d'ingénierie chimique et assoie progressivement sa vision qui est adoptée à l'occasion de la campagne de financement de 1919 mieux connue sous le nom de *Technology Plan*. Dans les années 30, la position de Walker est revisitée par le nouveau président de l'institut Karl Compton et le vice-président Vannevar Bush qui s'inspirent de Noyes pour

⁸⁷ Kaiser 2010.

définitivement faire entrer le MIT parmi l'élite des universités américaines⁸⁸. Si les deux hommes continuent d'entretenir des relations de grande proximité avec les industriels, la hiérarchie se renverse. Selon Walker, le MIT devait s'appuyer sur la science dans la construction des programmes et des activités dans la lignée des recommandations industrielles. Pour Compton et Bush, les collaborations industrielles sont avidement recherchées mais dans la mesure où elles s'inscrivent dans les trajectoires académiques de l'institut (Lécuyer 2010).

Le second moment sur lequel nous voudrions insister est une controverse des années 70 relative au développement des activités de recherche de l'ADN recombinant dans la ville de Cambridge. En septembre 1974, se tient la conférence d'Asilomar visant à établir une régulation des activités de recherche en matière d'ADN recombinant par la communauté scientifique elle-même. Quelques mois auparavant un groupe d'une dizaine de scientifiques, dont David Baltimore un jeune biologiste du MIT, se rassemblent dans les locaux de l'institut à l'initiative du biochimiste américain Paul Berg (biochimiste de Stanford) pour préparer la conférence et établir les critères garantissant l'autonomie professionnelle en matière de génie génétique. En effet, Baltimore est membre du centre de recherche contre le cancer construit en 1972 près du MIT grâce à une importante subvention du NIH. Avec d'autres biologistes, ils songent à la mise en place d'un programme de recherche fondé sur les nouvelles technologies d'ADN recombinant. C'était sans compter sur le maire de Cambridge Alfred Vellucci qui, ayant pris connaissance des activités du centre, menace d'interdire l'utilisation de ces technologies dans la ville de Cambridge. Au final, un consensus local se met en place, proche des recommandations de la conférence d'Asilomar, qui scelle un contexte très favorable à la transformation de fond opérée par les biotechnologies (Kaiser 2010). Progressivement, l'un des plus importants pôles d'innovation mondiale en matière de biotechnologies se constitue au sein de la ville de Cambridge qui acquiert le surnom de *Gene Town*.

L'établissement du BPEC au MIT ne doit donc pas se lire comme l'insertion d'un centre de transfert de technologie qui mettrait « naturellement » en lien des activités de recherche fondamentale menées au sein des centres de recherches de biologie du MIT avec des industriels avides de nouveaux savoirs pour développer des produits commerciaux. En confiant la direction du centre au département d'ingénierie chimique

⁸⁸ En 1934, le MIT devient membre de l'*Association of American Universities*.

du MIT, la NSF construit un creuset où se connectent non seulement des savoirs mais également des modalités d'interaction entre académie et industrie héritées de l'histoire.

b Former les nouveaux ingénieurs au MIT

Le programme ERC affiche ouvertement l'ambition de former une nouvelle « lignée [breed] »⁸⁹ d'ingénieurs. Aussi n'est-il pas anodin que les centres soient établis au sein de campus universitaires et que la NSF exige la mise en place de programmes pédagogiques. Pour le BPEC, si la mission est officiellement prise en charge par Anthony Sinskey, elle est portée par l'ensemble des membres du BPEC qui décide de s'appuyer sur un dispositif existant au sein du MIT l'*Undergraduate Research Opportunity Program* (UROP). Fondé en 1969 par Margaret L.A. MacVicar, l'UROP permet aux étudiants de master de valider certaines unités d'enseignements à travers la participation à un programme de recherche⁹⁰. Ce programme hérite de la longue tradition d'innovation pédagogique du MIT souvent résumée par le slogan "*Learning by doing*". Les historiens de l'institut ont largement insisté sur la spécificité de l'institut, dont il n'appartiendra pas à ce paragraphe de déterminer l'origine mais uniquement d'indiquer qu'il s'agit d'un processus historique complexe, à développer des espaces pédagogiques expérimentaux fondés sur la pratique. Ainsi, dès la leçon inaugurale de 1869, le président du MIT déclare que le problème n'est pas tant qu'il faut enseigner mais comment il faut l'enseigner (Kaiser 2010)⁹¹. L'UROP s'inscrit dans cette trajectoire et est approprié comme tel par les responsables du BPEC. Lors d'un entretien avec Cooney à propos des années BPEC, ce dernier insiste à plusieurs reprises sur l'importance de la formation déclarant que :

« Nous [...] enseignons essentiellement aux étudiants comment se saisir de la biologie et fabriquer des choses. L'industrie était un client. Parce que, que faisons-nous? Que faites-vous quand vous êtes à l'université? Vous produisez des connaissances, vous produisez des personnes. Vous formez

⁸⁹ "Biotechnology is rapidly developing as a field, but defining what it encompasses is not easy: several fields of biology, plus chemistry, chemical engineering, and physics, at least. Their interaction demands a new breed of engineers (or are they scientists?) who can synthesize ideas from, and speak the languages of, these diverse disciplines. " ERC Goals and Expectations Science and Engineering: A Continuum, Erich Bloch, Symposium d'inauguration du programme ERC, 1985.

⁹⁰ <http://web.mit.edu/urop/options/index.html>

⁹¹ De profondes réflexions sur la pédagogie vont ainsi être menées entraînant notamment l'introduction de cours de design inspirés de l'École des Beaux-Arts au sein du cursus d'architecture en 1968 avec pour objectif de stimuler la créativité des étudiants. La stratégie de l'institut est donc de mettre à disposition un environnement propice à la créativité des étudiants, créativité dont il est espéré qu'elle soit, entre autre, mise au service de l'industrie. (Kaiser 2010).

des personnes. Connaissance et personnes. C'est le modèle économique [business model]. Et si vous voulez avoir une entreprise durable, vous devez avoir des clients pour vos produits. Et que pensez-vous que nos étudiants veulent? Ils veulent de l'industrie. La plupart d'entre eux veulent de l'industrie. [...] Certainement au MIT, la plupart des gens lisent, utilisent et apprécient les publications scientifiques. Et la seule façon que les gens lisent, utilisent et valorisent vos connaissances et embauchent les étudiants, c'est si vous travaillez sur des problèmes qui leur importent. »

Entretien avec Charles Cooney, février 2016

Chaque année, plusieurs dizaines d'étudiants sont ainsi invités à passer quelques mois au sein du BPEC afin de travailler sur un projet industriel. Filant la métaphore assimilant l'université à une usine à savoirs et à étudiants, Cooney et le reste du BPEC mettent en place un parcours académique où le format des doctorats est moulé par l'organisation en entreprise :

« Il doit y avoir un besoin de recherche qui peut être fait dans ce que j'appelle l'unité de recherche de doctorat c'est à dire quelque chose qui peut être fait par une personne en trois ans. Vous devez donc être en mesure de définir un programme de recherche qui peut soutenir un flux d'étude de doctorant et post-doc. »

Entretien avec Charles Cooney, février 2016

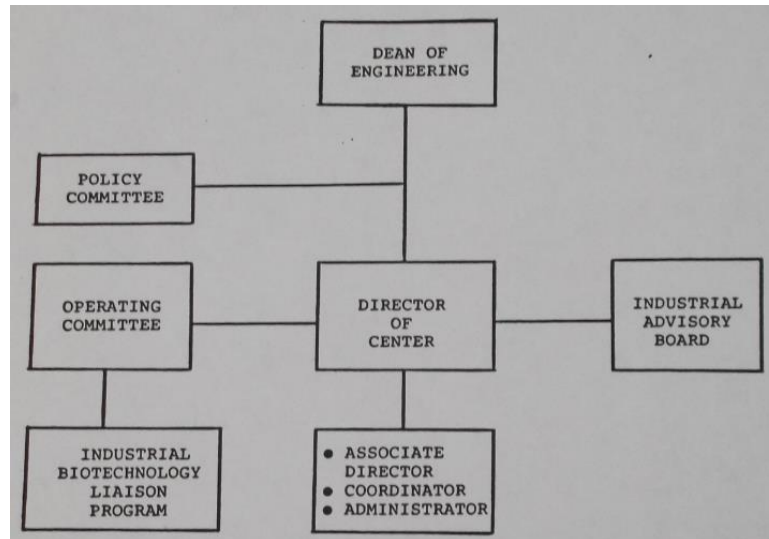
Plusieurs centaines d'étudiants assistent aux très nombreux cours du BPEC donnés alternativement par des membres du centre et des intervenants industriels qui trouvent dans ces enseignements un espace propice au recrutement de futurs employés (ANNEXE I). Lors des neuf premières années du BPEC, plus de 4000 étudiants du MIT assistent aux cours pour *undergraduate* [master] du BPEC et plus de 2000 suivent les cours estivaux organisés par l'industrie⁹². En résumé, le BPEC offre aux ingénieurs chimistes l'espace pour convertir de jeunes étudiants à l'ingénierie biochimique et poser les bases d'un cursus autonome.

3) Un centre structurellement organisé pour l'industrie

Le cadre organisationnel du programme ERC est construit pour répondre aux besoins des industriels et pour orienter le centre vers la valorisation de savoirs. En témoigne l'une des conditions les plus contraignantes du programme qui consiste à atteindre

⁹² Ces chiffres s'appuient sur les données des rapports annuels du centre disponible en ligne sur le site du MIT.

l'autonomie financière au terme des 10 années de financement de la fondation. La NSF établit une gouvernance standard pour tous les centres exigeant la participation des industriels à travers la création d'un consortium et d'un conseil industriel (*industrial board*).



NOTICE: This material may be protected by copyright law (Title 17 U.S. Code).
THIS COPY IS FOR PERSONAL USE ONLY.
No part may be sold, loaned, copied, or published without the express permission of the MIT Institute Archives

Figure 2: Diagramme organisationnel du BPEC lors de la publication du rapport NSF de 1986. L'operating committee est composé d'universitaires et d'industriels se rencontrant deux fois par mois pour la gestion et l'orientation du centre. L'industrial board est uniquement composé de représentants de l'industrie. Il se réunit deux fois par an et formule des recommandations sur les orientations en termes de recherche du centre. L'industrial consortium réunit des industries partenaires du centre qui paient une cotisation dépendante de la taille de l'entreprise en échange d'un accès aux ressources (élèves, infrastructures, séminaires). Source : Département des archives du MIT

Nous ne nous appuyons pas sur ce diagramme afin d'en proposer une analyse organisationnelle mais pour introduire l'objet de ce paragraphe qui est d'interroger pratiquement les étapes de la constitution, d'évolution et de circulation des structures impliquant les industriels : Qui sont les industriels du *board* et du *consortium* ? Comment sont-ils impliqués et quelle est leur dynamique d'implication ?

Lors du symposium d'ouverture de mai 1985, la formulation des objectifs et attentes BPEC est confiée à Stephen W Drew, directeur de l'ingénierie biochimique de la compagnie Merck. Dans cette conférence, Drew, Diplômé d'un PhD en biochimie du MIT en 1974, cadre les objectifs et les recherches du centre à venir en fonction des besoins du secteur pharmaceutique. Après avoir indiqué les faiblesses dans le système de production de médicaments des industries américaines, Drew évoque les limites de l'innovation des fermenteurs industriels et comment la mise au point de souches

recombinantes permettrait de pouvoir diversifier les procédés (température plus élevées, fermentations plus rapides etc.). En ce sens, la modification des microorganismes par des techniques de recombinaisons génétiques permettrait d'élargir l'éventail des procédés de production qu'il s'agirait alors d'ingénieriser⁹³.

Au début de l'automne 1985, Daniel Wang envoie une lettre d'invitation à plusieurs dizaines de responsables recherche en industrie afin de les convier à un symposium de présentation du BPEC les 28 et 30 octobre 1985. La lettre est accompagnée du programme de présentation de la journée (plan de table du dîner mondain le 28, détails des présentations le 29, visite des laboratoires du centre), d'une brochure descriptive des infrastructures et de l'organisation du centre ainsi que d'une série de propositions détaillées quant aux modalités d'interactions entre le BPEC et les industriels. Cette lettre est le résultat de plusieurs réunions en amont entre les membres du BPEC et l'administration du MIT⁹⁴ dans le but d'identifier des industriels et des dispositifs formels pour mettre en lien le centre et l'industrie. La correspondance de Daniel Wang nous renseigne alors sur trois points. En premier lieu, on peut remarquer une profonde indétermination des types d'industries potentiellement intéressées. Wang opte pour une stratégie très inclusive en distinguant trois catégories générales d'industries ("*Large companies*", "*New biotechnology companies*", "*Other Biotechnology related Companies*"). Aucun critère spécifique n'est retenu pour identifier les entreprises en-dehors des connaissances et familiarités des membres du BPEC avec l'industrie⁹⁵. On peut alors relever l'intégration de Wang au sein des réseaux des grands groupes de la chimie ayant répondu présents (DuPont, Dow Chemicals, Chevron, Pfizer, Bristol-Myers, Eli Lilly, Monsanto etc.) rendue visible par les formules de familiarité des lettres ("*Dear Bob*", "*Dear Danny*"⁹⁶) en opposition à celles envoyées aux entreprises de

⁹³ "Other research has led to systems that produce solid-state devices capable of processing up to one trillion bits of information in a second, and which, as aggregates, begin to approximate human intelligence. In stark contrast to these striking synthetic creations, we live in a biological world in which the engineering of biochemistries has barely begun". Stephen W Drew, *The New Engineering Research Centers: Purposes, Goals, and Expectations Biotechnology and the Healthcare Industry: Expectations for Engineering Research*, p182.

⁹⁴ Le programme des relations industrielles (*Industrial Liaison Program*) se charge de la logistique événementielle, corrige et relit les documents envoyés aux industriels du centre "*This symposium will be jointly sponsored by the MIT Industrial Liaison Program and the Biotechnology Process Engineering Center. We are using the ILP's infrastructure for organizing and publicizing this Symposium as well as to ensure a large industrial attendance.*" Daniel Wang le 30 juillet 1985 dans une lettre adressée à l'assistant directeur du pôle ingénierie de la NSF.

⁹⁵ Dans diverses lettres aux membres du centre, Wang leur demande d'ajouter le nom d'entreprises et d'industriels qu'ils jugent pertinents.

⁹⁶ Lettre du 17 septembre 1985 adressée à Daniel Wang de la part du vice-président de la recherche de Cutter laboratoires.

biotechnologies⁹⁷. En second lieu, cette stratégie inclusive doit être mise en relation avec l’agenda et les attentes de la NSF dont dépend la pérennité des financements. En effet, en tant que lauréat du programme ERC, le BPEC ne bénéficie que d’une année de financement reproductible à condition d’avoir répondu à un certain nombre de conditions dont celle montrer l’implication de l’industrie dans le centre. La pression de la NSF est explicitement mentionnée par Wang dans une lettre adressée à ses collègues du BPEC (« *J’ai désespérément besoin⁹⁸ de vos rapports de débriefing immédiatement après le Symposium. J’espère inclure quelques informations dans le renouvellement du financement qui doit être envoyé à la NSF le 15 novembre 1985*»). Enfin, la correspondance témoigne de l’administration des relations académie-industrie par le MIT à travers le programme de relations industrielles (ILP) du MIT : l’organisation d’événements (séminaires entre académiques et industriels au sein du BPEC, symposium annuels, réunions restreintes pour garantir la propriété intellectuelle), la mise en place de programmes d’échanges de personnels (*via* les élèves du centre ou entre industriels et scientifiques), de contrats et de moyens de communication (hotline téléphonique).

Le 28 octobre 1985, près de 500 participants assistent au symposium qui rassemble les industriels contactés, les membres du BPEC et des académiques proches du MIT. Les tables du diner sont savamment orchestrées pour que chaque membre du BPEC puisse échanger avec une dizaine d’industriels et identifier les besoins de ces derniers. Quelques semaines après l’événement, Wang envoie une nouvelle lettre aux industriels présents lors du symposium de façon à composer un consortium dont il présente une première version en 1986 lors de la visite NSF. A l’exception de Genzyme, le consortium rassemble essentiellement des industries de la pharmacie et de la chimie.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des membres du consortium industriel du BPEC à sa création en février 1986

Membres du consortium (février 1986)	Alfa-Laval (procès), ABEC (procès), Abbott (pharma), APV Gaullin (procès), American Cyanamid (pharma), DuPont (chimie), Eastman Kodak (chimie), Genzyme
---	---

⁹⁷ Les formules de politesse sont sobres (“Dr Wang”, “Dear Sir”). Sur les trois listes d’entreprises indicatives envoyées par Wang aux membres du BPEC, chaque liste correspondant aux trois catégories d’industries présentées en amont, la liste des biotechnologies est quasiment vierge montrant une relative ignorance des personnes à contacter.

⁹⁸ Souligné dans la lettre.

	(biotech), Monsanto (chimie/biotech), Texaco (pétrole), Sepracor (Pharma).
--	--

Malgré son insistance, Wang échoue à rallier certains acteurs majeurs comme *Dow Chemicals*. Dans une lettre d'avril 1986, le géant américain explicite les motifs de son refus en indiquant qu'un département de « séparations et purifications de produits » interne a récemment été créé au sein de la compagnie. Sans sur-interpréter ce refus, nous y voyons un indice sur les critères décisifs de l'intéressement industriel qui ont davantage trait aux techniques de procès et à l'amélioration de la productivité de ceux-ci qu'à un attrait pour les technologies d'ADN recombinant. Le financement ERC et les donations des industriels sont utilisés pour rénover et équiper des espaces au sein du MIT et construire un système expérimental orienté vers la mise en production de cellules de mammifères. A sa création, le BPEC occupe physiquement près de 30 000m² distribués sur le campus de l'institut. On distingue des infrastructures cœur mises à disposition par le MIT et entièrement dédiées aux activités du centre (11 000m² de laboratoires dans un bâtiment légèrement en marge du campus) des laboratoires des membres du BPEC qui accueillent à la fois certains projets de BPEC et les recherches propres à chaque équipe. Le bâtiment cœur héberge les bureaux administratifs et salle de conférence mais également le laboratoire de culture cellulaire animale. Ce laboratoire, où sont préparés les milieux de culture des cellules et où l'on fait « pousser » les organismes à partir desquels on travaille, est strictement séparé du reste des salles de recherche du bâtiment cœur⁹⁹ pour des raisons de contamination. En parallèle, une partie du financement ERC est utilisé pour rénover les laboratoires de microbiologie du bâtiment 16 (biologie). Ces rénovations sont complétées par d'importantes donations industrielles en termes d'instruments. Ainsi, un pilote industriel offert par Alfa-Laval¹⁰⁰ jouxte le centre et permet aux chercheurs de lancer des fermentations se rapprochant des conditions industrielles (1500L). La création de BPEC montre que la question des relations avec l'industrie est pensée matériellement comme la mise en continuité des infrastructures académiques et industrielles autour d'un système expérimental orienté vers la production. Les industriels membres du BPEC ne font pas que financer le centre,

⁹⁹ « 3500m² vont être rénovés au sein du bâtiment 20A afin d'accueillir des chercheurs du MIT, ainsi que des chercheurs industriels, pour mener des recherches sur les procaryotes. Ce seront des laboratoires de purification, microbiologie, fermentation et ingénierie biochimiques qui doivent être physiquement séparés des recherches de culture cellulaire. » Rapport annuel de la NSF, 2^{ème} année.

¹⁰⁰ Pour une valeur de plus de 2 millions de dollars.

ils l'équipent et l'habitent. Au sein du bâtiment cœur, des bureaux sont réservés aux chercheurs industriels visiteurs qui viennent passer de quelques jours à quelques mois dans les locaux du centre.

Beranger (1998) et Popp Berman (2011) montrent que les ERC sont des initiatives fédérales, pilotées par les directions des agences fédérales avec un objectif de rapprocher l'industrie et l'académie par la production. Nous avons montré que la mise en place du BPEC ne peut se comprendre sans prendre en compte l'héritage du MIT et le travail d'un petit groupe d'ingénieurs avides de pouvoir développer ses propres programmes de recherche et de s'émanciper du département d'ingénierie chimique. Les relations interpersonnelles de Wang sont décisives pour composer le premier consortium industriel tout comme l'administration et l'aura du MIT. Comme nous l'avons mentionné succinctement et comme nous le verrons dans la partie 2, la configuration qui se stabilise autour du BPEC répète une association entre génie chimique, MIT et industrie dont il nous faut désormais interroger les pratiques scientifiques.

C. Faire produire la biologie moléculaire

Dans cette partie du chapitre et compte-tenu de la genèse du programme ERC et du BPEC, nous nous intéressons à la production de savoirs au sein du centre. Dans ce qui suit, nous cherchons à identifier les enjeux épistémiques de la production industrielle de protéines thérapeutiques en insistant sur les distinctions et articulations entre une approche biochimique portée par des ingénieurs chimistes et une approche de biologie moléculaire portée par des biologistes. Conformément à l'introduction de cette partie, nous tâcherons d'insister également sur les types de collectifs, les objets, leurs rattachements institutionnels et les formes d'engagement des chercheurs (principalement auprès de l'industrie) de chacune de ces approches. Davantage que des phases bien marquées qui sont le reflet des visites annuelles de la commission de la NSF, nous identifions alors les premières étapes d'un processus d'articulation mené par les ingénieurs chimistes qui occupent les positions centrales du centre.

1) Le BPEC entre biologie moléculaire et ingénierie biochimique : La cohabitation (1985-1990)

Durant les cinq premières années (correspondant à la durée du premier financement de la NSF) la recherche du centre est divisée en trois axes de recherche qui font échos à l'étanchéité des cultures épistémiques à la création du centre.

Le premier axe du centre est mené par trois membres du département de biologie (Philip Sharp, Harvey Lodish, David Botstein) et d'un membre du département de biologie appliquée (Marie B Chow). Cet axe est entièrement dédié au développement d'outils de biologie moléculaire pour l'identification et le développement de lignées cellulaires eucaryotes productrices de protéines recombinantes. Deux voies complémentaires sont alors empruntées. La première est focalisée sur les questions de production de protéines recombinantes directement corrélée au nombre du gène codant introduit¹⁰¹. Il s'agit alors de construire des vecteurs viraux¹⁰² contenant les gènes codants pour la protéine d'intérêt mais également les séquences promotrices et des marqueurs de sélection, de mettre au point des procédés de transfection permettant d'introduire les vecteurs dans les lignées cellulaires puis d'amplifier le vecteur afin d'obtenir de nombreuses copies du gène d'intérêt et par conséquent de nombreuses protéines thérapeutiques. Bon nombre de ces techniques ont notamment été développées au sein du centre de recherche contre le cancer (MIT CRC) établi en 1972 au MIT à la suite du plan Nixon qui rassemble plusieurs futurs prix Nobel de l'Institut (Baltimore, Luria, Sharp). L'amplification du gène d'intérêt sur lequel travaillent alors les scientifiques de l'axe 1 se révèle cependant toxique pour les cellules de mammifères¹⁰³ qui doivent mettre en place de nouvelles techniques d'amplification température dépendant¹⁰⁴. La seconde thématique concerne le devenir des protéines recombinantes une fois synthétisées : quel est l'ensemble des modifications subies par les protéines une fois synthétisées ? Quels sont les mécanismes de sécrétion des protéines hors de la cellule ? Autrement dit, ce sont donc les

¹⁰¹ "High levels of expression of proteins in mammalian cells can be achieved by several means. The most common approach to specifically express a protein has been to amplify the number of genes per cell encoding the proteins." Second rapport annuel de la NSF, 1986

¹⁰² Le virus utilisé est le virus simien 40 (SV40).

¹⁰³ On aurait évidemment tort de croire en la généricité de LA cellule de mammifère et de nombreuses lignées cellulaires ont été utilisées (cellules de singes pour l'amplification des gènes, Lymphocyte B).

¹⁰⁴ Le principe est alors le suivant : introduire un faible nombre de copies du gène d'intérêt dans le génome de la cellule de mammifère grâce au vecteur viral qui restera inexprimé à 39,5°C mais fortement exprimé à 33°C.

mécanismes de régulation de la production de protéine qui sont l'objet des projets de recherche. Là encore, cette régulation est cependant abordée uniquement du point de vue d'une régulation génétique. Les chercheurs s'intéressent aux molécules qui interagissent avec des fragments de la molécule d'ADN ou d'ARN messager (facteurs de transcription) ou à la manière dont la séquence protéique (qui dépend directement de l'ADN) détermine le transport de la protéine (notamment dans l'appareil de Golgi¹⁰⁵). Pour ce faire, on travaille donc à partir de collections de mutants construit dans les laboratoires de Botstein, Sharp ou Lodish et en particulier à l'Institut Whitehead pour la recherche biomédicale, un institut cofondé par ce dernier en 1983. La régulation n'est ici qu'une autre façon de nommer la productivité. En effet, ce que l'on cherche à comprendre et à optimiser ce sont les étapes séparant la production théorique de protéines (directement corrélée au nombre de copies du gène) à la sécrétion de ces protéines hors de la cellule. Sans entrer davantage dans les détails, retenons le point essentiel, à savoir que cet axe aborde les questions de production et productivité relativement à la molécule d'ADN. Les pratiques expérimentales sont celles de la biologie moléculaire « classiques » (mutagenèse dirigée, construction de vecteurs, analyse de séquences par électrophorèse etc.).

Il en est tout autrement des axes 2 et 3 dont les travaux sont menés par les ingénieurs biochimistes à la tête du centre. Le second axe, « principes ingénieurs dans la production de protéine », place au cœur de ses questions de recherche le métabolisme des cellules et l'interaction entre le « système cellule/bioréacteur ». Mené par Gregory Stephanopoulos, Daniel Wang et Anthony Sinskey, l'objectif de l'axe 2 est d'identifier des principes génériques de la fermentation de n'importe quelles lignées cellulaires. Un premier ensemble de travaux se consacre d'abord à la description de la cinétique réactionnelle du système cellule/bioréacteur et à l'identification des effets des facteurs environnementaux sur la croissance et la production. Autrement dit, l'objectif est de quantifier les variations du métabolisme cellulaire de façon à identifier un ensemble de facteurs limitant la croissance cellulaire et la production que l'on cherchera à optimiser au cours de la fermentation. Les facteurs identifiés peuvent être chimiques (ce sont alors de petites molécules issues de la dégradation du glucose comme l'ammonium ou la glutamine dont la concentration affecte fortement le taux de croissance cellulaire) ou

¹⁰⁵ L'appareil de Golgi est un organite intracellulaire impliqué dans la modification fonctionnelle des protéines après leur synthèse par les ribosomes.

aussi physiques (taux d'oxygène par exemple). Des modèles mathématiques associant la croissance de lignées cellulaires et la concentration de métabolites sont alors produits et établis à partir d'expériences réalisées sur des hybridomes¹⁰⁶ achetées auprès de l'American Type Culture Collection (et non à partir des cellules développées par l'axe 1). Le second ensemble de travaux est consacré au test de ces modèles sur différentes lignées cellulaires¹⁰⁷, notamment les lignées cellulaires modifiées par biologie moléculaire, dans l'espoir de dégager des principes transversaux. Ces « tests » intègrent également le comportement des cellules avec le bioréacteur, élément clé des recherches en tant qu'il est à la fois ce qui délimite les limites du système et ce qui constitue le milieu dans lequel les cellules grandissent et produisent. Plusieurs projets se concentrent sur la conception (*design*) même des bioréacteurs¹⁰⁸ et notamment sur le couplage bioréacteur/ordinateur permettant de pouvoir mesurer et contrôler les concentrations de métabolites au cours de la fermentation. Enfin le troisième axe se concentre sur les procédés amont comme la purification et la stabilisation des protéines thérapeutiques, étapes essentielles lorsque l'ambition est de développer des molécules qui circuleront sur le marché pharmaceutique. Une fois produites, les protéines doivent être extraites du bioréacteur selon différentes techniques issues de la chimie organique ce qui n'est pas sans affecter la forme même des protéines dont dépendent l'efficacité et l'accessibilité au marché. C'est sur ces questions que les industriels se montrent particulièrement présents. Rapidement, le BPEC arrive à stabiliser un consortium regroupant plusieurs dizaines d'industriels qui financent, équipent et assistent les recherches du BPEC¹⁰⁹. Des chercheurs visiteurs passent plusieurs mois sur place et travaillent essentiellement sur des questions de fermentation et de procès¹¹⁰. Inversement, les chercheurs du BPEC sont

¹⁰⁶ Les hybridomes sont des cellules ayant la double propriété de pouvoir produire beaucoup de protéines et d'être « immortelles » car issues de tumeurs malignes.

¹⁰⁷ Pour une version publiée de ces travaux nous renvoyons à l'article suivant : Glacken, M. W., Adema, E., & Sinskey, A. J. (1988). Mathematical descriptions of hybridoma culture kinetics: I. Initial metabolic rates. *Biotechnology and bioengineering*, 32(4), 491-506.

¹⁰⁸ « La possibilité de faire pousser des hybridomas sur des supports en céramique seront explorés. Étant donné que les hybridomas consomment habituellement l'oxygène et les nutriments à un taux plus élevé, les variations des concentrations de glucose et de lactate seront plus aisément mesurables. Étant donné également que les hybridomas n'ont pas besoin de surface pour pousser, ce travail implique de modifier la céramique pour que les pores soient assez grands pour capturer les cellules. » Rapport annuel à la NSF, année 2.

¹⁰⁹ On dénombre 38 compagnies membres du consortium en 1986, 44 en 1987, 54 en 1988, 57 en 1989 et 64 en 1990.

¹¹⁰ Sur demande de la NSF, ces chercheurs viennent en priorité des entreprises américaines

régulièrement invités à donner des interventions au sein des entreprises membres du consortium. Retenons de ces axes que la molécule d'ADN n'est plus centrale. Les questions de production et de productivité sont abordées à travers l'optimisation des paramètres d'un système de réactions chimiques complexes limité physiquement par un bioréacteur et régulé par de petites molécules. Les chercheurs de cet axe peuvent alors bénéficier de la rénovation de laboratoires de biochimie initiée avec la création du BPEC et de l'installation de nouveaux fermenteurs et de pilote industriel dans le laboratoire de Cooney suite à une subvention d'Alpha-Laval au milieu des années 80.

Le détail des axes des premières années témoigne de la coexistence entre deux approches très distinctes du point de vue des instruments, des concepts et objets de recherche ainsi que des collectifs qui les portent. D'un côté, des biologistes moléculaires (3) issus du département de biologie focalisés sur les questions de production et de productivité des protéines thérapeutiques à partir d'une modification du génome et en suivant les pratiques de la biologie moléculaire classique. Les trois scientifiques en charge de ces questions-Sharp, Boltstein et Lodish- partagent également un fort engagement auprès des start-up de biotechnologie puisqu'ils sont respectivement membre fondateur de Biogen (1978), vice-président de la recherche de Genentech à partir de 1987 et membre fondateur de Genzyme¹¹¹. Les travaux menés au sein de BPEC conduiront ces chercheurs à déposer plusieurs brevets sur des techniques de manipulations dont certains seront directement exploités dans leurs entreprises respectives.

De l'autre, des ingénieurs biochimistes (11) abordant également les questions de production et productivité des protéines thérapeutiques mais depuis une approche centrée sur le métabolisme des cellules productrices et son évolution dans le « système cellule/bioréacteur » (axe 2 et 3). La fermentation est au cœur des modèles quantitatifs et des pratiques avec pour instrument central le bioréacteur. Comme nous l'avons déjà évoqué plus en amont, les scientifiques responsables de ces questions (Wang, Cooney, Stephanopoulos) se montrent très engagés auprès de l'industrie, que cela soit la grande

¹¹¹ Au moment de son rachat par Sanofi en 2010, Genzyme était alors la troisième entreprise de biotechnologie en termes d'emplois (11 000 employés).

industrie chimique ou bien les jeunes entreprises biotechnologiques, mais toujours en tant que consultant et non en tant qu'entrepreneur¹¹².

2) L'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs biochimistes (1990-1995)

Si aucun élément dans les archives ou dans les entretiens n'indique de tension entre ces deux approches, le renouvellement du financement de la NSF en 1990 marque la disparition de l'axe biologie moléculaire au sein du BPEC. Qu'en est-il de nos approches dont on a vu qu'elles étaient relativement cloisonnées ?

Loin d'évacuer la biologie moléculaire des activités du centre, la disparition de l'axe 1 marque son appropriation par les ingénieurs biochimistes. Plusieurs projets collaboratifs voient le jour entre biologistes moléculaires (Sharp et Lodish), microbiologiste (Sinskey) et ingénieurs biochimistes (Wang, Stephanopoulos, Cooney) et témoignent de cette appropriation. Revenons plus particulièrement sur trois d'entre d'eux afin de mieux en saisir les enjeux.

Le premier projet porte sur la mesure de la viabilité des cellules de mammifère productrices de protéines thérapeutiques et sur la compréhension des mécanismes de mort cellulaire en tant que ces paramètres sont directement liés à la production finale d'un produit d'intérêt. Dirigé par Sinskey, il associe également Stephanopoulos, Wang et un membre du département de biologie (Lissart). Problème essentiel pour un horizon industriel, la viabilité se révèle particulièrement difficile à établir. Sa mesure se fonde sur des comptages cellulaires longs, fastidieux et bien souvent source d'erreurs¹¹³. A partir du début des années 90, les chercheurs du BPEC travaillent à la mise au point de méthode optique reposant sur l'insertion dans les cellules de mammifères d'un gène recombinant, la luciférase, dont le produit est une enzyme qui catalyse une réaction lumineuse¹¹⁴. La viabilité n'est pas seulement ce qui se mesure mais aussi ce qui doit être augmenté. Pour cela, la solution choisie est d'enrayer les processus de mort cellulaire¹¹⁵ dont on identifie deux causes illustrant le rôle de phénomènes biologiques à l'échelle de la cellule dans la complémentarité des approches biochimiques et de

¹¹² Et ceci bien que de nombreux brevets soient déposés.

¹¹³ Les méthodes utilisent le bleu de trypan pour colorer les cellules vivantes.

¹¹⁴ La viabilité se déduit alors de l'intensité lumineuse de l'échantillon prélevé selon une relation proportionnelle.

¹¹⁵ Processus que l'on qualifie d'apoptotiques

biologie moléculaire. La première se concentre sur le contrôle de la composition du milieu du bioréacteur en tant que la trop grande concentration de certains métabolites coproduits de la production de protéines thérapeutiques s'avère toxique pour les cellules productrices. La stratégie est alors orientée sur la conduite de fermentation et sur l'évacuation de ces métabolites pendant la production sans que des résultats satisfaisants ne soient obtenus¹¹⁶. La seconde option se tourne vers l'utilisation de techniques génétiques et privilégie des causes moléculaires aux processus d'apoptose liés au gène *bcl-2*¹¹⁷, une famille de gènes très étudiée par les études contre le cancer¹¹⁸.

Le second projet illustre le début de l'utilisation de la biologie moléculaire pour affecter les flux de métabolites et augmenter la production pour répondre aux objectifs chiffrés de l'axe 1 d'atteindre un titre supérieur ou égal à 10g/L d'anticorps monoclonaux sur une durée de deux à trois semaines. Dirigé par Wang, le projet associe les trois autres membres de l'exécutif (Sinskey, Stephanopoulos, Cooney) mais également les biologistes moléculaires (Sharp et Lodish). Les modèles mathématiques-stœchiométriques¹¹⁹ du métabolisme développés par les ingénieurs chimistes (Stephanopoulos principalement) visant à optimiser en matière le système cellule/bioréacteur sont combinés aux travaux des biologistes moléculaires avec pour objectif la maximisation du *flux* de production. La biologie moléculaire est alors utilisée pour modifier le génome afin de faire diminuer la concentration d'un métabolite clé, le lactate. Les cellules productrices (CRL-1606¹²⁰) sont modifiées de telle sorte qu'elles n'expriment plus le gène LDH-A, codant pour le lactate déshydrogénase, permettant alors la diminution du lactate dans le milieu. La biologie moléculaire est ici utilisée en tant qu'elle permet de moduler localement le flux optimisé à l'échelle du système cellule/bioréacteur suivant les prédictions des modèles stoechiométriques. C'est

¹¹⁶ "The above results were applied to a fed-batch cultivation strategy in which media was added on a feed-on-demand basis in order to minimize toxic byproduct formation such as lactate and ammonia. It was found that such strategies are very likely to err [...] yielding eventually massive death "Rapport annuel de la NSF, 10ème année, p40.

¹¹⁷ "Since we know that a large fraction of the cells are dying by apoptosis, we will use genetic techniques to suppress apoptotic responses." Ibidp40

¹¹⁸ De nouvelles lignées cellulaires mutantes sont créées (toujours sur CRL-1606, hybridomes de souris) à partir de vecteur contenant un gène *bcl-2*.

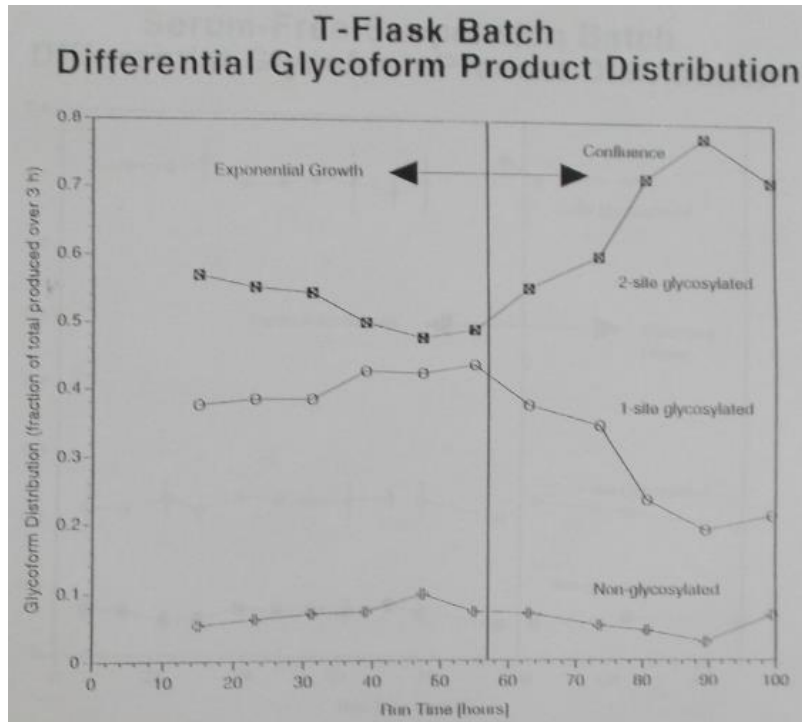
¹¹⁹ Nous verrons plus loin l'importance de tels modèles qui repose sur un équilibre (et la conservation) entre éléments chimiques de base dans les réactions intracellulaires.

¹²⁰ Devenue une lignée cellulaire très utilisée dans le centre et dans les travaux académiques de Sinskey.

d'ailleurs sur le modèle et la technique de rationalisation du milieu que se porte la valorisation industrielle : “*We have transferred this technology through interactions with the following companies : Biogen, Merck&Co, Cellcor, Advanced Tissue Sciences, BASF and Lederle-Praxis.*” Rapport annuel de la NSF, 10^{ème} année.

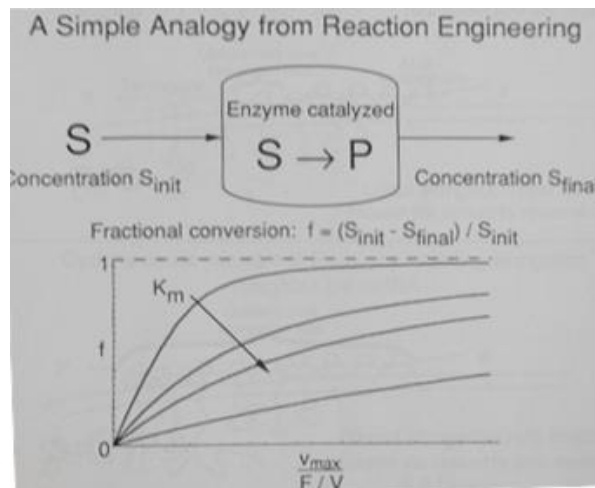
Enfin le dernier projet témoignant de l'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs chimistes porte sur la *qualité* des protéines produites. Il est dirigé par Wang mais associe, entre autres, Lodish et Stephanopoulos. Au stade de la production, la notion de qualité est identique à la notion d'homogénéité. En effet, une fois traduites (ARNm->protéines) les protéines (ou anticorps) subissent un certain nombre de transformations, notamment l'ajout de courtes chaînes de sucres dans une structure cellulaire appelée appareil de Golgi, ce qui est appelé phénomène de glycosylation. La composition de ces chaînes de sucres est variable. Or, c'est de cette composition, et de la stabilité de cette dernière, que dépend l'effet thérapeutique des protéines. Les premières années du centre ont amené le groupe des biologistes moléculaires à identifier la localisation des phénomènes de synthèse et maturation des protéines en se focalisant sur la régulation génétique de la synthèse. A partir des années 90, un groupe dirigé par Lodish et Stephanopoulos travaille spécifiquement sur la qualité des protéines et tout particulièrement sur les modifications intracellulaires (après la traduction et avant l'excrétion dans le bioréacteur). Le dispositif expérimental s'organise alors autour d'une nouvelle lignée cellulaire (CHO pour *Chinese Hamster Ovarian*)¹²¹ dans laquelle on a inséré un gène recombinant pour la production d'une hormone humaine, la prolactine. A la différence de la lignée CRL-1606, les lignées CHO sont des lignées de production industrielle. Très vite, le projet est présenté comme un modèle pour la compréhension de la glycosylation. Si les techniques de biologie moléculaire sont utilisées pour identifier les deux formes différentes de glycosylation, elles se révèlent assez limitées pour suivre l'évolution de la maturation au cours du procès industriel. Toujours en lien avec Lodish, le projet est repris par les ingénieurs chimistes qui mobilisent leurs dispositifs expérimentaux et leurs ressources conceptuelles pour proposer une interprétation du phénomène de la glycosylation comme un phénomène biochimique (Figure 3). Les bioréacteurs, le matériel d'analyse (HPLC) et les compétences des ingénieurs chimistes vont permettre de suivre la distribution des *formes* de prolactine en fonction du temps.

¹²¹ Nous attirons le lecteur sur le changement d'organisme modèle qui est déterminant dans notre histoire de la bio-ingénierie au MIT.



NOTICE: This material may be protected by copyright law (Title 17 U.S. Code).
THIS COPY IS FOR PERSONAL USE ONLY.
 No part may be sold, loaned, copied, or published without the express permission of the MIT Institute Archives

Figure 3: Diagramme représentant l'évolution de la forme de la protéine en fonction du temps pendant un batch de fermentation Source : Rapport annuel de la NSF, 10^{ème} année



NOTICE: This material may be protected by copyright law (Title 17 U.S. Code).
THIS COPY IS FOR PERSONAL USE ONLY.
 No part may be sold, loaned, copied, or published without the express permission of the MIT Institute Archives

Figure 4: Schématisation du phénomène de glycosylation. Source : Rapport annuel de la NSF, 10^{ème} année

Du point de vue conceptuel, la glycosylation, c'est à dire la différenciation des protéines, est appréhendée selon un modèle de catalyse enzymatique (Figure 4) entre des

réactions compétitives¹²². Les différentes formes résultent donc d'un équilibre entre réactions *chimiques*.

La présentation succincte de ces trois projets témoigne du fait que le BPEC est un lieu d'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs biochimistes dont on peut dégager trois points permettant de mettre en miroir de profonds changements institutionnels pour les sciences du vivant au sein du MIT ayant lieu à cette même période. Premièrement, il faut noter le rôle charnière de Sinskey et plus largement de la microbiologie dans cette appropriation. L'organisme est l'objet épistémique qui permet de rendre commensurable les deux approches : viabilité de l'organisme dans le projet 1, métabolisme de l'organisme pour le projet 2 et « organes » de l'organisme (les organites comme l'appareil de Golgi) dans le projet 3. Matériellement, les lignées cellulaires sont au cœur des pratiques et des infrastructures. Dès la création du BPEC, le financement ERC est utilisé pour rénover deux laboratoires de microbiologie et mettre en place une salle de culture de tissu, indispensable pour travailler avec des cellules de mammifères. Ces investissements sont renforcés en 1995 lorsque le MIT annonce la rénovation de 35 000m² supplémentaires spécialement dédiés aux activités d'ingénierie biologique. Enfin, du point de vue institutionnel, la microbiologie assure le pont entre les écoles de Science et d'Ingénierie de l'université-les membres du département de biologie (Sharp, Lodish, Botstein) et ceux de l'école d'ingénierie chimique (Wang, Stephanopoulos, Cooney) étant alors réunis au sein d'un même centre. La position intermédiaire de Sinskey est emblématique de la restructuration institutionnelle du MIT qui conditionne les rapprochements entre génie biochimique et biologie moléculaire. En effet, la centralité de la microbiologie au sein du BPEC tranche avec la rapide et surprenante suppression du département de biologie appliquée en 1988. Comme bon nombre de membres affiliés à ce dernier, Sinskey est réaffecté dans les départements existants. S'il choisit le département de biologie, d'autres rejoignent le département de toxicologie et d'autres celui d'ingénierie chimique. La fermeture du département de biologie appliquée est vécue comme un choc par bon nombre de chercheurs et professeurs et plusieurs mobilisations étudiantes éclosent pour contester la décision du *dean* de l'école de Science. La justification de ce dernier est en effet déroutante. Se basant sur le rapport, le

¹²² L'élongation des protéines contre l'ajout de chaînes peptidiques par les enzymes intra-membranaires présentes dans le Golgi qui ajoutent les chaînes peptidiques

dean décrète le « manque de cohérence » d'un département productif et financièrement sain. Deuxièmement, les activités du centre sont relativement anonymes dans le milieu académique malgré la participation de figures centrales pour la biologie comme Philippe Sharp qui reçoit le prix Nobel en 1993. Au début des années 90, le BPEC est en effet éclipsé par le lancement du projet génome humain (PGH), un projet d'une envergure sans précédent pour la biologie dont l'ambition d'alors est de séquencer intégralement le génome humain d'ici 2005. Dans cette initiative majeure qui transforme profondément les sciences du vivant, l'institut *Whitehead* (cofondé par Lodish) pour la recherche biomédicale du MIT occupe une place centrale puisque l'on estime aujourd'hui que près d'un tiers du génome a été séquencé au sein du centre¹²³ pendant la durée du projet. Dans un tel contexte de restructuration des sciences du vivant autour du génome et de la biologie moléculaire, on peut même s'interroger sur la persistance d'un centre dirigé par des ingénieurs chimistes. Troisièmement, il faut noter le rôle paradoxal de l'industrie dans l'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs biochimistes du BPEC. Si c'est autour des questions de production, de pureté et de souches industrielles (CHO) que les couplages sont effectués, les visites de chercheurs industriels qui passent plusieurs mois pour mener leurs recherches, la participation des industriels aux recherches du centre est passive¹²⁴.

En résumé, l'évolution des savoirs au sein du centre, l'étude des archives du BPEC entre 1985 et 1995 à travers les deux financements de la NSF nous permet d'identifier un processus d'appropriation de la biologie moléculaire- qui reste secondaire- par les ingénieurs biochimistes autour d'enjeux de production industrielle. Le BPEC est un centre qui se différencie de façon très singulière relativement aux lignes de force structurant les sciences du vivant durant les années 80-90. Le centre opère comme un miroir, inversant les repères épistémiques, les hiérarchies des disciplines, les logiques communicationnelles (anonymisation contre ultra médiatisation du projet PHG) et les logiques institutionnelles (financement public d'ampleur, collaborations mondiales et fondamentalisation pour le HGP contre horizon appliqué, partenariats industriels segmentés par projets).

¹²³ <http://news.mit.edu/2000/whitehead-0712>

¹²⁴ (Belanger, 1998;p229).

3) 1995-98 : La NSF pousse vers la thérapie génique

a Le renouvellement de l'ERC : la continuité industrielle

S'assurer de la reconduction du financement de la NSF est vital pour un centre comme BPEC dont 35% des ressources dépendent de l'agence fédérale. Dès 1992, et alors que le BPEC a encore deux années de financement assuré, Wang s'enquiert auprès de Lynn Preston de la possible reconduction du centre au terme des 10 années d'exercice. La réponse est sans appel:

« Le National Science Board a délibéré sur la poursuite des ERC après 11 ans d'existence, un peu avant le renouvellement de la 6^{ème} année des ERC de 86. Le résultat de cette délibération est une réaffirmation de la politique du programme. Voilà comment on peut le résumer: « En aucun cas, le centre ne recevra plus de onze années de soutien de la NSF sans être réintégré dans un concours avec d'autres centres potentiels ». »

Lettre de Lynn Preston à Daniel Wang, 15 juin 1992

Loin d'être autonome financièrement, le BPEC doit changer radicalement de trajectoire pour pouvoir espérer continuer à être financé par la NSF. A la fin de l'année 1993, Daniel Wang dépose un projet de financement pour la période 1994-1999 qui est retenu et financé par la NSF. Comme l'indique Lynn Preston, une telle reconduction est exceptionnelle :

« Ils ont candidaté à nouveau et ils ont été le seul centre à être reconduit. Sur les 60 centres [...] personne d'autre n'étaient parvenu à obtenir une deuxième bourse. Et la raison pour laquelle ils l'ont eu, c'est qu'ils ont vraiment changé d'orientation à ce moment-là. Hors de l'ingénierie des bioprocédés. Vous avez cette jeune génération, vous avez Doug (Lauffenburger), vous avez Lynda (Griffith). »

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

La directrice du programme assure que c'est avant tout le renouveau d'approche et l'éloignement des questions de procès qui justifient la reconduction du centre. Ce témoignage ne résiste cependant pas à la lecture du dossier de candidature du centre, ni aux dates d'arrivées respectives de Douglas Lauffenburger et de Lynda Griffith au sein du BPEC qui sont postérieures à la procédure de renouvellement de financement.

En effet, une étude attentive du dossier de renouvellement du centre indique la forte continuité entre le nouveau et l'ancien projet BPEC. L'organisation de la recherche est

similaire avec, dans les deux cas, un programme de recherche composé de deux axes qui divisent des travaux centrés sur la production de protéines thérapeutiques et des travaux liés à la stabilité des protéines produites. Le système expérimental est transformé mais il reconduit et prolonge l'approche développée au début des années 90 autour des prémices de l'ingénierie métabolique : calculer et mesurer les flux du système cellule/bioréacteur. Le pilote industriel offert par Alfa-Laval, dont l'entretien est devenu trop coûteux, est démantelé au profit de l'achat de plusieurs instruments de pointe d'analyse de composés biochimiques. Les lignées cellulaires sur lesquelles les scientifiques travaillent restent les mêmes (CR-1606 et CHO) et il s'agit encore de comprendre les phénomènes physiologiques (responsables de l'hétérogénéité des protéines et donc de produit « impur ») et de modéliser les flux de matières des fermentations de ces dernières. La biologie moléculaire reste secondaire dans les projets comme en atteste notamment la composition du comité exécutif du centre qui est reconduit (Wang, Stephanopoulos, Sinskey, Cooney). Enfin, si l'on observe une variation dans le type d'industrie concernée (l'industrie chimique, qui composait une bonne part du consortium et qui collaborait avec le centre essentiellement sur des questions de procès, est écartée au profit de l'industrie pharmaceutique) cela ne fait que réaffirmer le discours initial du BPEC orienté vers la pharma (voir plus haut).

Comment interpréter une telle continuité ? En reconduisant le BPEC, la NSF réaffirme sa stratégie envers la bio-ingénierie qui est de soutenir une recherche peu risquée, très orientée vers la formation de professionnels pour l'industrie et directement reliée aux questions de compétitivité. Du point de vue de la NSF, et comme nous l'indique Lynn Preston, la reconduction du programme est dé-corrélée d'une académisation de la bio-ingénierie pour se centrer sur la production de technologie et la formation de main-d'œuvre pour l'industrie.

« La discipline est un sous-produit d'ERC. [Le] but d'un ERC est de faire progresser les systèmes [...] technologiques et si par la même voie vous avancez dans une nouvelle discipline, génial ! Mais ce n'est pas ce que vous devriez faire. »

« A la NSF, personne ne se concentrait sur l'éducation [dans les années 1990]. Il était donc très important pour l'industrie de dire à la NSF : Ce sont les étudiants que nous voulons vraiment [...]. Je crois que les industriels pensaient que la technologie ne leur serait pas très utile. »

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

L'analyse des archives du BPEC de cette période confirme ce témoignage et nous permet d'avancer l'argument selon lequel la reconduction du centre est principalement due à deux éléments : le renforcement de la présence et des relations avec une industrie de production de protéines thérapeutiques et un soutien de la part du MIT. La restructuration thématique des axes rend particulièrement visible l'alignement de la production de savoirs sur la production de produits en tant qu'elle est directement indexée sur l'organisation de la production industrielle de produits. L'objectif est de produire suffisamment et de conditionner un produit pur et stable :

« Le but ultime de notre recherche est de développer des des « testbeds » sur les sites industriels pour produire des protéines thérapeutiques à fortes concentrations accompagnées d'une productivité élevée et d'une uniformité de produit. »

ERC Competing Agreement, 1993, p30

Les objectifs de la recherche sont conditionnés par la structure de la production et de la distribution des protéines thérapeutiques dans une logique proprement industrielle (productivité, standardisation). En effet, il faut bien produire de façon standard une quantité suffisante de molécules¹²⁵ dont la pureté et la stabilité chimique dans le temps garantissent l'accès au marché (notamment les critères d'autorisation de mise sur le marché de la Food and Drug Administration, FDA). Dans la proposition de renouvellement de centre, Wang insiste beaucoup sur l'importance pour la NSF de reconduire le centre afin de conserver l'intérêt des industriels. Il multiplie les lettres laudatives de soutien de la part de membres du *consortium* industriel qui témoignent des collaborations en place tout en soulignant l'importance de reconduire le projet au MIT (Figure 5):

¹²⁵ "The development of an integrated ultra-high productivity/titer cell culture system with a goal of producing 10 grams per liter of monoclonal antibody from a two-week fed-batch hybridoma cell culture." ERC Competing Agreement, p 27.

As an Industrial Advisory Board member, I was very pleased to see that you have listened and executed our recommendations in your research and other activities. Your research themes addressing therapeutic proteins with respect to their quality, stability and formulation are the future technological needs of our industry. I might add that your research themes are shared by other members of the Industrial Advisory Board.

You have successfully built the infrastructure for cross-disciplinary research and education for the past nine years. It would seem very wasteful of the past investments from NSF, industry and M.I.T. if your Center was not continued for another eleven years. There is no doubt in my mind that your Center with its faculty from Biology, Chemistry and Chemical Engineering will continue to excel in research and education in the years to come. I hope the National Science Foundation will make every effort to support your Center for another eleven years.

NOTICE: This material may be protected by copyright law (Title 17 U.S. Code).
THIS COPY IS FOR PERSONAL USE ONLY.
No part may be sold, loaned, copied, or published without the express permission of the MIT Institute Archives.

Figure 5: Extrait de la lettre de soutien de Renato Fuchs au nouveau projet BPEC, le 13 octobre 1993. Sources : ERC Competing Agreement, 1993, p22

La lettre insiste sur les infrastructures et investissements mis en place au MIT pendant les 9 premières années. Elle est appuyée par une lettre du *provost*¹²⁶ du MIT, Mark W. Wrighton, ancien professeur de chimie, qui annonce le déplacement des activités du BPEC¹²⁷ dans les bâtiments du département d'ingénierie chimique et la rénovation de plusieurs laboratoires pour une valeur de 2,5 millions de dollars. Néanmoins, ceci ne doit pas nous faire pencher vers le déterminisme technique. Du point de vue des industriels, BPEC semble d'abord être un lieu de formation de jeunes professionnels. Le bilan du centre montre d'ailleurs des transferts de technologie relativement minimes du point de vue du développement de nouveaux produits thérapeutiques en comparaison avec la constitution d'un collectif de praticiens à cheval entre industrie et académie articulé autour de Danny Wang (ANNEXE I). Au regard des arbres académiques et industriels de Daniel Wang publiés à l'occasion de la commémoration des 50 ans de la création du département d'ingénierie chimique du MIT, on ne peut que s'accorder avec l'affirmation de Sinskey déclarant que BPEC “*trained most of the leaders in manufacturing of mammalian cells.*”¹²⁸ Les trois quarts des doctorants ayant été formés au BPEC ont été par la suite embauchés par des industries du *consortium*, notamment le

¹²⁶ Le *provost* est le plus haut statut de l'administration académique du système états-unien.

¹²⁷ Le bâtiment 20A, où était basé le BPEC pendant les 10 premières années, était légèrement en marge du cœur du campus.

¹²⁸ Entretien avec Sinskey, février 2016

géant américain de la pharma Merck¹²⁹. Dans la lettre de soutien adressée à Wang pour le renouvellement de l'ERC, un ancien étudiant alors employé chez Merck insiste sur l'importance de la formation en lien avec des infrastructures industrielles pour l'employabilité des jeunes ingénieurs (ANNEXE 1) :

« J'ai été diplômé du Département de génie chimique du MIT en 1988 et j'ai ensuite réalisé un post-doctorat à l'Institut de recherche biomédicale Whitehead (en biologie moléculaire et pliage de protéines) de 1988 à 1989. En mars 1989, j'ai rejoint le département R & D Bioprocess dans les laboratoires de recherche de Merck. [...] Début 1991, j'ai été transféré au département R & D en Génie Chimique où mon groupe de 6 a développé des procédés de synthèse industriels pour une variété de produits, notamment sur de potentielles thérapies contre le SIDA. L'expérience de BPEC a été très bénéfique pour ma pratique actuelle de l'ingénierie biochimique. À mes yeux, le Centre a surtout favorisé la recherche dès le premier cycle. [...] Deux choses me semblent évidentes: 1) Le MIT est certainement le meilleur dans la formation des étudiants en génie biochimique, et 2) Les étudiants en bioprocédés du MIT ont une meilleure maîtrise des aspects pratiques des procès biochimiques. [souligné dans le texte]»

Témoignage de Michael P. Thien dans une lettre de soutien adressée à Danny Wang le 9 septembre 1993 à l'occasion du renouvellement du financement ERC. A noter que Thien a passé l'intégralité de sa carrière au sein de l'entreprise Merck.

Ce faisant, il met également au premier plan le MIT et ancre spatialement une deuxième fois la prolongation des partenariats avec un ERC : il ne s'agit pas uniquement d'instruments à rentabiliser mais de savoir-faire à stabiliser¹³⁰, d'une combinaison entre infrastructures et académie.

En 1996, le BPEC annonce la création d'un second consortium industriel, le « consortium pour l'optimisation de cellule¹³¹ », entièrement consacré aux questions de productions de cellules de mammifères et travaillant plus spécifiquement avec les chercheurs de l'axe 1 (quantité et qualité). Cette structure renforce l'alignement de la production de savoirs et de produits autour des questions de production. Littéralement, la recherche de l'axe 1 du BPEC est a-lignée par et pour l'industrie qui décide de concentrer les recherches sur un type de lignée cellulaire : la cellule CHO.

¹²⁹ ERC Competing Agreement, 1993, p47

¹³⁰ Le lecteur relèvera l'insistance de Mr Thien sur la « pratique ».

¹³¹ Au sein du consortium, on retrouve plusieurs chercheurs de chez Merck ou bien de chez Genzyme.

« Nous [les scientifiques du BPEC] avons accepté de recentrer nos objectifs de recherche en utilisant des lignées cellulaires utilisées par l'industrie pour la fabrication de produits thérapeutiques. »

Consortium du Cell Culture Optimization Consortium (CCOPT), 11 juin 1996, p21

Nous ne pouvons entrer en détail ici sur les raisons qui font des cellules CHO la lignée cellulaire de prédilection de l'industrie pharmaceutique depuis la fin des années 80. Avant de revenir sur ce sujet dans le troisième motif, nous ne mentionnerons que la raison réglementaire. En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) autorise Genentech à mettre sur le marché l'activase®, une protéine thérapeutique utilisée dans la prise en charge de thrombolyse et la première protéine thérapeutique synthétisée par des cellules CHO. A la suite de cette autorisation, plusieurs autres entreprises (Genzyme, Abbott, Biogen etc.) développent des produits commerciaux produits par ces cellules CHO. En résumé, la restriction des travaux du BPEC à la lignée CHO parachève le cadrage industriel du système expérimental (à la fois les lignées cellulaires, les objectifs à atteindre, les conditions expérimentales et les trajectoires des praticiens).

b La consécration de la bio-ingénierie au MIT (1995-1998)

Conjointement au renouvellement du BPEC, la bio-ingénierie s'installe progressivement dans l'organigramme du MIT. Alors que l'on pourrait s'attendre à voir le groupe d'ingénieurs du BPEC sur le front de l'autonomisation de la bio-ingénierie au sein de l'institut, ces derniers sont relativement en retrait d'une histoire qui concerne davantage de nouveaux acteurs, plus jeunes, mus par des ambitions académiques pour la bio-ingénierie plus affirmées.

A la rentrée de septembre 1995, l'administration du MIT intègre un nouveau cours au cursus des étudiants de premières années¹³². Inspiré du programme pédagogique du BPEC¹³³, le contenu du cours, axé sur la biologie moléculaire, est porté par les membres d'un centre créé par le MIT en janvier 1995, le *Center for Biomedical Engineering* (CBE). Parmi eux, Linda Griffith, diplômée d'ingénierie chimique et membre du

¹³² Un cursus commun entre les départements ou Interdepartmental minor.

¹³³ Notamment de l'Interdepartmental Biotechnology Training Program (BTP), financé par le NIH depuis 1989. Ce lien est confirmé par une lettre du Provost Mark K Wrighton adressée à la NSF le 19 octobre 1993: « I note that we have now introduced a new core requirement for all MIT undergraduates in the area of molecular biology-we are the first institution to do so, and we are confident that this requirement serves well the engineers of the future. » p21 ERC competing agreement

département d'ingénierie chimique du MIT depuis 1991 et Douglas Lauffenburger, professeur d'ingénierie chimique à l'université de l'Illinois recruté par le MIT en 1995. Lauffenburger connaît bien Danny Wang et le BPEC dont il a évalué, avec un certain scepticisme, la recherche du centre pour la NSF au début des années 90:

« J'ai demandé à Doug une visite du site de BPEC et je lui ai parlé de ce qu'est un ERC, blabla et le lendemain matin de cette session il m'a arrêté: «Non. Je ne crois pas vraiment à la recherche interdisciplinaire. Je ne pense pas que ce soit important. » J'ai dit:« Écoutez Doug. [...] Je vous ai dit quoi faire. Vous mettez votre cerveau sur ce que je vous demande de faire, vous allez là-bas et les évaluez ou vous rentrez chez vous. " Ok, je vais le faire. '[Rires] [...] Et il est reparti. Il a appelé Danny deux ou trois ans plus tard: «Danny, je peux venir au MIT?» Parce qu'il a enfin compris ce qui se passait, il pourrait être financé [...] C'est de cette manière qu'il est entré au MIT.»

Entretien avec Lynn Preston, janvier 2017

Lauffenburger ne rejoint pas le MIT pour intégrer le BPEC mais pour prendre la direction du CBE. Depuis la fin des années 80, Lauffenburger consacre ses travaux à la motilité¹³⁴ des cellules de mammifères pour lesquels il a reçu plusieurs subventions en provenance de la NSF¹³⁵, du département de la santé (NIH¹³⁶) mais également de grands industriels (pharma et agroalimentaire¹³⁷). Pendant les deux années passées à la tête du CBE, Lauffenburger établit des partenariats entre le Massachusetts General Hospital (MGH)¹³⁸ et différents départements du MIT, en particulier le département de biologie. L'année 1998 est une année décisive et véritablement charnière pour notre généalogie de la bio-ingénierie au MIT. Du point de vue du centre, la transition est à la fois générationnelle et épistémique. Pour la première fois en 13 années, l'exécutif du BPEC est renouvelé. Cooney, Sinskey, Wang et Stephanopoulos sont remplacés par une

¹³⁴ En biologie, la motilité désigne la « Propriété de la substance vivante douée de mouvement. », <http://www.cnrtl.fr/definition/motilit%C3%A9>, consultée le 230 janvier 2017.

¹³⁵ NSF Grant BCS-8917010, "Quantitative Studies of Epidermal Growth Factor Receptor Trafficking: Relationship to Fibroblast Mitogenic Responsiveness", 1989-1990; NSF Grant BCS-9111940, "Engineering Growth Factor/Receptor Processes", 1991-1994.

¹³⁶ NIH Grant GM-41476, "Analysis of Microvessel Endothelial Cell Migration in Angiogenesis", 1988-1991., NIH Grant HL-43002, "Pulmonary Defenses: Role of Alveolar Macrophage Motility", 1989-1993.

¹³⁷ Procter & Gamble Company, "Modulation of Endothelial Cell Migration", \$110K, October 1991 - September 1993; Johnson & Johnson, "Molecular Cell Engineering for Improved Design of Therapeutic Ligands and Ligand-Bearing Materials", 1993-1996.

¹³⁸ Le MGH est situé à quelques centaines de mètres du MIT, en miroir par rapport à la Charles River qui sépare les villes de Boston et Cambridge.

nouvelle équipe dirigée par Lauffenburger. Ce dernier est assisté par le biologiste Lodish, membre fondateur du BPEC en 1985. Lauffenburger devient en charge de la recherche à la place de Stephanopoulos, et de Linda Griffith qui remplace Sinskey à la direction pédagogique. En 1998 Lauffenburger et Griffith entrent respectivement dans leur 45^{ème} et 38^{ème} année alors que Wang, Cooney et Sinskey dépassent ou approchent la soixantaine (62, 58, 55). Les axes et objets de recherche du BPEC évoluent : si les protéines restent un sujet d'étude, ce sont les gènes qui font leur entrée dans les axes de recherche et qui deviennent une priorité autour de question de thérapies géniques :

« Même si la mission de BPEC est restée inchangée, l'orientation centrale des axes de recherche du BPEC a subi une transition du précédent axe de la biotechnologie des protéines thérapeutiques [PTB] à un nouvel axe de biotechnologies pour la thérapie génique [TGB]. Le financement de base de la NSF ERC est actuellement le principal moteur de l'initiative TGB, tandis qu'un nouveau consortium industriel cherche à soutenir l'initiative TPB. [...] Notre nouveau programme BPEC a pour objectif de créer de nouvelles connaissances fondamentales, de permettre la technologie, une perspective de systèmes qui abordent ces questions de manière ciblée, combinant de manière synergique l'ingénierie bio / chimique avec la biologie cellulaire moléculaire. »

MIT Report to the president 1998-99¹³⁹

Cette citation marque le couronnement de la biologie moléculaire au sein du centre avec un découpage des ressources très net : à l'axe dédié à la thérapie génique les financements de la NSF, à celui dédié à la production de protéines thérapeutiques ceux du consortium industriel. Au-delà de la réorganisation des axes de recherches et du renouvellement générationnel de l'exécutif du centre, l'année 1998 inverse le rapport de force entre les deux approches décrites un peu plus haut. Le gène devient central et n'est plus seulement ce qui code pour une enzyme et permet de modifier le réseau métabolique pour produire une protéine thérapeutique (ou augmenter la productivité de procès existant).

Dans la première génération, BPEC1, le gène occupait une position de vassal, composant d'un réseau hétérogène orienté vers la production de protéine et régulé par la physiologie de populations de cellules de mammifères. Dans la seconde génération, BPEC2, le gène occupe le rôle central. Deux principales orientations structurent l'axe « thérapie génique ». D'un côté, les chercheurs du BPEC travaillent, *ex-vivo*, à partir de

¹³⁹ <http://web.mit.edu/annualreports/>

cellules souches hématopoïétiques (CSH) avec pour objectif le développement de tissus biologiques artificiels. Les efforts se concentrent sur la « découverte » de nouveaux gènes des cellules souches qui permettraient de mieux contrôler et façonner les populations de cellules de façon à produire des tissus biologiques synthétiques. De l'autre, ils cherchent à construire des vecteurs viraux synthétiques conçus comme des « véhicules à gène », l'enjeu étant de pouvoir cibler et contrôler l'adressage du gène¹⁴⁰ et son expression une fois intégré au sein des cellules cibles. Dans ce dernier cas, le gène est le produit, l'agent thérapeutique dont on prévoit que l'ingestion par les patients permettra des traitements ciblés et permanents. Dans BPEC1 on modifiait génétiquement des cellules pour qu'elles produisent dans de grandes quantités un composé actif, chimique, purifié et stable. Pureté et stabilité étaient garanties par des instruments d'analyse, une organisation de la recherche calquée sur celle de l'industrie pharmaceutique et une réglementation en partie stabilisée. Ajoutons également qu'une partie des marchés de ces protéines thérapeutiques est parfois déjà stabilisée. Enfin, BPEC1 formait des cadres de la grande industrie des procédés dont une partie de leurs compétences résidait à s'intégrer à une organisation, des infrastructures et des objectifs industriels. Dans BPEC2, l'ambition est de modifier génétiquement certaines cellules du patient lui-même afin que ces dernières deviennent productrices de protéines thérapeutiques. Les notions de quantité et de qualité n'ont plus rien à voir dans le sens où l'on pense les effets en termes reproductifs. Du point de vue de la quantité, on estime qu'un nombre restreint de cellules incorporeront le(s) gène(s) thérapeutique(s) et l'on espère que la prolifération de ces cellules multipliera par la même occasion le gène thérapeutique. La qualité n'est pas reliée à la conservation de la structure moléculaire, comme c'est le cas de la protéine, mais à la conservation de la fonction qui doit être *contrôlée*. Le gène, et son vecteur, est *le* produit thérapeutique innovant dont le cadre réglementaire est balbutiant et les marchés vaporeux et nourrit de promesses. Enfin dans BPEC2, Lauffenburger s'appuie sur le centre et les relations constituées avec le MIT depuis 1985 pour établir académiquement la bio-ingénierie au sein du MIT. En effet, ce dernier cumule la présidence du BPEC et la direction de la *division of bioengineering*

¹⁴⁰ « Le principe général de conception d'un vecteur viral est de déléter les régions du génome commandant la réplication du virus tout en maintenant son pouvoir infectant. Pour cela, les virus défectifs en gènes de structure sont introduits dans des cellules d'« empaquetage » ou de « complémentation » qui leur fournissent les protéines manquantes. Les particules virales libérées dans le milieu par ces cellules sont infectantes puisqu'elles possèdent les protéines permettant le démarrage du cycle viral, mais incapables de se reproduire puisqu'elles ne possèdent plus les régions indispensables du génome. » Site de l'académie de médecine française, dernière consultation el 30 janvier

and environmental health (BEH)¹⁴¹ qui annonce des années de prospérité institutionnelle pour la bio-ingénierie au sein du MIT comme nous le verrons par la suite.

Que s'est-il passé au sein du BPEC entre 1995 et 1998 et en quoi est-ce charnière dans notre généalogie de la bio-ingénierie ? Après avoir vu son financement exceptionnellement reconduit pour une période de 11 années pour un projet s'inscrivant relativement dans la continuité des premières années, l'équipe du BPEC1 est remplacée par la NSF en 1998. D'un projet dirigé par un groupe d'ingénieurs biochimistes centré sur la production de protéines thérapeutiques et la formation de cadres de la grande industrie en matière de procès, le BPEC a bifurqué vers un centre tenu par une nouvelle génération qui, bien que formée à l'ingénierie chimique, adopte une toute autre approche que les membres du BPEC1. Les recherches se tournent vers la thérapie génique, ses marchés inexistantes mais prometteurs. Entre 1995 et 1998, le BPEC est également le levier sur lequel s'établit la bio-ingénierie au sein du prestigieux MIT.

¹⁴¹ Le Center for Biomedical Engineering (directeur Professor Alan Grodzinsky), le Center for Environmental Health Sciences (directeur Professor William Thilly), la Division of Comparative Medicine (Professor James Fox), et le BPEC (directeur Professor Douglas Lauffenburger).

Tableau 2: Tableau comparatif entre le BPEC avant financement de la NSF et le projet lauréat

	Axes	Scientifiques	Industrial Board	Lien avec le MIT
BPEC1 avant le nouveau financement NSF	<i>Axe 1</i> « Principes ingénieurs et scientifiques dans la production de protéines thérapeutiques » <i>Axe 2</i> « Science et ingénierie des procédés dans la purification de protéines thérapeutiques »	Wang, Stephanopoulos, Sinskey, Cooney, Lodish, Sharp	1 consortium, de nombreux membres Pharma (Merck), Chimie (Dupont, Kodak), Biotech (Genzyme)	Hébergé par le MIT (bâtiment 20A)
Projet lauréat du nouveau programme ERC (Fin 1993-1997)	<i>Axe 1</i> « Production des protéines thérapeutiques : quantité et qualité » <i>Axe 2</i> « Agrégation des protéines thérapeutiques : stabilité, formulation et adressage »	Wang, Stephanopoulos, Sinskey, Cooney, Lodish, Sharp	1 seul consortium de 12 membres Biotech (PerSeptive Biosystems, Inc, Bristol-Myers Squibb Co, Chiron Corp, Genzyme Inc, Genetics Institute, Schering-plough) Grande industrie (Merck & Co, Monsanto & Co, Hoffmann-LaRoche, Eli Lilly & Co)	Création d'un nouveau programme interdépartemental pour l'ensemble des étudiants en 1995. Rénovation de laboratoires près des départements de chimie et biologie pour héberger le centre.
BPEC2 (à partir de 1998)	<i>Axe 1</i> : Protéine thérapeutique <i>Axe 2</i> : Thérapie génique	Lauffenburger/Griffith/ Lodish	Deux consortiums (un pour les protéines thérapeutiques, le second pour la thérapie génique.	Création d'une division bio-ingénierie au MIT (présidence Lauffenburger).

Conclusion du motif 1

L'étude du BPEC entre 1985 et 1998 nous permet de proposer un premier motif de bio-ingénierie que nous résumons par la formule « faire produire la biologie moléculaire ». Tenu par l'*Office of Science and Technology Policy* (OSTP) de faire contribuer la science à l'économie américaine, la NSF met en place le programme ERC avec pour objectif de fournir une main d'œuvre qualifiée à l'industrie américaine en finançant des centres de recherche sur les campus américain. Parmi les centres expérimentaux, le seul consacré aux biotechnologies est attribué à un groupe d'ingénieurs (bio)chimistes du MIT spécialiste des procès de production par fermentation. De par son aura et son histoire, le MIT joue un rôle central dans l'articulation entre les ambitions d'un programme fédéral encore peu légitime au sein de la NSF et un groupe qui cherche à s'autonomiser du département d'ingénierie chimique.

Comme l'a noté Popp Berman, la politique interventionniste qui vise à soutenir la productivité de l'industrie américaine par la création de centres de recherche en ingénierie va à l'encontre de la plupart des politiques d'ouverture par le marché de l'administration Reagan. Nous avons montré que l'étrangeté de la création de tels centres se double d'une production de savoirs spécifiques où la biologie moléculaire, reine dans bien des endroits, est mise au service des savoirs de l'ingénierie chimique et de la microbiologie. Le cas du BPEC marque l'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs biochimistes à travers l'industrie. Au sein du centre se constituent les bases d'un système expérimental fondé sur des modèles et instruments d'analyse du métabolisme en conditions industrielles. Ces conditions permettent de faire exister un certain nombre de phénomènes biologiques (glycolysation) et de cartographier le métabolisme des micro-organismes utilisés dans l'industrie¹⁴². Les industriels sont constamment présents dans la mise en place de partenariats dans le financement et l'équipement de projets, ou bien encore dans la stabilisation des systèmes expérimentaux (cellules CHO). Si la visibilité académique du centre est faible, les chercheurs qui participent à BPEC se révèlent cependant très actifs dans l'arène académique depuis leur laboratoire respectif et nous verrons que la direction de BPEC1 (Stephanopoulos, Sinskey) a su s'appuyer sur le centre pour développer

¹⁴² Ce point, trop peu développé ici le sera davantage dans la partie 2.

une nouvelle discipline : l'ingénierie métabolique. Tout comme leur usage de la recombinaison génétique, intégrée au sein d'un système « cellules/bioréacteur » en conditions industrielles, l'hybridité des chercheurs entre académie et industrie est très intégrée au sein d'un groupe social clos rassemblant les acteurs de la production (grande industrie, fabricants d'instruments, entreprises de biotech).

Après plus de 10 années à travailler sur l'innovation de procès de production de protéines thérapeutiques et à former des milliers de jeunes ingénieurs chimistes aux techniques de biologie moléculaire, la direction du centre est renouvelée par la NSF. Une nouvelle génération d'ingénieurs (bio)chimistes est nommée (Lauffenburger et Griffith) entraînant un déplacement des activités du centre vers la thérapie génique. Ce décentrement des enjeux de production est à mettre en relation avec la stratégie de Lauffenburger et Griffith qui s'appuient sur les centres existants sur le campus du MIT, dont le BPEC, pour fonder une nouvelle division et un nouveau programme pédagogique de bio-ingénierie au sein de l'université.

Tableau 3: Tableau récapitulatif du motif 1

<i>Motif</i>	1-Faire entrer la biologie moléculaire en production : Le BPEC entre 1985 et 1998)
Bio-ingénierie comme...	Programme Fédéral
Système expérimental	Biologie moléculaire/ génie biochimique. Pilote_Fermenteurs/ADN recombinant
Organisations/Institutions	(MIT, NSF)
Marchés/ l'industrie	Procédés de production (protéines thérapeutiques) Pharma (Merck)/Biotech (Biogen)
Figures du scientifique	Ingénieur (bio)chimiste/Académique

Motif 2 : Hacker la bio-ingénierie

« Comme un lego mais sans mémoire »

Alain Bashung

31 mars 2016, devant le laboratoire du bio-ingénieur Drew Endy, Campus de Stanford, Palo Alto.

Je profite des quelques minutes d'avance de mon rendez-vous pour m'installer à une table en libre accès aux portes du laboratoire. Les vitres en verre fumé accueillent des ribambelles d'inscriptions Velleda devenues familières et la succession de flèches et de rectangles aux tailles variables les schémas me font d'emblée reconnaître ce que l'on appelle les « circuits » génétiques. Ces tableaux de verre sont l'une des rares concessions accordée à la transparence des lieux. Quand elles n'accueillent pas ce qui se donne à voir comme des élans de créativité, les séparations transparentes des lieux laissent au visiteur le loisir de s'attarder sur le va et vient des membres du laboratoire. L'observation est mise en suspens avec l'arrivée de Drew Endy qui, après une rapide poignée de main, me demande : « Où préfères-tu aller pour parler ? » Malgré les nombreux articles lus sur la personnalité fantasque du bio-ingénieur, la question me désarme et je me laisse entraîner dans une visite du bâtiment de bio-ingénierie. C'est l'occasion d'éprouver la formation en ingénierie civil de Endy et d'en apprendre un peu plus sur l'organisation et l'histoire de l'aménagement du campus d'une des plus prestigieuses universités américaines. En sortant du bâtiment et alors qu'Endy désigne un arbre ombrageant un petit théâtre extérieur en pierre où se déroulera l'entretien, le bio-ingénieur me lance : « Le bâtiment de bio-ingénierie est quasiment neuf, avant on travaillait ici (montrant le sous-sol d'un autre édifice, en face). C'est la première fois que je travaille dans un bâtiment où il est inscrit « Bio-ingénierie », vous savez ce que ça veut dire ? Que je suis devenu ennuyeux. »

Extrait de journal de bord, mars 2016

Figure tutélaire de la biologie synthétique, Drew Endy travaille depuis les années 90 à « rendre la biologie plus facile à ingénieriser ». Cette formule résume à elle seule une approche spécifique de la bio-ingénierie développée au cours des années 2000 aux Etats-Unis et qui vise à transformer la biologie en une discipline ingénieure

inspirée de l'électronique et de l'informatique. Fondée sur une conception modulaire du vivant, cette approche (que nous appellerons *biobrick™* par la suite) développe une vision technicienne de la biologie qui est assimilée à une plate-forme technologique aux innombrables fonctions et potentialités (Angeli Aguiton 2014). L'ambition est alors de se donner des outils pour modifier et maîtriser (voire recréer) des microorganismes en introduisant des circuits génétiques composés de fragments d'ADN synthétiques. Dans les discours, ces fragments d'ADN, appelés *parts*, sont des modules fonctionnels, des « briques » standards et indépendantes du type de microorganisme dans lequel elles sont introduites qu'il s'agit d'assembler comme des Lego®.

Constituée principalement de scientifiques américains formés en première instance à l'ingénierie, une avant-garde a su se rendre centrale en créant et en organisant les institutions séminales du domaine à savoir : a- l'*international Genetically Engineered Machine Competition (iGEM)*-une compétition rassemblant des milliers d'étudiants venant à Boston présenter leurs constructions génétiques réalisées à partir de *biobrick™* ; b- le principal programme de recherche dédié au domaine (le *Synthetic Biology Engineering Research Center, SynBERC*) ou bien c- la *BioBricks Fondation (BBF)*, responsable de l'organisation des conférences scientifiques et de la mise en place d'un standard biologique pour la communauté, la *biobrick™*. Une des caractéristiques les plus frappantes de cette vision technicienne est sa volonté de se positionner en rupture avec des pratiques qualifiées d'ingénierie du vivant préexistantes. Elle s'oppose aux biotechnologies classiques à qui elle reproche le manque de rationalité et de systématisme des pratiques assimilées à du «bricolage». Formés pour la plupart à l'ingénierie informatique ou électronique, les promoteurs de l'approche *biobrick™* entreprennent donc de formaliser la « vraie » bio-ingénierie en construisant de véritables outils génétiques pouvant être utilisables par tous les expérimentateurs de la biologie mais également par les néophytes. Plus largement, la vision *biobrick™* conteste également l'environnement socio-économique des biotechnologies en promouvant une biologie « ouverte » (*open source biology*) où les constructions génétiques réalisées à partir de *biobrick™* sont échangées librement.

Pour des raisons développées en détails par Sara Angeli-Aguiton (2014) et sur lesquelles nous reviendrons, l'approche *biobrick™* est particulièrement étudiée par les sciences sociales. Indiquons simplement que ces dernières sont fréquemment

qualifiées de sciences sociales embarquées (« *embedded* ») ce qui désigne une forme d'investigation privilégiant la contribution à l'observation. Si cette posture n'est pas sans causer un certain nombre de limites, elle garantit un accès au terrain, aux ressources et aux institutions (sans pour autant rendre légitimes les chercheurs embarqués). Malgré la taille restreinte de la communauté et le peu de réalisations techniques développées, l'approche biobrick™ est littéralement disséquée par les sciences sociales¹⁴³. Elle est le terrain pour tenter de caractériser le phénomène d'émergence d'un domaine scientifique d'un point de vue historique (Campos 2009¹⁴⁴ ; Bensaude-Vincent 2013¹⁴⁵), sociologique (Meyer 2013a; Raimbault, Cointet, et Joly 2016), épistémologique¹⁴⁶ (Calvert et Fujimura 2011; Nordmann 2015; Morange 2009). Un autre ensemble de travaux analyse et/ou expérimente autour de la biologie synthétique des formes de collaborations entre science et société à l'échelle du laboratoire (Rabinow et Bennett 2012), des institutions (anticipatory governance, Guston), des formes de participations des publics (Marris 2015; Pauwels 2013) ou encore des formes de gouvernements de technologies émergentes (Angeli-Aguiton 2014). Enfin, certaines analyses se concentrent davantage sur le contenu même de la biologie synthétique et notamment ses revendications à faire de la biologie une discipline ingénieure inspirée de l'ingénierie électronique et de l'informatique dans les pratiques et concepts scientifiques, les normes et les valeurs (*open source*) (Delfanti 2013).

Tous les auteurs partagent le fait de mettre un petit nombre de scientifiques américains¹⁴⁷, ingénieurs de formation, au centre de leur analyse en interrogeant peu

¹⁴³ Compte-tenu de l'abondante littérature en sciences sociales dédiée à la biologie synthétique et à l'approche biobrick™, une revue de l'art exhaustive est illusoire. Nous indiquons ici une revue partielle et partielle et invitons le lecteur désireux de se pencher sur la biologie synthétique en tant que telle à lire les travaux de Sara Angeli-Aguiton (2014) et Jane Calvert (2009, 2012, 2013, 2015).

¹⁴⁴ L'historien insiste sur la récurrence du terme de biologie synthétique qui parcourt le 20^{ème} siècle autour du projet de construire et maîtriser le vivant (Campos 2009)

¹⁴⁵ Bensaude-Vincent questionne les revendications de certains biologistes de mettre en regard la biologie synthétique avec la chimie organique en montrant les limites d'une telle analogie et en montrant que la stabilisation de la biologie synthétique est plus proche de celle de l'ingénierie chimique (Bensaude-Vincent 2009).

¹⁴⁶ La frontière entre biologie des systèmes et biologie de synthèse est au cœur des discussions.

¹⁴⁷ Hilgartner parle d'avant-garde. Nous avons nous-mêmes identifié une trentaine de scientifiques centraux à l'aide de méthodes scientométriques.

les racines institutionnelles et sociologiques des rapports entre biologie et ingénierie¹⁴⁸. Sans répliquer les prosopographies de Drew Endy déjà disponibles¹⁴⁹, nous proposons de réinscrire la trajectoire du bio-ingénieur et son travail de stabilisation de la biologie synthétique en tant qu'utopie sociotechnique dans une généalogie de la bio-ingénierie initiée dans le motif précédent autour de deux organisation/programme que nous avons déjà rencontrés : le MIT et le programme ERC. Nous proposons d'ajouter au travail politique et institutionnel de Drew Endy une interprétation en creux de ce qui rend possible ce travail et la forme à travers laquelle il se déploie (une utopie technoscientifique) depuis le MIT et le programme ERC. Un premier temps est consacré à la naissance du projet de rendre la biologie plus facile à ingénieriser en suivant la formalisation du *Synthetic Biology Group* du MIT. Le second temps décrit une étape cruciale dans le déploiement de l'approche biobrick™ à savoir la création du nouveau centre ERC succédant au BPEC, le SynBERC. Pour cela nous nous appuyons sur trois types de sources à savoir : des entretiens réalisés avec les membres du SynBERC (une quinzaine), l'intégralité des rapports annuels du SynBERC suite à la visite de la NSF et enfin la mobilisation d'une littérature secondaire dont nous avons déjà indiqué la richesse.

A. La naissance de la biologie synthétique au début des années 2000 au MIT

1) « Faire de la biologie une technologie »

a Pousser la métaphore informationnelle du vivant vers l'électronique : les prémices de l'approche biobrick™

En 1998, Drew Endy est recruté par le *Molecular Sciences Institute* (MSI), un institut créé sur le campus de Berkeley en 1996 à partir de fonds du *National Institute for Health* (NIH) et de la *Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA) dont la direction est confiée à l'un des pères fondateurs de la biologie moléculaire, Sidney Brenner. Au MSI, Endy- ingénieur civil de formation- s'essaye aux méthodes de

¹⁴⁸ Notons ici l'exception de Luis Campos qui propose une histoire de l'ambition de rationaliser le vivant parcourant le 20^{ème} siècle (Campos 2009). Néanmoins, la temporalité choisie par l'historien a le vice de sa vertu et l'article d'une vingtaine de pages ne s'attarde que superficiellement sur les années 80 et l'hétérogénéité des programmes accompagnant l'essor du génie génétique.

¹⁴⁹ Comme l'ont montré Aguiton et Campos, Endy se montre particulièrement actif et stratège dans les arènes médiatiques, scientifiques et réglementaires pour concrétiser le projet de rendre la biologie plus facile à ingénieriser.

biologie moléculaire en travaillant à caractériser et modéliser un virus, le phage T7¹⁵⁰. Pendant les quelques mois passés au sein de l'institut, il fait la rencontre de deux jeunes chercheurs : Adam Arkin et Robert Carlson. Diplômé du MIT en physique chimique, Adam Arkin rejoint le département de bio-ingénierie de Berkeley en 1999 après plusieurs années passées à l'université de Stanford auprès du Professeur John Ross. Aux côtés de ce dernier, Arkin a publié plusieurs articles sur la régulation génétique et métabolique où il cherche à montrer que les réseaux d'expression de gènes et de métabolites sont soumis à une logique booléenne¹⁵¹. En d'autres termes, s'inscrivant explicitement dans la lignée des travaux de Jacob et Monod sur l'opéron lactose, Arkin et ses collègues montrent que la cinétique réactionnelle de certaines enzymes est régulée de la même façon qu'un circuit électronique composé de différentes portes logiques¹⁵². Cette analogie reste cependant limitée et Arkin insiste sur le caractère non déterminé de cette régulation¹⁵³ et par conséquent sur l'impossibilité de prédire l'évolution d'un système à l'échelle macroscopique¹⁵⁴. Convaincu de la complexité des réseaux biologiques et de leur régulation, Arkin décourage son collègue Harley McAdams de tester l'hypothèse selon laquelle les réseaux naturels posséderaient les mêmes fonctions que les circuits électroniques non plus en modélisant les réseaux complexes existants mais en *construisant* un réseau de gènes élémentaire et artificiel à partir de la logique booléenne.

« Harley avait cette idée, avec un autre étudiant, de construire un oscillateur, en 1997. Il voulait construire ce qu'Elowitz a par la suite appelé un repressillateur¹⁵⁵. Je lui ai dit que ça ne marcherait jamais. Je lui ai montré en modélisant que la façon dont il voulait construire

¹⁵⁰ Endy cherche alors à modéliser l'influence de la localisation physique des gènes du phage.

¹⁵¹ Le terme booléen renvoie aux travaux algébriques. Le dictionnaire Larousse propose la définition suivante : « Se dit d'une variable susceptible de prendre deux valeurs s'excluant mutuellement, par exemple 0 et 1. »

¹⁵² Arkin, A., & Ross, J. (1994). Computational functions in biochemical reaction networks. *Biophysical journal*, 67(2), 560-578 ; McAdams, H. H., & Arkin, A. (1997). Stochastic mechanisms in gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(3), 814-819.

¹⁵³ Comme l'explique Arkin lors de notre entretien, le comportement macroscopique d'une réaction chimique peut être grandement affecté par des événements moléculaires minimes.

¹⁵⁴ « *Having shown that macroscopic kinetics may have computational functions we may invert the purpose of the investigation. We may ask what methods of testing for logic functions, as in electronic circuit theory, may be applicable to the investigation of complex reaction mechanisms. It is useful to construct truth-tables, obtained from experiments on a given reaction mechanism in which, for example, an increase in the concentration of any two or more reactants produces an increase or decrease in the concentration of a third reactant (or product).* » Arkin, A., & Ross, J. (1994). Computational functions in biochemical reaction networks. *Biophysical journal*, 67(2), 560-578

¹⁵⁵ Arkin fait ici référence à l'une des constructions iconiques sur laquelle nous reviendrons par la suite.

l'oscillateur allait être détruit par le bruit cellulaire. Il m'a fait confiance et il ne l'a pas fait... Stupide. »

Entretien avec Adam Arkin, avril 2016

Les regrets qu'Arkin nourrit en évoquant l'anecdote avec MacAdams sont justifiés. Peu de temps après, le 20 janvier 2000, la revue Nature publie deux articles considérés aujourd'hui comme des travaux fondateurs de la biologie synthétique: le repressillateur de Michael B. Elowitz et Stanislas Leibler¹⁵⁶ (Caltech University) et le *toggle switch*¹⁵⁷ de Timothy S. Gardner, Charles R. Cantor et James Collins (Boston University)¹⁵⁸. Ces deux travaux cristallisent le changement radical d'une perspective par le haut, où l'on cherche à réduire la complexité (*top-down*) à une perspective par le bas (*bottom-up*¹⁵⁹), où les scientifiques essaient de monter en complexité à partir de circuits élémentaires. Nous développerons par la suite des analyses plus approfondies sur la réception, les enjeux épistémiques, les pratiques expérimentales et les développements de services que supposent de telles réalisations appelés « Preuves de Concept » (PoC). Indiquons seulement que l'approche *biobrick*TM s'appuie fortement sur ces travaux pour mettre en avant l'idée de conception (*design*) de circuits génétiques à la manière de circuits électroniques. Le terme circuit renvoie directement à la matérialité de l'électronique. Dans leur proposition de projet déposé à la DARPA en 1999, « *A Standard Parts List for Biological Circuitry* », Arkin¹⁶⁰ et Endy définissent un circuit génétique comme la réunion (physique) de composants biologiques standards dans le but d'effectuer une fonction¹⁶¹. Faisant le constat que la plupart des travaux en ingénierie génétique assemblent les fragments d'ADN de

¹⁵⁶ Elowitz, M. B., & Leibler, S. (2000). A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 403(6767), 335.

¹⁵⁷ Gardner, T. S., Cantor, C. R., & Collins, J. J. (2000). Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 403(6767), 339

¹⁵⁸ La centralité de ces travaux est montrée dans le chapitre 1 de la partie 3 de cette thèse. [Elowitz, 2000, NATURE](#); [Gardner, 2000, NATURE](#)

¹⁵⁹ Comme l'indique Bensaude-Vincent et Benoit-Browaëys, les enjeux cognitifs d'une approche *bottom-up* sont au premier plan en tant qu'il s'agit de « comprendre comment ça marche non pas en faisant varier tel ou tel paramètre, mais en dégagant des principes de construction. » (Bensaude-Vincent et Benoit-Browaëys 2011: 43).

¹⁶⁰ Le projet est expérimental et principalement dirigé par Endy. Ce dernier est soutenu institutionnellement par Arkin qui reste encore sceptique sur l'approche.

¹⁶¹ « *Our goal is to lead to a toolkit of biological reagents that can be assembled into biological circuitry in the same way resistors, capacitors, and transistors can be assembled to make electronic circuitry.* » *A Standard Parts List for Biological Circuitry*, (Arkin et Endy, 1999)

manière *ad-hoc*, les deux scientifiques construisent leur projet autour de l'objectif de mettre au point des composants biologiques standards. Le projet est refusé par l'agence mais Endy persévère et trouve un soutien de l'autre côté des Etats-Unis auprès de l'ingénieur du MIT Tom Knight.

b Le Synthetic Biology Group du MIT

En 2001, Drew Endy est accueilli à la division de bio-ingénierie du MIT en tant que *faculty member*¹⁶². Ce n'est cependant pas auprès de Douglas Lauffenburger (directeur de la division de bio-ingénierie du MIT) et de Linda Griffith qu'Endy poursuit son ambition d'ingénieriser la biologie mais aux côtés de l'ingénieur Tom Knight et du *Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory* (CSAIL) basé au Media Lab. Ancien élève du MIT et figure éminente du projet ARPANET¹⁶³, Tom Knight travaille depuis la fin des années 90 à importer les logiques computationnelles issues de l'informatique en biologie (Campos 2012). Knight encadre plusieurs doctorants dans le cadre de ses recherches sur l'élaboration de portes logiques génétiques¹⁶⁴, notamment Ron Weiss que nous aurons l'occasion de recroiser par la suite. Au cours de l'année 2002, le laboratoire de Tom Knight est le refuge hebdomadaire d'un groupe composé d'étudiants, de professeurs et de quelques curieux qui se réunissent pour élaborer un programme pour l'ingénierie de la biologie. Parmi eux se trouve Randy Rettberg, le troisième homme clé du *Synthetic Biology Group*. Après une riche carrière dans le monde de l'ingénierie électronique et des réseaux informatique¹⁶⁵, Rettberg quitte l'entreprise Sun Microsystem pour rejoindre Tom Knight:

« Au moment où Eric Drexler a écrit son livre "Engines of creation" (1986), je commençais à travailler sur la question: Comment concevoir un ordinateur à un niveau moléculaire ? Mon ami Tom Knight au MIT avions un parcours similaire en architecture e et en réseau informatique et nous avons discuté de la façon dont on faisait les choses que l'on faisait habituellement, mais avec des cellules. C'était dans les années 80.

¹⁶² Un titre assez peu prestigieux.

¹⁶³ Le réseau ARPANET est considéré comme l'ancêtre de l'internet.

¹⁶⁴ Une porte logique génétique est une construction génétique conçue par analogie aux circuits électroniques afin qu'un « signal » entrée (une concentration de molécule) entraîne la production d'un « signal » en sortie que l'on aura déterminé dans la conception.

¹⁶⁵ Rettberg a notamment travaillé quatre années pour Apple au début des années 90.

J'ai décidé que je pouvais attendre 10 ans, c'est pourquoi je suis parti chez Apple et Sun, pour concevoir plus d'ordinateur. À la fin des années 90, j'étais le chef de la technologie de la division du stockage chez Sun Microsystems. Donc, en termes d'ingénierie, je suis un vrai ingénieur. À la fin j'ai décidé que travailler avec la cellule pourrait être amusant. J'ai donc quitté mon emploi, je suis venu travailler avec Tom Knight à l'automne 2001. [...] en tant qu'affilié de recherche. Ils ne m'ont pas payé mais j'avais une place pour m'asseoir. [...] Tout au long de l'année 2002, la biologie synthétique au MIT a progressé grâce au travail que nous faisons, en achetant régulièrement des pizzas et de la nourriture chinoise, les gens venaient et participaient. Une année entière de déjeuners gratuits s'est déroulé où nous parlions de tous les sujets: les parts, comment l'industrie développerait ces parts, nous discussions du nom de la biologie synthétique, Était-ce proche de la vie synthétique? Nous nous demandions s'il « était moral de faire de la biologie synthétique », nous parlions de la façon dont les strates de l'abstraction fonctionneraient, etc. »

Entretien avec Randy Rettberg, avril 2016

Afin de ne pas trop nous perdre dans les détails d'une histoire déjà bien renseignée, nous nous appuyons sur cette citation pour dégager quatre points fondamentaux à propos du *Synthetic Biology Group* du MIT.

Le premier point concerne la radicalité avec laquelle l'analogie électronique est mobilisée et appliquée à la biologie qui tient en partie à la formation même des membres les plus influents du groupe qui ont eux-mêmes été formés à l'ingénierie civile (Endy) ou électronique (Rettberg et Knight). Pour ces ingénieurs, la matérialité du vivant offrirait des possibilités d'inscrire les circuits électroniques à une échelle bien plus réduite que celle à laquelle ils sont construits actuellement sans pour autant que cette matérialité n'affecte le fonctionnement même de ces circuits¹⁶⁶. Trois grands principes issus de l'ingénierie sont alors formalisés¹⁶⁷ : 1- le découplage, c'est-à-dire la séparation entre la construction et la conception théorique (*design*) des circuits, qui assume l'objectif d'introduire une nouvelle forme de division du travail. L'idée sous-jacente est d'importer la division structurelle entre *hardware* et *software* de l'électronique dans les pratiques de biologie expérimentale ; 2- la création de standards biologiques facilement échangeables, utilisables et assemblables. En 2002,

¹⁶⁶ Le groupe de biologie synthétique revendique ici un techno-mimétisme assume qui vise à « faire du vivant à l'imitation des machines » (Bensaude-Vincent et Benoit-Browaey, 2011 :p114).

¹⁶⁷ D Endy, "2003 Synthetic Biology Study," US Government, doi: 1721.1/38455 (2003).

Knight invente le concept de biobrick™, ¹⁶⁸ c'est-à-dire une séquence connue d'ADN codant pour un ou plusieurs éléments fonctionnels encadrés par de courtes séquences d'ADN permettant de joindre des briques entre elles (Frow 2009). En 2003, les membres du *Synthetic Biology Group* créent le *Registry of Standard Biological Parts*¹⁶⁹. Pensé comme un répertoire dont la vocation est d'accueillir un grand nombre de biobrick™, le *Registry* désigne l'ensemble associant des technologies relationnelles numériques (blogs, site internet) et biologiques qui l'ancre au MIT. Un congélateur -80°C basé au MIT conserve les échantillons de bactéries contenant un vecteur dans lequel a été intégré la biobrick™ ¹⁷⁰ ; 3- Enfin l'abstraction qui permet d'introduire de la hiérarchie entre les circuits génétiques créés et de distinguer trois échelles : la *part* (brique élémentaire), le *device* (composé de briques, il est supposé réaliser une fonction déterminée par le concepteur), et le *système* (un assemblage de *devices* pour l'accomplissement de fonctions plus complexes). La spécificité de la biologie n'est ici reconnue que pour mieux être écartée : en appliquant le principe d'abstraction, les ingénieurs cherchent à contenir la complexité du vivant et à empêcher toute interaction non intégrée dans la conception entre l'assemblage de briques biologiques et les entités extérieures à ce dernier.

¹⁶⁸ Le terme de biobrick™ est proposé dans le rapport *Idempotent vector design for Standard Assembly of Biobricks*, financé par le programme DARPA "Computing with Synthetic biology", 2002, 11

¹⁶⁹ Nous nous contenterons du terme *Registry* par la suite

¹⁷⁰ http://parts.igem.org/Main_Page

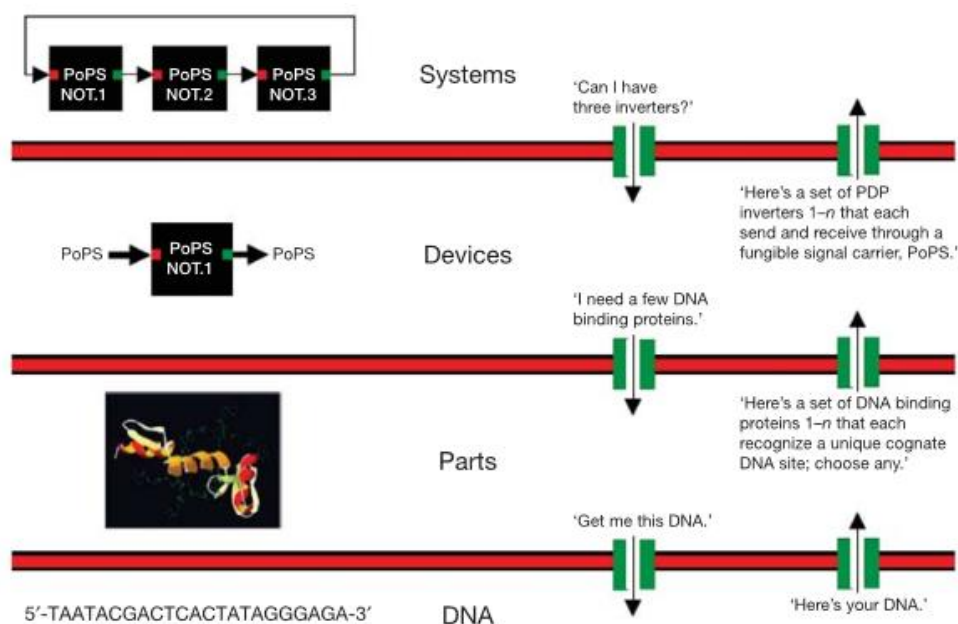


Figure 6: Schéma représentant les trois niveaux d'abstraction proposés par Drew Endy. Source: Endy, D. (2005). Foundations for engineering biology. Nature, 438(7067), 449.

Rettberg insiste également sur la labellisation du projet d'ingénieriser la biologie sous le terme "*synthetic biology*". L'expression, dont on attribue la paternité au chimiste français Stéphane Leduc en 1912, inscrit l'approche biobrick™ dans un projet de maîtrise et de contrôle du vivant qui parcourt le 20^{ème} siècle. Cependant, comme le note Luis Campos, cette re-labellisation « *semble s'établir sans lien historique ou verbaux direct avec les efforts précédents pour ingénieriser la biologie* » (Campos 2012). Entre 1999 et 2003, plusieurs prétendants ont été testés et évoqués¹⁷¹ avant que le terme de "*synthetic biology*" ne soit consacré en 2004 lors de la première conférence organisée par le *Synthetic Biology Group* au MIT¹⁷² (Campos 2012).

Dans le troisième point, c'est la place de l'industrie qui nous intéresse. L'industrie est considérée comme un mode d'organisation et de production nécessaire pour réaliser la « vraie » ingénierie. Il s'agit de permettre aux expérimentateurs l'accès à une large collection d'éléments standards afin qu'ils puissent construire n'importe quel circuit génétique. Dans la promesse, ces éléments standards sont le fruit d'une synthèse chimique, un service peu développé au début des années 2000 et particulièrement

¹⁷¹ Parmi ces prétendants on retiendra celui de « biologie intentionnelle » qui n'a pas été retenue afin de ne pas froisser les biologistes et de « biologie ouverte » qui fait référence à la volonté de mettre en place une économie d'échanges fondée sur le modèle de l'open source.

¹⁷² Contre toute attente, l'événement aujourd'hui mieux connu sous le nom de "*Synthetic Biology 1.0*" attire plus de 500 individus dont beaucoup de curieux.

onéreux pour les longs fragments d'ADN. Indépendamment de savoir dans quelles mesures il est possible d'associer et de caractériser des biobrick™, il faut encore pouvoir les construire. Plusieurs chercheurs de la région de Boston sont particulièrement impliqués dans les nouvelles techniques de synthèse d'ADN. Parmi eux Joseph Jacobson, une jeune recrue du Media Lab dirigeant le « *Molecular Machines Group* » dont les travaux cherchent à utiliser l'ADN pour réinventer les technologies de microélectronique¹⁷³ et Georges Church, un chercheur chevronné de la *Harvard Medical School*, qui consacre une partie de ses travaux à la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de gènes¹⁷⁴. En 2004, Endy s'associe avec Joseph Jacobson, Jay Keasling et Georges Church pour fonder la start-up spécialisée dans la synthèse de gènes, Codon Devices.

Enfin, quatrième point, les travaux des membres du *Synthetic Biology Group* bénéficient du soutien de la *Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA), l'agence de recherche militaire américaine. Ce véritable « patronage militaire » (Angeli-Aguiton 2014) se traduit à la fois par un soutien financier¹⁷⁵ et par une adhésion programmatique de l'agence aux objectifs de l'approche biobrick™. Entre 2002 et 2003, Endy préside le *Synthetic Biology Study*, un groupe de réflexion formé par la DARPA rassemblant scientifiques, ingénieurs et industriels lors d'ateliers autour du slogan « faire de la biologie une technologie »¹⁷⁶. Comme l'explique Endy, c'est à l'issue de cette étude, menée en parallèle des ateliers du *Synthetic Biology Group* du MIT, que sont dégagés les trois principes directeurs de la biologie synthétique mentionnés précédemment (découplage, standardisation, abstraction).

« En 2003, nous avons terminé une étude de 18 mois pour le département américain de la Défense. Il y avait 50 personnes qui y participaient. Nous avons conclu sur trois points. Nous avons dit que vous devriez séparer la conception (design) [...] et la construction que

¹⁷³ Chow, B., & Jacobson, J. M. (2004). Biologically inspired molecular assembly lines. *BT technology journal*, 22(4), 270-277.

¹⁷⁴ Tian, J., Gong, H., Sheng, N., Zhou, X., Gulari, E., Gao, X., & Church, G. (2004). Accurate multiplex gene synthesis from programmable DNA microchips. *Nature*, 432(7020), 1050.

¹⁷⁵ Depuis la fin des années 90, la DARPA finance plusieurs projets des membres du *Synthetic Biology Group* au sein desquels sont formalisés les concepts clés de l'approche biobrick™. Pour les plus importants on peut noter le projet DARPA Biocomputing Program (BIO-COMP) qui finance les premiers projets de George Church (entre 2001 et 2006), le projet *Computing with Synthetic Biology*, attribué à Tom Knight entre 2002 et 2005. Pour de plus amples détails sur le rôle de la DARPA dans la stabilisation de l'approche biobrick™ voir la thèse de Sara Angeli-Aguiton (2014).

¹⁷⁶ Drew Endy, "2003 Synthetic Biology Study," US Government, doi: 1721.1/38455 (2003).

les gens peuvent se spécialiser dans l'un ou l'autre. [...] Numéro deux: des normes devraient être développées pour des matériaux réutilisables fiables et des mesures permettant la coordination du travail. L'idée numéro 3 était le concept d'abstraction pour gérer la complexité.»

Entretien avec Drew Endy, mars 2016.

A la différence de la NSF, pour qui la question de la bio-ingénierie est déjà prise en charge par le programme ERC, ou d'autres agences très impliquées dans les sciences biologiques, l'engagement de la DARPA pour la bio-ingénierie est concomitant au projet des biobrick™ et renforce l'ambition de transformer la biologie en une technologie sur le modèle de l'électronique/informatique. Historiquement, la DARPA est une agence cruciale dans l'essor du réseau ARPANET¹⁷⁷ et plus largement dans le développement de technologies (notamment la microélectronique et l'aéronautique) assurant la compétitivité militaire *et*¹⁷⁸ économique des Etats-Unis. Depuis sa création en 1958, la DARPA est un acteur essentiel dans la mise en place d'une politique industrielle pour les secteurs de technologies de pointe (microélectronique, informatique) caractérisée par un soutien à des projets très risqués, la promotion de projets scientifiques entre académiques et industriels et une gestion par projet cordonnée par des responsables bénéficiant d'une grande autonomie (Rosental 2017). Si l'ambition de la DARPA n'est pas de développer des applications industrielles mais de développer une plateforme technologique, le soutien à l'approche biobrick™ s'inscrit dans la continuité du soutien à une politique industrielle indexée sur l'électronique.

Nous avons identifié les éléments centraux de l'initiative du *Synthetic Biology Group* : analogie stricte avec l'électronique, développement des conditions industrielles pour le développement de l'approche biobrick™ et soutien de la part de la DARPA. Il nous reste cependant à comprendre comment s'articulent ces éléments et à montrer qu'ils sont tous traversés par une volonté de se distinguer des biotechnologies classiques en proposant non pas une nouvelle discipline mais une véritable utopie pour la biologie.

¹⁷⁷ Le réseau ARPANET, pour lequel Tom Knight a contribué, est considéré comme l'ancêtre de l'internet.

¹⁷⁸ Nous insistons sur le « et » en tant qu'il fait référence à l'acceptation contemporaine des technologies dites duales servant à la fois les objectifs stratégiques de guerre militaire et guerre économique.

c La biologie synthétique comme utopie : un discours de rupture fondé sur l'échange de biobrick™ open source

La plupart des auteurs s'accordent pour dire que l'ambition des partisans de l'approche biobrick™ ne correspond pas véritablement à l'établissement d'une discipline mais qu'elle contient une promesse de changement radical de l'ordre social qui relève d'une utopie¹⁷⁹ inspirée de l'informatique. Nous employons le terme d'utopie à la manière de Flichy qui l'oppose à l'idéologie (et non à la réalité) en tant qu'elle cherche à bouleverser un ordre social établi (Flichy 2001)¹⁸⁰. Ainsi, les discours des membres de l'approche biobrick™ appellent à un changement qui dépasse le cadre épistémologique et qui inclut, en plus de nouvelles pratiques et concepts scientifiques, des modes d'organisation du travail scientifique, une structuration des échanges inspirée de l'open source, des modes de production et de consommation de biens visant à une transformation sociale de grande ampleur.

Depuis le cadre de référence de l'électronique/informatique, tous les discours de promotion de l'approche biobrick™ se positionnent en rupture avec les biotechnologies d'ADN recombinant (ou génie génétique)¹⁸¹. Les promesses de l'approches biobrick™ ne reposent pas sur une capacité à réaliser une application spécifique mais sur le développement d'un système technique fondé sur des matériaux biologiques capable de produire des biens de consommation sans pétrole, de dépolluer les sols etc. Le slogan « *faire de la biologie technologie* » martelé par Endy ou Carlson dépossède le vivant de toute spécificité pour en faire un ensemble de matières premières inertes utilisables pour la construction de bio-objets sur le modèle des technologies existantes. Comme l'affirme Drew Endy :

« La biologie synthétique consiste à fournir un effort soutenu en utilisant des outils qui façonnent le vivant. Cela n'a rien à voir avec les applications. Faire de meilleurs outils. D'un point de vue humain, c'est la célébration de la culture des personnes et le soutien aux personnes qui font cela. [...] Je n'ai rien contre les applications, le problème est que les applications sont trop importantes. »

¹⁷⁹ Hilgartner parle d'une avant-garde visionnaire (2015), Aguiton d'une utopie sociotechnique (2014).

¹⁸⁰ De même, la perspective courante qui oppose, l'utopie à la réalité oublie que celle-ci n'est pas un donné, mais un processus. En revanche, l'utopie et l'idéologie constituent les deux pôles de l'imaginaire social, l'un cherchant à conserver l'ordre social, l'autre à le bouleverser. Il y a ainsi une tension permanente entre stabilité et changement.

¹⁸¹ "Now, 30 years after the initial successes of biotechnology, it has only realized really one of the early promises. [...] The question is, can we realize the initial promise of biotechnology? Or, forget that question, how do we make biology easy to engineer, so that anything we might want to manufacture out of the living world is something that we can pull off?" A conversation with Drew Endy.

Entretien avec Drew Endy, mars 2016

La pierre angulaire de ce système est la biobrick™ qui est construite comme le levier de transformation du monde des biotechnologies présenté comme obsolète. L'invention de la biobrick™ par Tom Knight s'accompagne de la mise à distance d'un ensemble de pratiques qualifiées de « bricolage » et d'adoption de pratiques d'ingénieurs reposant sur les trois principes développés précédemment organisés selon un « cycle ingénieur » décomposé en trois étapes : design, build, test¹⁸². Pour les membres de l'approche biobrick™, si le biologiste moléculaire traditionnel insère des gènes au hasard et interprète les effets, le bio-ingénieur les anticipe et les prédit par la modélisation (*design*), s'il étudie les fonctions des gènes le bio-ingénieur les construit (*build*) et enfin si le biologiste moléculaire travaille sur un organisme, le bio-ingénieur élabore des machines qu'il cherche à maîtriser (*test*). Les bio-ingénieurs de l'approche biobrick™ ont en horreur le caractère incertain de la construction de vecteurs génétiques où l'insertion d'une séquence d'ADN est conditionnée par une variabilité biologique et nécessite une fine connaissance de la pratique de paillasse¹⁸³. L'utilisation des biobrick™ espère faire advenir une nouvelle division du travail en biologie où le travail scientifique serait restreint à l'assemblage théorique de biobrick™ en circuits génétiques et à la prévision des comportements de ces « appareils », pendant que la production et l'assemblage matériel des fragments d'ADN seraient assurés par des entreprises de synthèse de gènes et par des machines de laboratoire. Le travail de paillasse¹⁸⁴ est explicitement dévalorisé, considéré comme une perte de temps entravant la créativité des biologistes et donc voué à être externalisé dans des entreprises de services. Les biobrick™ appellent également à transformer les relations d'échanges entre praticiens en s'inspirant du modèle *open-source* informatique. Dès le début des années 2000¹⁸⁵, il s'agit de promouvoir une

¹⁸² Comme l'indique Michel Morange, "The rise of synthetic biology somehow constitutes the transition between the inefficient work of a tinkerer and the efficient work of an engineer. This engineering spirit is strong." (Morange, 2009).

¹⁸³ Les travaux fondateurs de Knight insistent sur l'idempotence de la conception de vecteurs. Introduit de l'informatique, l'idempotence désigne l'opération qui produit le même résultat une fois exécutée une seule ou plusieurs fois. L'idée est alors d'encadrer chaque biobrick™ par deux courtes séquences d'ADN, appelées préfixe et suffixe, correspondant au site de restriction de deux enzymes différentes. Pour davantage de détails sur lesquels nous ne voulons pas nous attarder voir le mémoire d'Emma Frow (Frow 2009).

¹⁸⁴ Nous aurons l'occasion de décrire plus en détail le travail en question mais indiquons dès à présent que ce que désigne le travail de paillasse recouvre des activités de pipetage, de

¹⁸⁵ CARLSON, Robert. BRENT, Roger. *DARPA Open-Source Biology Letter*. Projet proposé à la DARPA, 2000.

biologie « ouverte »¹⁸⁶ et horizontale qui court-circuite la propriété intellectuelle sur les séquences d'ADN et permette à tout un chacun de pouvoir pratiquer la biologie synthétique. En d'autres termes, la biobrick™ se veut être à l'origine d'une nouvelle forme de travail en biologie, collaborative et distribuée à l'image de l'*open source* en informatique. En résumé, les discours de l'approche biobrick™ s'inscrivent dans *l'âge du faire* décrit par Michel Lallement, la naissance d'un travail (scientifique dans notre cas) pour soi autour des principes d'horizontalité mais aussi de surveillance sociale par les pairs et de concurrence interne (Lallement 2015). Il n'est d'ailleurs pas abusif de considérer que le cœur de l'utopie technicienne repose sur un éthos hacker¹⁸⁷ où l'avènement de la bio-ingénierie serait porté par une communauté de praticiens s'échangeant leurs réalisations (nouvelles biobrick™ ou bien circuits génétiques) libérées de la propriété intellectuelle à la manière des hackers en informatique.

Dans ces discours insistons sur l'isomorphie entre la dimension épistémique de l'utopie biobrick™, une approche « par le bas » (ou *bottom-up*) fondée sur une approche modulaire du vivant, et sa dimension sociale que l'on pourrait également qualifier d'ascendante (une rupture avec la manière de faire des biotechnologies) reposant sur l'échange de standard *open-source* entre praticiens.

2) Les conditions de l'utopie: coexistence des formes de bio-ingénierie au MIT

«La Division est le mot utilisé par le MIT pour réunir les gens.»

Entretien avec Drew Endy, mars 2016

Lorsque l'on demande à Endy ou Rettberg de revenir sur la période du *Synthetic Biology Group*, les deux hommes joignent systématiquement le caractère radicalement nouveau de la biologie synthétique à l'absence de soutien, voire la résistance, de la part des institutions établies:

«Le contexte en 2003 n'était pas si clair. Il y avait des scientifiques très puissants et établis au National Lab affirmant deux choses: "Ce que vous

¹⁸⁶ Le terme d' "*open biology* " a d'ailleurs été l'un des principaux termes concurrents de la "*synthetic biology* " (Campos, 2012).

¹⁸⁷ Cet éthos hacker est particulièrement central dans les premières éditions du concours iGEM, voir « Un vivant sexy et à peu près faisable » (Angeli-Aguiton 2010).

essayez de faire est impossible. Il n'y a pas de partie biologique standard car tout est sensible au contexte et le sera toujours. Et les mêmes personnes dans la même conversation: «Oh, vous ne faites rien de nouveau, c'est juste du génie génétique».

Entretien avec Drew Endy, mars 2016

«Randy Rettberg: En 2005-2006, la biologie synthétique n'était pas appréciée. Et c'est normal et c'est ok. C'est comme ça que les vraies ruptures arrivent.

Benjamin Raimbault: Cela veut dire que vous n'aviez aucun partenariat avec le BPEC ou la division du génie biologique? [RR ne comprend pas ce que le BPEC, je prends le temps d'expliquer l'acronyme]

RR: Pas du tout. Nous étions constamment menacés et, à un moment donné, on nous a dit que nous allions être expulsés [...] de nos bureaux parce que nous n'avions pas produit de papiers. Tout ce que nous faisons était de commencer un nouveau domaine.»

Entretien avec Randy Rettberg, avril 2016

Les deux hommes construisent un récit de l'émergence organisé autour d'un groupe de pionniers dont la légitimité et l'espace sont sans cesse contestés par un *establishment*. Cette conception, somme toute classique d'un mouvement qui se présente comme un mouvement de rupture, masque la complexité du soi-disant *establishment* ainsi que les conditions de possibilité de formation d'une telle utopie. L'unité supposée du MIT ne résiste pas à la réalité organisationnelle d'un institut qui, rappelons-le, est structuré en cinq écoles et trente départements dont chacun bénéficie d'une certaine autonomie (Paradeise et Thoenig 2014). Au début des années 2000, et alors que se développe l'approche *biobrick*TM, plusieurs acceptations de la bio-ingénierie coexistent sur le campus de l'université : une bio-ingénierie issue du département de l'ingénierie chimique portée par Stephanopoulos et les anciens du BPEC et une bio-ingénierie défendue par de nouveaux arrivants qui travaillent à fonder un nouveau département (voir Motif précédent). Le *Synthetic Biology Group* se forme dans ce paysage de (re)composition institutionnelle et propose une troisième version de la bio-ingénierie issue du département d'ingénierie électronique et de sciences computationnelles auquel Tom Knight est rattaché. Nous proposons de replacer les actions des figures du *Synthetic Biology Group* au sein des diverses tentatives de formalisation de l'ingénierie de la biologie au sein du MIT au début des

années 2000. L'incertitude des frontières de ce que désigne la bio-ingénierie permet à l'approche biobrick™ de maintenir un discours de rupture très généraliste et peu ciblé tout en s'appuyant sur les tentatives de formaliser la bio-ingénierie déjà existantes.

a La bio-ingénierie entre la Biological Engineering (BE) division et le département d'ingénierie chimique

Au début des années 2000, deux approches de la bio-ingénierie coexistent au MIT : l'ingénierie métabolique, développée par l'équipe du BPEC1 (Stephanopoulos, Sinskey et Cooney) depuis le département d'ingénierie chimique en partenariat avec l'industrie chimique (DuPont notamment) et une approche plus généraliste de la bio-ingénierie portée par deux jeunes ingénieurs chimistes désireux d'autonomiser la bio-ingénierie : Douglas Lauffenburger et Linda Griffith.

Depuis le milieu des années 90, Lauffenburger et Griffith sont tout entiers investis de la mission de formaliser la bio-ingénierie depuis le MIT. Leur stratégie emprunte les canaux institutionnels classiques : création d'un programme doctoral de bio-ingénierie en 1998, prise de responsabilités au sein de structures interdépartementales (direction du Centre pour l'ingénierie Biomédicale (CBE) et du BPEC) et développement de cours optionnels pour les étudiants. Ils se fondent sur l'acceptation très large du MIT sur ce que recouvre la bio-ingénierie et partagent l'idée selon laquelle cette dernière n'est pas seulement l'analyse et la formalisation mathématique des systèmes biologiques¹⁸⁸ dans une vue de production d'applications mais qu'elle doit s'affirmer comme la discipline permettant de développer de nouvelles technologies à partir de la biologie. La proposition de « *faire de la biologie une technologie* » si chère à l'approche biobrick™ est donc déjà présente et mise en pratique notamment à travers des projets de recherches financés par la DARPA¹⁸⁹ autour de l'ingénierie de tissus¹⁹⁰. Néanmoins, à la différence de l'approche

¹⁸⁸ Nous faisons ici référence à l'approche de Stephanopoulos et Sinskey développée dans le cas numéro 2.

¹⁸⁹ Au début des années 2000, la DARPA lance le programme *Tissue-based Biosensors* consacré au développement de bio-senseurs pour l'armée américaine. Le programme, que l'agence a doté d'un budget de 24 millions d'euros, rassemble plus d'une douzaine d'universités et d'entreprises dont le MIT via Linda Griffith. Cette dernière est chargée de mettre au point un bio-senseur permettant de détecter des toxines inconnues.

¹⁹⁰ L'ingénierie de tissu est le domaine de prédilection de Griffith et Lauffenburger. A son arrivée en 1991, Griffith rejoint le laboratoire de Robert Langer, département d'ingénierie chimique, pour travailler sur la mise au point de protéines échafauds (scaffold) permettant la différenciation de cellules souches selon la forme désirée.

biobrick™, « l'ingénierie » est extérieure à la cellule et s'applique à l'échelle de l'organe¹⁹¹.

En créant une division dédiée à la bio-ingénierie en 1998, l'administration du MIT ouvre un espace institutionnel transitoire permettant aux membres des départements existants de s'associer. Une partie des anciens membres spécialisés en toxicologie du département de biologie appliquée dissout par le MIT en 1988 se rallie à Lauffenburger et Griffith¹⁹². Cependant, hormis les locaux du BPEC qui côtoient le département d'ingénierie chimique, la BE ne dispose pas d'infrastructures en propre et les recherches sont menées depuis les laboratoires d'affiliation de chacun. Au début des années 2000, les compétences de modélisation sont très recherchées pour les programmes dédiés à la biologie des systèmes¹⁹³ en particulier par Douglas Lauffenburger (directeur de la division BE) et Linda Griffith (directrice du BPEC) qui y voient une manière de se distinguer de la bio-ingénierie telle qu'elle a été promue par le département d'ingénierie chimique du BPEC et telle qu'elle continue à l'être par Sinskey et Stephanopoulos *via* l'ingénierie métabolique. Dans un article publié en 2006 avec un jeune assistant professeur (Trey Ideker) et un professeur en ingénierie biomédicale (Raimond Winslow), Lauffenburger¹⁹⁴ rend explicite sa stratégie de s'appuyer sur la biologie des systèmes pour autonomiser la bio-ingénierie en tant que discipline. Intitulé « bio-ingénierie et biologie des systèmes », l'article débute par une définition de la biologie des systèmes comme étant à la croisée entre sciences computationnelles et biologie moléculaire¹⁹⁵ avant de poursuivre sur la façon dont la bio-ingénierie pourrait contribuer au développement du domaine. Cet article nous éclaire sur trois points. D'abord, Lauffenburger et ses co-auteurs insistent sur le fait que la biologie des systèmes induit un changement qualitatif de la bio-ingénierie

¹⁹¹ Il s'agit notamment de construire des matrices à partir de polymères de façon à induire une certaine différenciation cellulaire.

¹⁹²A ses débuts, le programme doctoral de bio-ingénierie est greffé au sein du programme doctoral de toxicologie. De plus, dans les premières années, l'appellation de la division est « *Bioengineering and Environmental Health* ».

¹⁹³ « La biologie systémique est une approche par laquelle des questions biologiques sont abordées en intégrant les expérimentations avec la modélisation, la simulation et la théorie dans des cycles itératifs. » Définition de l'ERASysBio, http://www.biosyl.org/about-biosyl/what-is-systems-biology?set_language=fr&cl=fr

¹⁹⁴ Il signe l'article aux côtés de Trey Ideker (Department of Bioengineering, University of California at San Diego) et Raimond Winslow (Department of Biomedical Engineering, John Hopkins Center).

¹⁹⁵ Les auteurs proposent plusieurs définitions et s'arrêtent sur celle du CSBi qui résume la biologie des systèmes en quatre opérations complémentaires, les 4Ms : « Mesurer, Extraire (Mining), Modéliser et Manipuler ».

car les mesures et les manipulations sont effectuées à une échelle *moléculaire*¹⁹⁶ et non plus à l'échelle de l'organe ou de l'organisme¹⁹⁷. Selon les auteurs, cette « descente » de la bio-ingénierie à l'échelle moléculaire n'est pas tant conceptuelle que directement liée aux pratiques de la génomique. Puis, se faisant le porte-parole de la bio-ingénierie, Lauffenburger indique comment celle-ci entend contribuer à la biologie des systèmes de deux manières : en développant de nouvelles méthodes de caractérisation des molécules et des interactions moléculaires ainsi que de nouvelles méthodes computationnelles d'analyse de données. Enfin, les auteurs développent une longue section dédiée à la formation des futurs biologistes des systèmes en pointant une possible alliance entre programmes pédagogiques en bio-ingénierie et en biologie des systèmes¹⁹⁸. Peu de temps auparavant, en 2003, le NIH attribue au MIT un financement de 16 millions de dollars pour l'étude des « circuits biologiques complexes » et le développement de la biologie des systèmes¹⁹⁹, qui mène à la création de l'« Initiative pour la biologie computationnelle et systémique » (CSBi)²⁰⁰. Le CSBi est un centre virtuel et *ad-hoc* qui regroupe une quarantaine de membres dispersés dans dix écoles ou départements différents. Si Lauffenburger co-dirige le comité directeur du programme, Stephanopoulos ou Sinskey en sont absents et le département d'ingénierie chimique occupe une place marginale dans son organisation, ce qui montre en quoi la construction de l'autonomie de la bio-ingénierie se construit en opposition du département d'ingénierie chimique. En s'impliquant dans le programme de Lauffenburger et de Griffith, on aurait cependant tort de penser que le MIT délaisse les ingénieurs chimistes et la première

¹⁹⁶ "It must be emphasized that Systems Biology is not merely a contemporary manifestation of traditional bioengineering, despite the similarity of the "4 M's" approach to engineering perspective. The crucial difference is that the kinds of measurement and manipulation in modern Systems Biology is at the molecular level, and the data sets being generated and considered are highly-multivariate because of the existence now of high-throughput experimental assays at the genomic and proteomic levels. " (Ideker, T., Winslow, L. R., & Lauffenburger, D. A. (2006). Bioengineering and systems biology. *Annals of biomedical engineering*, 34(7), 1226-1233.

¹⁹⁷ "Systems Biology is aimed at true molecular and cellular mechanism underlying operation of biological systems, rather than phenomenological description to which higher levels of organization (e.g., tissue, organ, and organism) are restricted." *Ibid.*

¹⁹⁸ "So, what is the best plan for students interested in a career in Systems Biology? Because of the need to couple computational analysis techniques with systematic biological experimentation, more and more universities are offering Ph.D. programs that integrate both computational and biological subject matter. Because Bioengineering lies at the interface of these two disciplines, it is poised to play a strong, and very possibly dominant, role in systems biology education." *Ibid.*

¹⁹⁹ https://www.nigms.nih.gov/News/results/pages/complex_centers-mit.aspx

approche de la bio-ingénierie développée par les anciens du BPEC1. Depuis 1998, Sinskey et Stephanopoulos poursuivent leurs actions pour le développement de l'ingénierie métabolique comme discipline (Partie 2). Comme nous l'avons vu lors du cas précédent, l'industrie chimique se montre particulièrement présente, en particulier par le géant DuPont qui investit 35 millions de dollars dans un partenariat avec le MIT : le DuPont-MIT Alliance (DMA). Là encore, si l'ancienne équipe du BPEC1 est très active dans les programmes financés et les circulations, c'est Lauffenburger qui est nommé directeur adjoint du programme aux côtés d'un autre ingénieur chimiste, Robert Cohen. En 2004, le département d'ingénierie chimique recrute Kristala Prather au titre d'assistante professeure. Formée au MIT, Prather passe son doctorat aux côtés de Jay Keasling (Berkeley) avant de passer plus de quatre années au sein de l'entreprise Merck où elle se spécialise dans la biocatalyse avec l'objectif de mettre au point de nouvelles activités enzymatiques. A son arrivée, elle constitue une équipe autour de la production de deux molécules identifiées comme étant des « *Top-based chemicals* » par un rapport du *Department of Energy* (DOE). Dans la lignée des travaux en ingénierie métabolique, l'objectif est de faire produire de l'acide glucarique et 3-Hydroxypropionic acid (3-HPA)²⁰¹ à des micro-organismes n'en produisant pas à l'état naturel.

b L'opportuniste de l'approche biobrick™

«Drew Endy: La raison pour laquelle j'ai eu un emploi au MIT est que j'étais très qualifié dans la modélisation des systèmes biologiques naturels avant que l'on appelle cela la biologie des systèmes. Donc quand le NIH a dit Oh! C'est bon pour jeter de l'argent dans la biologie des systèmes. J'ai pu obtenir de l'argent et commencer à faire de la biologie synthétique » [...] Quand on pense à ce qui se passait au MIT en 2002, en 2003, en 2004, en 2005 quand on a formulé toutes les idées, organisant la biologie synthétique et organisant la course IAP qui est devenu iGEM ... Qui était en train de faire ça? J'étais là, je n'étais pas dans le corps enseignant. J'étais un camarade. Je ne pouvais pas me joindre à la corps enseignant parce qu'il n'y avait pas de poste de professeur en génie biologique parce qu'il n'y avait pas de département.

Benjamin Rimbault: D'accord, c'était une division.

²⁰⁰ En 2003, le CSBi dispose d'un budget de 32 millions de dollars. Aux côtés du financement du NIH, notions également la participation de Merck (2 millions de dollars) et le don d'un anonyme (6 millions de dollars).

²⁰¹ Nous reviendrons dans la partie 2 sur ce qui a conduit Prather à choisir ces deux molécules.

C'est juste, la division est le mot utilisé par le MIT pour rassembler les gens. Nous les divisons [rires partagés] n'est-ce pas intéressant? [...] Personne à la faculté ne faisait de la biologie synthétique à ce moment-là. Vous devez comprendre qu'il y avait différentes choses qui se passaient au MIT à cet époque qui étaient spécifiques au MIT. Why wasn't there a department of biological engineering in MIT? The answer is, at an organizational level, because competition in MIT takes place between departments over ownership and intellectual turf, and ownership of students, and ownership of money... So... Chemical engineering has contributed a lot to the bioeconomy and biotechnology, I would not taking away anything from metabolic engineering and the awesomeness of that. At the same time at MIT, they also felt that from the engineering school [...] That's a position. Pourquoi n'y avait-il pas un département de génie biologique au MIT? La réponse est, au niveau organisationnel, parce que la compétition au MIT a lieu entre les départements sur la propriété et le territoire intellectuel, et la propriété des étudiants, et la propriété de l'argent ... Alors ... Le génie chimique a beaucoup contribué à la bio-économie et la biotechnologie, je ne retirerai rien de l'ingénierie métabolique et le caractère génial de cela. [...] Avant que je ne sois là, quand Linda Griffith et Doug Lauffenburger, et Linda a recruté Doug au MIT pour l'aider à créer quelque chose de nouveau, qui devint la division de génie biologique. Et si vous regardez le tableau de l'organisation à l'époque, à l'école d'ingénieurs, la métaphore qui a été utilisée est que vous aviez ces piliers avec des départements différents. Et le génie biologique en tant que division flotte au sommet parce que la biologie peut être utilisée par toutes les écoles d'ingénieurs, pas seulement par un seul département. C'était le cadrage initial. «Oui, vous venez de l'ingénierie métabolique, bien sûr, bien sûr, mais vous savez que la mécanique a quelque chose à dire, la science des matériaux a quelque chose à dire, l'informatique, l'ingénierie électronique. Tout le monde a quelque chose à dire [...] 'C'était donc un hack politique! La biologie synthétique est venue en première ligne des questions d'ingénierie [...] nous sommes devenus essentiellement une partie de la justification pourquoi ce n'est pas juste une division mais mérite de devenir son propre département parce qu'il y a un noyau intellectuel distinctif qui est différent et complémentaire aux autres disciplines d'ingénierie. [...] Y a-t-il quelque chose d'unique à la vie qui soit physiquement distinct des autres choses que nous concevons, y compris les usines chimiques? Oh dieu oui: capables de reproduction, ils évoluent, donc ce n'est pas comme un milliard de transistors. [...] Alors qu'est-ce qu'on faisait avec les ingénieurs métaboliques quand on a commencé? Nous nous ignorions.»

Entretien avec Drew Endy, mars 2016

A la lecture de cette citation, deux éléments méritent d'être soulignés afin de pointer les conditions institutionnelles locales de la trajectoire d'*outsider* de Drew Endy.

Premièrement, il faut souligner la superficialité des échanges entre le *Synthetic Biology Group* et les approches existantes de bio-ingénierie. A l'ombre du jeu

institutionnel de premier plan qui se stabilise autour des deux autres approches de la bio-ingénierie, le *Synthetic Biology Group* se forme et développe sa propre approche de la bio-ingénierie depuis les interstices de l'institut. En 2001-02, date de l'arrivée de Drew Endy, la division du département de génie biologique (BE) est encore en cours de stabilisation et de recherche de légitimité. Officiellement affilié au BE au titre de *fellow*, le jeune ingénieur n'est pas recruté pour développer son projet d'ingénierie de la biologie mais pour ses compétences en modélisation. Les rapports d'activité annuels de la jeune division ignorent le terme de biologie synthétique tout comme l'existence du *Synthetic Biology Group*²⁰². Le nom de Drew Endy n'est évoqué que pour sa participation à la création d'un répertoire de biobrick™ dans le cadre d'un concours étudiant, l'iGEM, sur lequel nous reviendrons dans quelques instants. L'indifférence n'est cependant pas totale. Pour Lauffenburger et Griffith, il s'agit de rassembler un maximum d'acteurs et d'événements sous la bannière de la division d'ingénierie biologique. Progressivement, les initiatives publiques du *Synthetic Biology Group* vont être intégrées et soutenues par le CSBi (co-dirigé par Lauffenburger) afin de renforcer l'autonomie de la jeune division. Dès sa création, le CSBi sponsorise deux événements constitutifs du développement de l'approche biobrick™ à savoir la première conférence internationale de biologie synthétique organisée par le *Synthetic Biology Group* (SB1.0 en 2004) et le concours iGEM (créé en 2003).

Entre les anciens du BPEC1 devenus les défenseurs de l'ingénierie métabolique et le *Synthetic Biology Group*, le temps n'est pas encore aux guerres ouvertes car ce dernier est alors trop marginal pour s'attirer publiquement les foudres de Stephanopoulos. La biologie synthétique n'est jamais mentionnée dans les rapports annuels du département d'ingénierie chimique de la première moitié des années 2000 sauf dans le cadre d'une conférence donnée par l'une des figures les plus centrales de l'ingénierie métabolique, Jay Keasling.

Deuxièmement, le *Synthetic Biology Group* occupe et revisite certains espaces, dispositifs et traits culturels de l'institut, essentiellement autour de l'informatique. L'année 2003 est cruciale pour l'approche biobrick™ au MIT en tant qu'elle marque

²⁰² Nous renvoyons le lecteur aux rapports annuels du MIT. <http://web.mit.edu/annualreports/>

la création de l'iGEM²⁰³ par Rettberg, Endy et Knight. Les trois hommes revisitent un cours d'ingénierie électronique du MIT donné par l'informaticienne Lynn Conway en 1978 pour créer un concours mettant en compétition des équipes interdisciplinaires de jeunes étudiants (licence et masters) qui disposent d'à peine quelques mois pour modifier des microorganismes en leur introduisant des *devices* génétiques construits à partir de biobrick™ (Angeli-Aguiton 2010)²⁰⁴. La règle du jeu du concours est la participation au *Registry*, c'est-à-dire l'élaboration de nouvelles biobrick™ dont le comportement est caractérisé selon certaines conditions expérimentales. Ainsi, à travers le concours, le *Synthetic Biology Group* réalise un double objectif : recruter un nombre important d'étudiants (Calvert 2012, Fox Keller, 2009) assurant par la même occasion une légitimité institutionnelle au sein du MIT ; et nourrir et diversifier un répertoire de biobrick™ élémentaires. Le MIT se révèle être un hôte flexible envers les initiatives du *Synthetic Biology Group* mettant à disposition des locaux pour la tenue des événements du groupe (iGEM, conférence SB1.0), l'accueil de scientifiques non membres de l'institut (comme Randy Rettberg) et du matériel, bien que peu coûteux, pour héberger matériellement le répertoire de biobrick™. Enfin, le *Synthetic Biology Group* trouve dans le MIT l'institution idéale pour consolider leur vision utopique de la bio-ingénierie à travers la référence au hacking. L'observateur curieux qui se voit entraîné dans la visite guidée du campus par l'un des étudiants dévoués de l'institut ne peut échapper au discours sur la « tradition de hacking » du MIT, savamment entretenu par l'université²⁰⁵. Au MIT, le hacking est une référence fréquente dans les discussions étudiantes et entre professeurs. Il a également ses définitions officielles²⁰⁶, son « éthique » rendue visible²⁰⁷, ses lieux de

²⁰³ La première édition du concours iGEM est lancée en 2003 dans le cadre des périodes d'activités indépendantes (IAP). Depuis 1971, les étudiants du MIT ont la possibilité de suivre des cours sous des formats très divers pendant une période de 4 semaines cumulées entre janvier et mai. D'abord exclusivement réservé aux étudiants de licence et master (*undergraduate*) du MIT, l'iGEM s'ouvre dès 2004 à d'autres universités américaines et internationales.

²⁰⁴ Si la première édition est strictement réservée aux étudiants du MIT, le concours est ouvert dès 2004 aux autres universités des Etats-Unis et dès 2005 pour les universités non-Etats-Uniennes.

²⁰⁵ Il est fréquemment accepté que l'origine historique du mouvement hacker est indissociable du MIT. S'il est fort probable qu'une histoire académique du hacking mériterait d'être écrite, indiquons que certains membres du MIT proposent d'ores et déjà une histoire indigène du hacking au sein de l'institut. C'est le cas de l'ouvrage coordonné par Eric Bender, un membre du programme de liaison industrielle, qui fait paraître en 2011 le livre intitulé « *Nightwork: A History of Hacks and Pranks at MIT* » (Bender, 2011), MIT Press.

²⁰⁶ Apparue dans les années 50-60, "The word "hack" at MIT usually refers to a clever, benign, and "ethical" prank or practical joke, which is both challenging for the perpetrators and amusing to the MIT community (and sometimes even the rest of the world!)." (Bender 2011).

²⁰⁷ L'éthique hacker dépasse largement le MIT. Ce terme, popularisé une première fois par Steven Levy en 1984 dans son ouvrage « *Hackers heroes of the computer revolution* » est repris en 2001 pour une version plus

commémoration entretenus par le musée de l'institut²⁰⁸ qui célèbre les hackers²⁰⁹. En revendiquant une approche radicalement nouvelle et utopique de la bio-ingénierie reposant sur certains principes du hacking, Endy et les membres du *Synthetic Biology Group* s'inscrivent dans la lignée des figures célébrées par le MIT.

En résumé, les prémices de la biologie synthétique peuvent ainsi être racontées à travers la constitution d'un groupe d'ingénieurs qui propose une utopie technicienne visant à « hacker » la bio-ingénierie au sein du MIT. Le verbe « hacker » renvoie à la double dimension utopique du *Synthetic Biology Group*. D'un côté, il s'agit de faire référence à l'ensemble des discours de rupture promu par ces ingénieurs en électronique ou en informatique qui cherchent à appliquer les principes et pratiques de l'informatique *open source* à la biologie. De l'autre, cette proposition de transformation radicale de la bio-ingénierie se place en rupture des formes existantes considérées comme obsolètes.

Cependant, le « succès » de ces discours et initiatives de rupture ne peuvent être dissociées du MIT et de ce qu'il s'y joue autour de la bio-ingénierie au début des années 2000. En premier lieu, le MIT comme organisation est loin d'être un obstacle au développement de l'approche biobrick™. Bien au contraire, il offre des ressources qui contribuent à un tel développement (espaces, financement, traits culturels). En second lieu, le statut de la bio-ingénierie au sein de l'organisation MIT est en pleine mutation. L'ingénierie biologique est en cours d'autonomisation institutionnelle à travers le travail de Douglas Lauffenburger et Linda Griffith qui cherchent à se distancier d'une approche de la bio-ingénierie portée par les membres du BEPC1 et le département d'ingénierie chimique.

politique par le finnois Pekka Himanen où ce dernier oppose l'éthique hacker à l'éthique protestante (Himanen 2001)

²⁰⁸ Le Stata Center, l'un des bâtiments emblématiques de l'institut en raison de son architecture et accueillant par ailleurs une partie du concours iGEM, regorge d'éléments commémorant des « hacks » particulièrement marquants. On trouve notamment une statue grandeur nature d'une vache en fibre de verre qui a été placée au sommet du dôme de l'institut par des étudiants la nuit d'Halloween 1979. Ces éléments constituent l'exposition permanente sur le hacking entretenue par le musée du MIT.

²⁰⁹ Le hacker, étudiant malicieux et bricoleur qui s'encanaille certains soirs pour déborder les cadres institutionnels.

B. La tribu des nouveaux bio-ingénieurs : le SynBERC (2006-2009)

Poursuivons cette enquête sur l'essor de l'approche biobrick™ en nous intéressant à la mise en place du *Synthetic Biology Engineering Research Center* (SynBERC). Si tous les commentateurs s'accordent à dire que ce centre a été particulièrement structurant pour la biologie synthétique, notre perspective est de réinscrire la genèse de ce centre dans la lignée du programme ERC. Après une description de la formation du centre où nous insistons sur la façon dont le SynBERC s'écarte des routines de l'ERC, nous montrons en quoi il offre un espace propice à l'articulation d'approches scientifiques très hétérogènes.

1) La création du SynBERC : un ERC atypique

Au milieu des années 2000, les partisans de l'approche biobrick™ essaient hors du MIT et font circuler l'approche biobrick™ sur le territoire américain. Les diverses initiatives lancées çà et là (entreprise²¹⁰, conférence²¹¹ ou concours iGEM²¹²) pour faire advenir l'utopie biobrick™ permettent de créer des espaces pour les premiers échanges entre des scientifiques aux horizons divers. Cependant, comme l'avoue Drew Endy, « nous avons besoin de ressources stables »²¹³. Les financements DARPA sur lesquels les premiers projets biobrick™ ont été financés arrivent à terme et les tentatives de Drew Endy pour se faire financer auprès de la NSF ne se concrétisent pas. Si l'agence fédérale relève l'intérêt pédagogique de l'approche biobrick™ (à travers iGEM), elle reste très sceptique quant à sa réalisation scientifique et encourage l'ingénieur à se focaliser sur une application en particulier. En 2004, au terme de la conférence SB1.0, Jay Keasling organise une réunion à Berkeley rassemblant notamment Drew Endy, Adam Arkin, Georges Church, Wendell Lim et Church et Chris Voigt²¹⁴. Aux côtés de jeunes scientifiques *outsiders*

²¹⁰ On pense notamment à la start-up Codon Devices cofondée par Georges Church (Harvard), Drew Endy (MIT) et Jay Keasling (Berkeley).

²¹¹ La conférence SB1.0 organisée au MIT en 2004.

²¹² Les deux premières éditions du concours iGEM sont relativement intimistes (5 équipes en 2004 contre 13 en 2005) et mettent en compétition des équipes d'étudiants encadrés par les principaux pionniers de l'approche biobrick™ Georges Church (Harvard), Adam Arkin et Jay Keasling (Berkeley), Ron Weiss (Princeton).

²¹³ Extrait d'entretien, 31 mars 2016.

²¹⁴ Nous serons amenés à reparler de Chris Voigt qui est alors post-doctorant chez Wendell Lim à l'Université de San Francisco.

impliqués dans l'approche biobrick™ comme Endy, Keasling réunit des figures scientifiques reconnues et centrales dans leur domaine respectif²¹⁵. Ensemble, ils décident de déposer un projet collectif en 2004 auprès de la NSF afin de créer un *Science and Technology Center* (STC), un autre dispositif de l'agence fédérale créé en 1987 (relativement similaire au programme ERC il est cependant consacré à une recherche qualifiée de plus fondamentale²¹⁶). Le projet est néanmoins refusé par la NSF qui incite les scientifiques à reformuler leurs propositions autour de l'ingénierie biologique et à candidater au programme ERC. A cette même période, le financement de la NSF alloué au BPEC2 arrive à son terme²¹⁷ et l'agence cherche à financer un nouveau projet pour la bio-ingénierie succédant à celui de Griffith et Lauffenburger et basé en-dehors du MIT²¹⁸. En 2006, l'agence fédérale annonce la création du *Synthetic Biology Engineering Research Center* (SynBERC) qui devient le premier programme fédéral pour la biologie synthétique²¹⁹.

De par sa position institutionnelle, son ancrage scientifique, son engagement dans le monde industriel et ses travaux sur l'artémisinine, Jay Keasling devient le représentant légitime aux yeux des institutions scientifiques de l'approche biobrick™²²⁰. Professeur au département d'ingénierie biologique²²¹ de l'université de Berkeley et membre de la division Bioscience physique du célèbre *Lawrence National Laboratory*, il est également directeur du centre de biologie synthétique de Berkeley depuis 2003²²². Ingénieur chimique de formation, Jay Keasling est l'un des leaders de l'ingénierie métabolique dont il est l'un des principaux représentants. Ceci

²¹⁵ Ce point est bien développé dans le chapitre 1 du livre de Paul Rabinow et Gaymon Bennett, « *Designing human practices: an experiment with synthetic biology*. University of Chicago Press.»

²¹⁶ <https://www.nsf.gov/od/oia/programs/stc/>

²¹⁷ La directrice d'alors, Griffith, décroche par la même occasion l'un des quatre projets financés par DuPont lors du renouveau de la DuPont-MIT Alliance (5ans de plus et 25 millions supplémentaire, voir cas 3).

²¹⁸ Le programme ERC ayant déjà attribué successivement deux financements au MIT pour le même centre, il est impératif de trouver une nouvelle organisation hôte.

²¹⁹ (Raimbault, Cointet, et Joly 2016)

²²⁰ " *It is was also the period during which Jay Keasling was achieving national and international prominence. With the ascension of his Lawrence Berkeley National Lab colleague Steven Chu as the secretary of energy in the Obama administration, additional stimulus funds flowed west. Keasling's credibility in Washington, D.C., and beyond was high. There was no doubt that these NSF officials were willing to take Keasling at his word when he promised that SynBERC would realize and surpass its stated ambitions.*" (Rabinow et Bennett 2012)

²²¹ Recruté au sein du département d'ingénierie chimique de Berkeley il change d'affiliation en 2004.

²²² Tout comme au MIT, ce que l'on appelle centre est d'abord une structure précaire regroupant divers scientifiques affiliés aux unités structurantes des universités que sont les départements.

fait de lui un familier des travaux des anciens centres financés par le programme ERC et l'ancre directement dans la lignée de ce qu'est la bio-ingénierie depuis le point de vue de Lynn Preston. Depuis la fin des années 1990, Keasling dirige des recherches financées par la NSF, cherchant à modifier la voie métabolique du mévalonate de la levure (*Saccharomyces cerevisiae*) et à l'introduire dans une bactérie (*Escherichia Coli*) afin de produire un composé de base facilement transformable en artémisinine, la substance active antipaludéenne traditionnellement extraite d'une plante (*Artemisia annua*)²²³ Les travaux que Keasling et son équipe mènent sur l'artémisinine s'étalent sur plusieurs années, mobilisent une force de travail considérable et nécessitent d'importantes ressources. Pendant ces années, un grand nombre de combinaisons de voies métaboliques (gènes et séquences régulatrices) ont été testées avant d'arriver à faire produire le précurseur de l'artémisinine. Keasling travaille cependant à renouveler l'ingénierie métabolique et il est très sensible au développement de nouveaux outils aidant la construction et le contrôle de voies métaboliques qui sont deux étapes particulièrement délicates en ingénierie métabolique (Partie 2). Depuis la fin des années 1990, lui et plusieurs collaborateurs travaillent à mettre au point des méthodes génériques pour un organisme bien connu des biologistes (*Escherichia coli*) qui visent à concevoir *a priori* des voies métaboliques, anticipant leur comportement dans un autre microorganisme (*Saccharomyces cerevisiae*)^{224 225}. Cette recherche de méthodes génériques rencontre en partie les ambitions du *Synthetic Biology Group* et amène Keasling à collaborer avec l'approche biobrick™. Dans un premier temps les intérêts convergent autour de la création d'une start-up, *Codon Devices*, dont l'objectif est de développer un service de synthèse de gènes qui reste alors un service très limité. Alors que pour l'approche biobrick™ il s'agit de développer un service essentiel pour le développement de nouveaux outils génétiques, Keasling y voit une

²²³ Martin, V. J., Pitera, D. J., Withers, S. T., Newman, J. D., & Keasling, J. D. (2003). Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature biotechnology*, 21(7), 796. (Martin, 2003, NAT BIOTECHNOL ; RO, 2006, NATURE)

²²⁴ Nous aurons l'occasion de détailler plus en profondeur ces méthodes dans la partie 2. Keasling développe notamment la méthode TIGR, une stratégie combinatoire d'éléments intergéniques qui ressemble fortement au screening de molécule chimique mais adaptée à des courtes séquences régulatrices d'ADN.

²²⁵ En décembre 2004, la Fondation Bill et Melinda Gates octroie 42 millions de dollars pour financer la mise au point d'un procédé de production industrielle dans le cadre de son programme contre le paludisme. Pour de plus amples détails et bien que nous ré-évoquerons le cas de l'artémisine par la suite, voir l'article de la sociologue britannique Claire Marris: Marris, C. (2013). Synthetic biology's malaria promises could backfire. *SciDev. Net*. Available at <http://csec.lancs.ac.uk/archive/pabe/> (accessed 20 November 2014).

façon de simplifier des pratiques de construction et de contrôle de voie métabolique pour le développement d'applications précises :

«Quand j'ai commencé à travailler à Berkeley en 1992, nous avons commencé à travailler sur des outils! Ingénieriser, principalement E. Coli, et construire des outils, et l'appliquer à l'ingénierie métabolique. Je n'avais pas le terme de biologie synthétique, mais j'ai utilisé des termes comme «boîte à outils pour l'ingénierie métabolique». Nous faisons de la biologie synthétique pour créer des outils pour concevoir la chimie à l'intérieur de la cellule.

Entretien avec Jay Keasling, avril 2016,

Aux contacts de l'approche biobrick™, Keasling adopte le terme de biologie synthétique pour désigner le renouvellement des pratiques de l'ingénierie métabolique et fait connaître le terme dans les institutions du domaine. Ainsi, en 2005 et alors qu'il est le principal intervenant de la conférence annuelle « Frontières en biotechnologie²²⁶ » organisée par le département d'ingénierie chimique en l'honneur de Daniel Wang, le scientifique californien présente ses travaux concernant la production d'artémisinine en employant explicitement le terme de biologie synthétique. L'ambition de renouveler les pratiques de l'ingénierie métabolique est également marquée par la nature de l'engagement de Keasling auprès de l'industrie. Ce dernier se démarque des engagements industriels que l'on trouve chez les ingénieurs chimiques de la génération précédente (Daniel Wang notamment) en créant une autre start-up qui prolonge ses travaux académiques. En 2003, l'entreprise Amyris est fondée par Keasling et deux de ses collaborateurs travaillant sur la mise au point d'une voie métabolique pour synthétiser l'artémisinine. Ces éléments sont décisifs pour convaincre la NSF pour qui un financement de recherches en bio-ingénierie inclut nécessairement le développement d'une application précise, thérapeutique de préférence.

A bien des égards, le nouvel ERC financé par la NSF à partir de 2006 diffère de ce que l'on a pu décrire pour les deux centres précédents (BPEC1 et BPEC2) et montre que si le financement n'aurait pu être possible sans l'alliance avec Jay Keasling, le centre est initialement entièrement tourné vers la stabilisation de l'approche biobrick™. En premier lieu et à l'inverse des BPEC, le centre ne possède pas

²²⁶ Ce cycle de conférences est initié en 1999 par Noubar Afeyan, ancien élève du BPEC1 en l'honneur de Daniel Wang.

d'infrastructures en propre hormis deux bureaux administratifs qui l'ancrent officiellement à San Francisco²²⁷. La gestion du SynBERC est distribuée entre cinq universités distinctes (UC Berkeley (principale institution), UC San Francisco, le MIT, Harvard Medical School et Prairie View A&M University²²⁸) dont il faut retenir la polarité Est-Ouest organisée autour des villes de San Francisco et Boston. En conséquence, le SynBERC est davantage conçu comme un programme de financement pour une collection de recherches réalisées dans des laboratoires isolés par d'éminents scientifiques que comme le financement d'infrastructures expérimentales locales. En second lieu, le SynBERC n'est pas organisé selon des objectifs industriels mais selon quatre axes « *thrust* ». Comme tout ERC, le SynBERC est tenu de schématiser son organisation sous la forme d'un diagramme inventé par Lynn Preston orienté vers le développement d'applications qui résulterait de l'intégration des savoirs et de la technologie²²⁹. Les concepteurs du projet du SynBERC²³⁰ détournent la représentation imposée du diagramme pour inscrire les principes fondateurs du système technicien en principe organisateur du centre. Alors qu'habituellement la polarité des diagrammes est supposée représenter un flux d'échanges entre académie (savoirs) et industrie (applications) médié par la technologie, le SynBERC est organisé pour concrétiser l'approche biobrick™. Les trois axes de recherche du centre suivent les trois niveaux d'abstraction identifiés dans l'article fondateur de Endy (2005) et renvoient à l'ambition de la création d'un nouveau système technicien sans que l'idée d'un alignement entre les savoirs et les demandes de l'industrie ne soit centrales (Figure 7). Cette organisation met au second plan ce que la NSF appelle les *testbed* et qui désignent un projet de recherche concret conçu pour fonctionner comme une preuve de concept de la faisabilité des axes²³¹²³².

²²⁷ A partir de 2007, les bureaux du SynBERC sont installés au cœur du *Joint BioEnergy Institute* basé à Emeryville (proche San Francisco).

²²⁸ L'université occupe cependant un rôle très marginal dans le centre.

²²⁹ Comme le font remarquer Paul Rabinow et Gaymon Bennett dans leur livre, *le three-plan diagram* est une invention de Lynn Preston, la directrice du programme ERC. Le *three-plan diagram* » (qui a été utilisé par tous les ERCs) articule trois plans: savoirs, technologie et l'intégration technologique.

²³⁰ On retiendra surtout le rôle décisif des anciens membres du *Synthetic Biology Group* (Endy et Kight en première ligne) qui sont à l'origine de cette organisation : « *I was here for the early part of this, the language of parts, devices and systems [...] came from the others folks from MIT and they put together this language around synthetic biology and Drew suggest that we should organize in three thrust parts, devices and systems.* » Entretien réalisé auprès de Kristala Prather, 2 décembre 2015.

²³¹ Nous reprenons ici la définition donnée par la NSF et reprise par Rabinow et Bennett dans leur ouvrage « *A test-bed is a concrete research project designed to function as a proof of concept for work in the thrusts.* »

En d'autres termes, le développement d'applications précises en collaboration avec des industriels est secondaire et chaque axe est pensé pour que des scientifiques aux approches très différentes contribuent à développer les outils, méthodes et concepts pour faire émerger une bio-ingénierie généraliste centrée sur le développement « d'outils ».

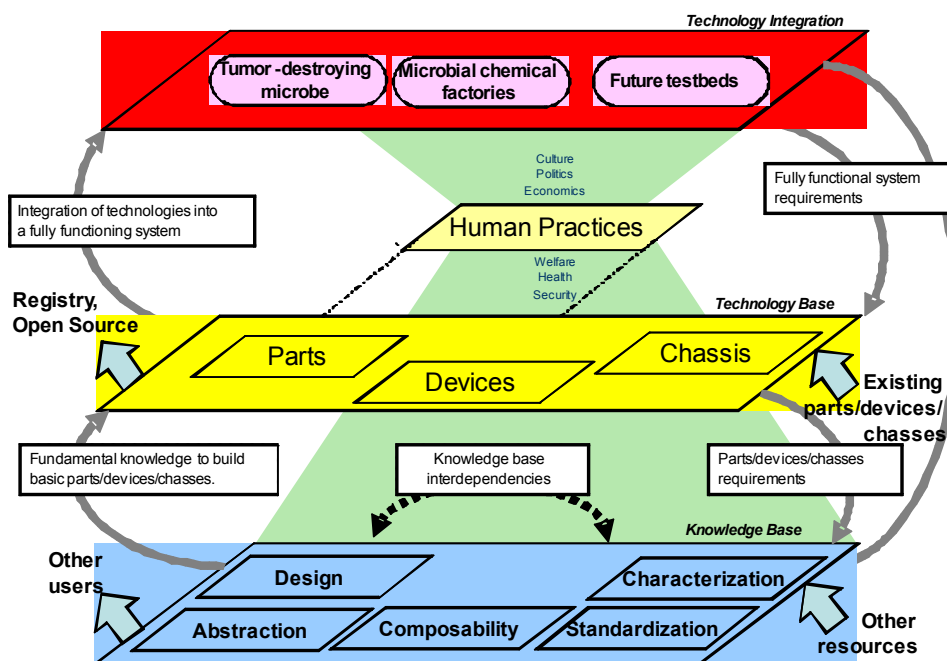


Figure 7: Diagramme en trois plans schématisant l'organisation du SynBERC. Source : Rapport de la visite annuelle de la NSF, 5^{ème} année p22

Le quatrième axe du SynBERC est entièrement dédié à des recherches en sciences humaines et sociales consacrées aux enjeux « éthiques » de la biologie synthétique qui se voient officiellement intégrés au programme scientifique du centre. Ce nouvel axe est imposé par Lynn Preston qui s'inspire de la gestion du programme génome humain et de la multiplication de dispositifs institutionnels (ELSI²³³) visant à définir les problèmes éthiques liés au développement de nouvelles technologies. L'axe est confié à l'anthropologue Paul Rabinow qui le baptise « *Human Practices* » et ambitionne de profiter de l'espace du SynBERC pour transformer en profondeur le

Originally there were two of these—bacterial foundries, tumor- seeking bacteria—and then a third, biofuels.” (Rabinow and Bennett, 2012: 63)

²³² Cette mise à distance des applications, cohérente avec la vision des biobrick™, sera rapidement contestée par la NSF et cristallisera les conflits au sein du centre.

²³³ Ces dispositifs ELSI (pour « Ethical, Legal and Social Implications ») sont directement financés sur le budget des programmes de nouvelles technologies.

cadre ELSI qui, comme le note Aguiton, constitue « à la fois la raison institutionnelle de leur participation et le précédent duquel ils [les collaborateurs de Paul Rabinow] chercheront à se démarquer » (Angeli-Aguiton 2014 :p163). Anthropologue chevronné des biotechnologies²³⁴, Rabinow délègue la partie réglementation et science politique à Ken Oye, assistant professeur en science politique au MIT. Depuis 2005, Ken Oye est l'un des leaders du Programme sur les Technologies Emergentes (PoET), un programme financé par la NSF à hauteur de trois millions de dollars consacré à la gouvernance des technologies émergentes et dans le cadre duquel il a déjà eu l'occasion d'organiser des séminaires avec Drew Endy et Georges Church²³⁵. Malgré cela, la légitimité de la position de Oye est largement remise en cause par l'approche de Rabinow qui est la figure dominante de l'axe 4. Enfin, le dernier élément que nous voulons mentionner est l'absence de consortium industriel au moment de la création du centre qui tranche avec le rôle central habituellement joué par les industriels. L'ambition de construire une biologie open source est portée par les membres du *Synthetic Biology Group* qui conservent une forte influence malgré leur statut (Rettberg et Knight restent en marge de l'administration). Les rares entreprises présentes sont soit des start-up de « chimie verte » (parmi elles Amyris, l'entreprise fondée par Jay Keasling), soit des grandes entreprises de la chimie ou de l'agroalimentaire (DSM, Cargill), soit enfin une entreprise de gènes synthétiques DNA2.0 (ANNEXE I).

En résumé, ces entorses au cadre ERC semblent avoir été possibles pour deux raisons. D'une part, le collectif ayant déposé le projet est constitué de membres qui bénéficient d'une très forte crédibilité scientifique (Bennett et Rabinow 2012). A l'exception de Drew Endy, tous les PIs sont des professeurs d'universités prestigieuses, titulaires d'importants financements fédéraux et très actifs dans des domaines scientifiques établis. D'autre part, la création du centre coïncide avec la fin du financement du BPEC2. Le travail de Jay Keasling est ici déterminant puisqu'il est celui qui garantit le crédit scientifique de l'utopie auprès des institutions déjà

²³⁴ Rabinow est l'un des premiers académiques à avoir introduit la *French Theory* et les travaux de Michel Foucault Outre-Atlantique. Il est également l'un des plus grands contributeurs des études sur les biotechnologies avec notamment la parution d'ouvrages devenus des références comme *Making PCR: A story of biotechnology*, 2011. University of Chicago Press ou *Artificiality and enlightenment: from sociobiology to biosociality* (1992). Co-écrit avec Nikolas Rose.

²³⁵ MIT report to the president, 2005-06, web.mit.edu/annualreports/pres06/08.06.pdf

stabilisées tout en cherchant à développer de nouvelles approches par l'utopie du *Synthetic Biology Group*.

2) Assembler les *parts* et la communauté

En 2006, les biobrick™ restent des bio-objets relativement discursifs dont la réalité matérielle n'excède que rarement les paillasse étudiantes du concours iGEM. Ce statut incertain a certes été une ressource permettant de constituer un collectif très hétérogène mais il est également une chimère dans le quotidien des pratiques de laboratoires. Mais que font les membres du SynBERC durant ces premières années? La question est légitime au regard de la grande hétérogénéité des PIs et de l'éclatement géographique d'un centre (de recherche) sans centre. Le SynBERC est d'abord une collection de projets personnels antérieurs menés dans les laboratoires de chaque PI qui restent difficilement commensurables²³⁶ (organismes modèles²³⁷, instrumentation, cadre conceptuel qui diffèrent). Pour nous, suivre les pratiques des membres du SynBERC passent donc par l'étude de ce qu'ils font depuis leurs laboratoires individuels et au-delà. Durant les premières années, des lignes de tensions s'installent autour des deux critères historiques associés aux biobrick™ dont hérite le centre: la standardisation (qui repose sur la vision modulaire du vivant décrite précédemment) et l'ouverture (l'idée selon laquelle les biobrick™ doivent être accessibles de manière open source). A partir de ces deux critères et des tentatives de leur mise en pratique, nous proposons de distinguer, au sein des membres et pratiques du SynBERC trois sensibilités différentes de la biologie synthétique.

a Les partisans des biobrick™ : Stabiliser et propager les biobrick™

Le premier groupe est très actif dans la stabilisation conceptuelle des biobrick™ ainsi que dans le développement d'instruments et de projets spécifiques à ces dernières. Ils regroupent les anciens membres du *Synthetic Biology Group* (Endy, Knight, Rettberg)

²³⁶ L'hétérogénéité épistémique est affirmée par les membres du centre eux-mêmes lors des évaluations annuelles de la NSF "Issues of variation in strain backgrounds, culture conditions, measurement methods, data analysis, all of which derive from laboratory-specific expertise and art, have been identified and require intensive effort to resolve (moreover, such work does not have a history of being rewarded). Nevertheless, SynBERC researchers have begun to make good progress in standardizing plasmids and measurement methods. SynBERC needs to develop mechanisms that celebrate additional work along these lines, while also taking care to not devote too many resources to early stage coordination based on knowledge or standards that are immature." Extrait du rapport annuel du SynBERC, année 2, page 49.

²³⁷ Keasling reconduit ses travaux sur l'artémisinine réalisés sur E. Coli, Endy travaille sur le bactériophage T7 et Knight sur le mycoplasme *Mesoplasma florum*.

ainsi que plusieurs de leurs doctorants (Jason Kelly et Barry Canton, doctorants de Drew Endy alors que Reshma Shetty et Austin Che sont doctorants de Knight). On peut également ajouter Pamela Silver, professeur de biologie à Harvard et deux chercheurs de Berkeley convertis aux biobrick™ à savoir Adam Arkin, professeur de bio-ingénierie et sous-directeur du centre de biologie synthétique à Berkeley²³⁸ ainsi que la première génération de doctorants de Drew Endy et Tom Knight (Canton, Kelly, Che, Reshma Shetty).

Ce groupe adopte une position très généraliste sur l'ingénierie centrée sur la stabilisation d'un standard pour la biologie permettant la construction prédictible « d'appareils » génétiques réalisant une fonction indépendamment du « contexte » (entendre le microorganisme hôte) dans lequel ils sont insérés. La biobrick™ cherche à articuler deux dimensions de la standardisation. D'un côté, il s'agit de pouvoir assembler de façon standard des fragments d'ADN²³⁹ alors que d'un autre côté, la standardisation est d'ordre fonctionnel. A ceci s'ajoute le fait que ces biobrick™ doivent être accessibles à tous depuis le répertoire du MIT. L'enjeu de la stabilisation des biobrick™ d'un point de vue technique est alors indissociable de l'objectif de stabiliser une communauté de praticiens que le groupe cherche à étendre au-delà du concours iGEM, qui voit par ailleurs le nombre de participants exploser (plus de 800 étudiants sont présents lors de la finale de 2008). Les membres du groupe déploient une stratégie qui vise à multiplier la création d'organisations spécifiques aux biobrick™ pour essaimer l'utopie dans différentes arènes sociales (*BioBricks Foundation*, *Biofab*, le réseau internet *OpenWetWare*, la start-up *Codon Devices*).

D'un point de vue scientifique, leur investissement dans la biologie synthétique est très fort et ils voient en SynBERC l'un des très rares espaces légitimes scientifiquement où il est possible d'articuler les prétentions utopistes et les exigences de crédibilité nécessaires pour un déploiement « professionnel » des

²³⁸ [Early 2000] Drew and I thought we should work on the actual engineering piece: what makes everything work in a more producible way. [...] Drew was working with those guys in MIT and I was not. I came with a systems physic perspective: How the systems operates? What's the physics of it? How do I make the physics easier to encapsulate and control. They came out from how do I build standards to make it easier to implement. And these idea converge. Ultimately, what it came down to was we both came out with the idea. Tom and him came with the idea of standardize DNA parts, meaning the thing that you put together in a standardized way. Whereas I, at the time, was not very interested in. Now I think it is great but not at that time." Extrait d'entretien avec Adam Arkin, 4 avril 2016.

²³⁹ La littérature souligne trop peu l'importance de ce dernier point, l'assemblage standard des parts, au profit de l'indépendance du contexte qui a nourri bon nombre de critiques de la part des biologistes et sociologues.

biobrick™ dans l'académie²⁴⁰. Le groupe se consacre alors principalement au développement de nouvelles méthodes standardisées d'assemblage de fragments d'ADN. Rappelons qu'en 2003, Tom Knight inventait la première méthode standardisée d'assemblage, BBA, résumable dans la Figure 8 (Frow 2009).

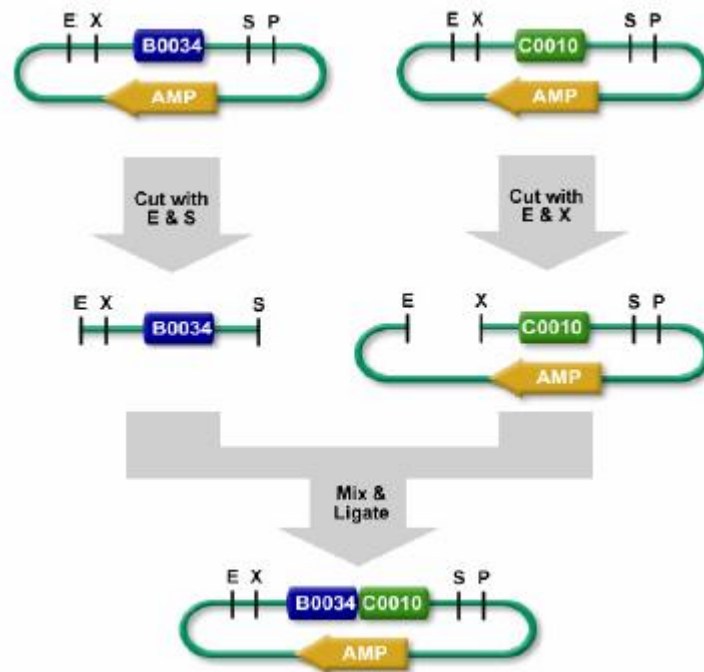


Figure 8: Schéma résumant le principe d'assemblage des biobrick tiré du mémoire d'Emma Frow (2009) avec la légende suivante: "In the assembly process shown, the blue biobrick part is cut out of its plasmid using the restriction enzymes EcoRI (E) and SpeI (S). In a separate reaction, the plasmid containing the green biobrick™ part is cut using EcoRI and XbaI (X). The blue part and cut plasmid are mixed to allow the two 'E' sticky ends to join, and the 'S' sticky end to ligate with the 'X' sticky end. The sticky ends to join, and the 'S' sticky end to ligate with a DNA sequence that is no longer a restriction enzyme site. This sequence is called the 'scar' site, a marker of the two biobrick™ parts having been joined together. Source: This diagram is reproduced from http://partsregistry.org/Assembly:Standard_assembly"

La force de la méthode de Knight est de pouvoir réutiliser les briques (l'association de deux briques conduit à une nouvelle brique, plus grande) dans des constructions complexes et de les stocker dans un répertoire accessible à tous. Rapidement adoptée comme la méthode standard pour le concours iGEM, elle présente le désavantage de laisser une « cicatrice » (*scar*) entre les deux briques pouvant notamment affecter la forme des protéines exprimées²⁴¹ ; ce qui attire les critiques et les réticences d'une

²⁴⁰ Une première étape était sans doute le célèbre article de Drew Endy publié dans Nature en 2005 : Endy, D. (2005). Foundations for engineering biology. Nature, 438(7067), 449-453.

²⁴¹ La "cicatrice" désigne un faible nombre de nucléotides correspondant aux sites de restrictions des enzymes

partie des biologistes. Si le premier standard est conservé pour la compétition iGEM, de nouveaux standards se multiplient²⁴² avec pour objectif de limiter les effets de la cicatrice sur l'expression des protéines et plus largement de proposer des standards flexibles et adaptables aux pratiques existantes²⁴³. En parallèle de la création du SynBERC, Endy, Rettberg et Knight créent en 2006 la *BioBricks Foundation* (BBF), une organisation garante des bonnes pratiques et du cadre juridique de l'utilisation des biobrick™. A cet égard elle endigue la multiplication de standards, nécessaires au recrutement de nouveaux praticiens, normalise les usages et empêche la brevetabilité des séquences d'ADN déposées dans le *Registry* sans pour autant limiter la brevetabilité sur les assemblages de biobrick™ (Campos 2012 ; Calvert 2012). Entre 2006 et 2009, ce rôle de normalisation est encore secondaire et la fondation se concentre davantage sur l'animation de la communauté scientifique en organisant le grand congrès annuel de la biologie de synthèse internationale²⁴⁴ et en hébergeant le réseau numérique *OpenWetWare*²⁴⁵ créé par les doctorants de Tom Knight en 2007. S'il est vrai qu'en parallèle, Drew Endy gagne en crédibilité dans le secteur académique²⁴⁶, ses interventions sont loin de se restreindre aux espaces scientifiques traditionnels. A partir de 2005, Endy et la biologie synthétique sont le sujet de plusieurs articles de revues généralistes (*Wired*^{247,248}, *The Economist*²⁴⁹ ou encore dans

²⁴² Entre 2006 et 2009, six nouveaux standards sont développés par Silver (2006), Anderson (2007), Lim (2007), Knight (2008) et Che (2009) :

²⁴³ Ces standards donnent lieu à plusieurs articles peu relayés ou bien à des documents à la valeur scientifique moindre comme des documents de travail accessible en ligne.

²⁴⁴ Après avoir organisée les deux premières conférences sur le territoire américain au MIT en 2004 (SB1.0) et à Berkeley en 2005, la troisième édition qui se tient à l'ETH de Zurich (2007) marque le début de l'internationalisation de la biologie synthétique.

²⁴⁵ Construit sur l'architecture de Wikipédia, l'*OpenWetWare* est une plate-forme numérique de mise en commun de protocoles, partage de conseils en tout genre à destination des bio-ingénieurs. http://www.openwetware.org/wiki/Main_Page

²⁴⁶ En 2004-05, il devient assistant professeur au MIT et multiplie la participation dans des comités et commissions scientifiques et des fondations privées (au sein de la fondation Bill et Melinda Gates notamment). En 2006 il devient membre de groupe de planification « Génétique et Biologie des Systèmes » du National Institute of General Medical Sciences Genetics & Systems Biology, membre fondateur du comité éditorial de la revue PLoS ONE, reviewer pour le programme CAREER de la NSF, conseiller pour la Fondation Alfred P Sloan et Bill et Melinda Gates et membre de la *National Science Advisory Board for Biosecurity* (NSABB) en matière de biologie synthétique.

²⁴⁷ Fondée au début des années 90, *Wired* est une revue spécialisée dans l'information sur les nouvelles technologies numériques. Comme le souligne l'universitaire Fred Turner dans son ouvrage « Aux sources du numérique » *Wired* devient rapidement une tribune en faveur d'un « optimisme techno-libertarien », p236. Sur la notion d'évangélisme technologique, nous renvoyons également à la thèse de Rémi Durand, Durand, R. (2016). De la contre-culture à l'«évangélisme technologique»: les développeurs et la révolution du smartphone (Doctoral dissertation, Paris, EHESS).

une version plus critique, *The New Atlantis*²⁵⁰). L'évangélisme technologique de la biologie synthétique est une vague qui s'insère jusque dans les espaces réservés aux hackers²⁵¹. De même, lorsqu'il s'agit de faire la promotion du domaine dans de prestigieuses revues scientifiques, le format est profondément atypique et volontairement accessible au lecteur non-spécialiste. Ainsi en 2005, la revue *Nature* accepte de publier une bande dessinée où le bio-ingénieur se met en scène pour expliquer les principes de la biologie synthétique²⁵².

En résumé, entre 2006 et 2009, les partisans des *biobrick*TM déploient un réseau d'organisations autour des *biobrick*TM qui stabilise une entité floue ontologiquement. La question de ce qu'est une *biobrick*TM est éminemment problématique et conduira à de vives tensions entre anthropologues et bio-ingénieurs au sein du centre. L'existence des *biobrick*TM tient alors moins au fait qu'elles sont utilisées que du fait qu'elles structurent un certain nombre d'organisations *ad-hoc* (iGEM, BBF, OpenWetWare) qui se complètent. Dans ce réseau d'organisations, le SynBERC n'est que l'un des espaces où les partisans des *biobrick*TM tentent de concrétiser leur utopie. La simplicité des *biobrick*TM alliée à la large couverture médiatique attise un enthousiasme technologique qui détrône la portée prévisible des promesses habituelles des biotechnologies. Certes il s'agit de pouvoir développer des applications mais celles-ci doivent être secondaires et s'effacer derrière le « fun » et l'élan créatif des praticiens.

b La biologie synthétique comme nouvelle discipline scientifique inspirée de l'ingénierie électronique

Le second groupe est constitué de scientifiques adhérant à la vision technicienne du groupe *biobrick*TM mais qui cherchent à tisser des liens plus spécifiques entre l'ingénierie et la biologie à partir de l'électronique. De plus, sans pour autant se prononcer contre la vision *open source*, ils se montrent sceptiques sur la stabilisation

²⁴⁸ Morton, O. (2005). *Life, reinvented*. *Wired Mag*, 13.

²⁴⁹ "Life 2.0", 31 août 2006, <http://www.economist.com/node/7854314>

²⁵⁰ Tucker, J. B., & Zilinskas, R. A. (2006). The promise and perils of synthetic biology. *The New Atlantis*, (12), 25-45.

²⁵¹ En 2007, à l'occasion du 24^{ème} congrès du groupe de hackers européens Chaos Computer Club, il intervient pour donner une conférence au titre évocateur « Programming DNA, A 2-bit language for engineering biology »

²⁵² Endy, D., Deese, I., & Wadey, C. (2005). Adventures in synthetic biology. *Nature*, 438(7067), 449-53.

d'un standard matériel comme la biobrick™. Ils investissent la biologie synthétique en tant que nouveau domaine scientifique de façon traditionnelle et participent activement aux conférences internationales organisées par la BBF et au concours iGEM dans la mesure où ces événements sont des espaces de sociabilité pour une communauté de professionnels, savants et industriels. Enfin, la plupart de ces membres se caractérise par un fort engagement avec le secteur des entreprises de biotechnologie que l'on peut observer à travers la possession de brevets et la création de start-up²⁵³.

Ce groupe- les partisans d'une biologie synthétique académique- est composé de Wendell Lim, Chris Voigt, jeune assistant professeur formé à la chimie pharmaceutique et ancien post-doctorant d'Adam Arkin, et Howard Salis (post-doc de Voigt). Bien que restreint, ce groupe défend des pratiques et des approches qui seront amenées par la suite à prendre de l'ampleur au sein de SynBERC, notamment avec l'arrivée de nouveaux PI comme Ron Weiss²⁵⁴. Voigt et Weiss se montrent particulièrement actifs dans l'animation de la communauté scientifique de la biologie synthétique. Pour cela ils empruntent les canaux traditionnels de l'établissement d'une discipline scientifique (établissement de revue scientifique, organisation de conférences internationales)²⁵⁵. Tout comme le groupe des biobrick™, ils cherchent à construire des *devices* à partir d'unités élémentaires, les *parts*, sur l'exact modèle de l'électronique. Ces *parts* doivent être interchangeables et caractérisées (on doit connaître leur comportement dans des contextes bien précis) mais pas nécessairement standardisées au sens des biobrick™. Si le groupe des biobrick™ cherche à stabiliser un standard matériel qui serait la base d'une économie morale *open source* (la biobrick™), les membres d'une biologie synthétique académique cherchent à établir des équivalences fonctionnelles. Leurs travaux portent davantage sur la

²⁵³ Nous invitons là encore le lecteur à se reporter à nos travaux précédents où ces indicateurs sont plus finement détaillés (Raimbault, Cointet, Joly ; 2016)

²⁵⁴ Ron Weiss est membre du scientific advisory board du SynBERC et est un ancien doctorant de Tom Knight qui a fait une entrée remarquée dans la communauté de biologie synthétique avec la parution d'un article programmatique très cité Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D. K., & Weiss, R. (2006). Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Molecular systems biology*, 2(1). Pour une analyse détaillée voir nos travaux précédents sur la cartographie de l'émergence de la biologie synthétique (Raimbault, Cointet, Joly, 2016).

²⁵⁵ En 2006, les deux hommes éditent la première revue académique dédiée au domaine « *Systems and Synthetic* ». En 2006 et 2008, Voigt co-organise les conférences internationales SB2.0 et SB4.0.

standardisation entendue comme la prédiction et le contrôle²⁵⁶ du comportement d'un *circuit* génétique que sur les méthodes d'assemblage. La question pratique de l'assemblage est considérée comme un problème accessoire à externaliser auprès de la jeune industrie de synthèse de gènes²⁵⁷²⁵⁸. Leurs travaux possèdent deux versants : d'un côté ils cherchent à construire des « familles » de *devices*²⁵⁹, c'est-à-dire des circuits pouvant être associés les uns les autres physiquement et fonctionnellement. D'autre part ils développent des outils de modélisation prédictifs anticipant le comportement de ces circuits et qui supposent l'utilisation de répertoires (*libraries*), des collections de *parts* très différentes commandées auprès de l'industrie de gène de synthèse²⁶⁰.

c Renouveler l'ingénierie métabolique par la biologie synthétique

Bien que revendiquant une participation active à la biologie synthétique, les membres du dernier groupe-les ingénieurs du métabolisme- conservent un ancrage scientifique et institutionnel dans la discipline bien établie qu'est l'ingénierie métabolique. Ce groupe gravite autour de Jay Keasling et l'on retrouve John Dueber, un de ses post-doctorants, ainsi que ses anciennes étudiantes Kristala Prather (assistante professeur au MIT au département d'ingénierie chimique), Christina Smolke (assistante professeur à Caltech en ingénierie chimique) ou encore et Christopher Anderson, jeune assistant professeur au département de bio-ingénierie à Berkeley. Leur objectif est de construire une continuité entre les pratiques et concepts de l'ingénierie métabolique et le nouveau domaine de la biologie synthétique:

²⁵⁶ Sur la place du contrôle comme norme centrale dans l'économie morale de la biologie synthétique voir Bensaude-Vincent (2016).

²⁵⁷ "DNA synthesis and cloning technology have far outstripped our design capacity. Chemical synthesis can now routinely build 50 kilobases of contiguous DNA at a reasonable cost." Voigt, C. A. (2006). Genetic parts to program bacteria. *Current opinion in biotechnology*, 17(5), 548-557.

²⁵⁸ Dans notre dernier cas nous verrons pourtant que cette dernière est un élément clé de leur stratégie.

²⁵⁹ "A device family is a set of devices that are designed for use in combination with one another. Use-in-combination requires that devices are physically and functionally compatible. Physical compatibility requires that the material encoding and instantiating the devices can be connected. Functional compatibility requires that the signal carrier(s) between devices is independent of the internal workings of each device, and that the signal levels and timing between devices are matched." Rapport SynBERC année 2, page 50.

²⁶⁰ Entre 2006 et 2009, Voigt et Salis développent ainsi le *Ribosome Binding Site (RBS) calculator*, un logiciel utilisé pour mesurer la « force » d'un promoteur en fonction de la séquence d'ADN de ce promoteur et de sa place dans le circuit (Partie 3, chapitre 2). Nous verrons comment ces outils sont très proches de développés dans le cadre de méthodes de conceptions semi-rationnel utilisée par les chimistes et l'industrie pharmaceutique depuis des décennies.

«C'était une communauté [la communauté de biologie synthétique] différente de celle qui a été impliquée dans l'ingénierie métabolique. Le langage était différent mais les concepts étaient similaires. Dans le langage de la biologie synthétique, les gens parlaient de la charge d'un circuit génétique dans une cellule, ce qui signifie essentiellement quelle est la réponse de la cellule ? [...]. L'analogie que je peux faire est celle d'une personne qui marche dans la rue. Je n'aurais pas le même comportement si je porte un sac de 50 kilos ou si je ne porte rien. [...]. Les biologistes de synthèse utilisent le langage de la charge qui vient de l'informatique alors que pour l'ingénierie métabolique qui traite de ces problèmes depuis des décennies, on parle de fardeau métabolique. Même chose, conceptuellement mais différentes façons de décrire la même chose. »

Entretien avec Kristala Prather, décembre 2015

Comme l'indique la citation ci-dessus, la continuité que cherche à construire les ingénieurs métabolistes est sémantique. Ces derniers s'approprient le langage et les métaphores de l'approche biobrick™ pour désigner des pratiques, concepts et même objets qui divergent en partie. S'ils partagent avec les deux groupes précédents une vision modulaire du vivant, la discrétisation est d'abord chimique avant d'être matérielle ou fonctionnelle. L'objet central reste la voie métabolique qui est « encodée » dans des fragments d'ADN. La modularité (les *parts*) concerne des séquences protéiques (et non des fonctions ou des biobrick™) dont il est possible d'interchanger les fonctions catalytiques, mécaniques ou de contrôle d'un microorganisme à un autre²⁶¹. A titre d'exemple, et sachant que nous aurons l'occasion de revenir sur ces nuances parfois déroutantes pour le néophyte, Dueber, Keasling et Prather travaillent à mettre au point des protéines échafauds (« *scaffold* ») permettant de lier spatialement les fragments d'ADN codant pour une même voie métabolique en vue d'augmenter la productivité de la voie en question. L'originalité de ces travaux, qui sont fortement mis en valeur dans les rapports annuels pour la NSF, réside dans le fait que ces protéines augmentent la productivité de deux voies métaboliques distinctes (mévalonate et acide glucarique) ce qui amènent les auteurs à argumenter pour la généricité de ces outils dans l'élaboration d'une voie métabolique.

²⁶¹ "Synthetic biologists have taken advantage of this modularity to build genetic circuits with targeted behaviors such as 'the repressilator' and toggle switch. Similarly, modularity in many protein designs has recently been used to forward engineer biological systems with desired behaviors. Engineered metabolic pathways are one type of biological system where introduction of flux control through protein-design can produce quantifiable improvements in product titers." Dueber, J. E., Wu, G. C., Malmirchegini, G. R., Moon, T. S., Petzold, C. J., Ullal, A. V., ... & Keasling, J. D. (2009). Synthetic protein scaffolds provide modular control over metabolic flux. *Nature biotechnology*, 27(8), 753-759.

Les ingénieurs métaboliques partagent avec le groupe disciplinaire une fascination pour le contrôle et pour la conception *a priori* de voies métaboliques à l'aide d'outils de modélisation. Au début des années 2000, Prather développe un algorithme de construction de voies métaboliques qui s'appuie sur les bases de données génomiques²⁶² pour, à partir du composé chimique que l'on souhaite synthétiser et du type d'organisme producteur, identifier de nouvelles voies métaboliques²⁶³. Nous verrons dans la troisième partie de cette thèse que les ingénieurs du métabolisme continuent d'occuper les espaces de l'ingénierie métabolique (conférences, revues) tout en proposant certaines articulations entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique. Comme nous le rappelle Prather, l'artémisinine, en tant que produit industriel, joue un rôle central dans cette articulation²⁶⁴ et la crédibilité du domaine:

« Jay [Keasling] n'a pas écarté l'ingénierie métabolique. Il est considéré comme un porte-drapeau de la biologie synthétique. Ses travaux sur l'artémisinine sont souvent décrits comme une grande contribution à la biologie synthétique, bien que de nombreuses personnes affirment qu'il s'agisse plus d'un travail d'ingénierie métabolique. Mais dans mon esprit, c'est un changement significatif. [...] L'allégeance de Jay à la communauté de la biologie synthétique a donné un produit de la biologie synthétique. »

Entretien avec Kristala Prather, Décembre 2015

Retenons ici simplement le fait que l'allégeance de Keasling à la biologie synthétique est partielle, notamment en ce qui concerne les biobrick™. De plus, non content de ne pas en faire le cœur de leur projet scientifique, les ingénieurs métaboliques se montrent très distants avec la vision *open source*. En effet, compte-tenu de l'engagement des ingénieurs métaboliques envers l'industrie, le brevet est devenu un outil d'appropriation et de régulation des savoirs parfaitement intégré qu'il s'agit de conserver.

²⁶² Principalement la base de données KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*).

²⁶³ Cette méthode, appelée rétro-synthèse dans le sens où l'on part du composé final pour « remonter le chemin métabolique ». Comme nous le verrons par la suite, les principaux enjeux sont la hiérarchisation des chemins les plus prometteurs et, dans le cas où aucune enzyme n'est répertoriée pour catalyser une réaction de la voie, proposer des enzymes existantes dont l'activité catalytique est proche.

²⁶⁴ Pour une objectivation de cette articulation d'un point de vue scientométrique nous invitons le lecteur à se reporter à la partie 3 de cette thèse.

Tableau 4: Récapitulatif des groupes au sein du SynBERC

	<i>Partisans des biobrick™</i>	<i>Ingénieurs des circuits génétiques</i>	<i>Les ingénieurs du métabolisme</i>
Biologie synthétique comme...	Utopie	Nouvelle Discipline	Technologies renouvelant des pratiques existantes
Bio-objets	La biobrick™	Le circuit génétique	La voie métabolique
Rapport à l'ingénierie	Généraliste	Spécifique (ingénierie électronique)	Spécifique (ingénierie chimique)
Membres	Endy, Arkin, Silver,	Voigt, Weiss	Prather, Keasling, Anderson

3) Les premières épreuves des biobrick™

Ce paragraphe décrit la manière dont les pionniers des biobrick™, en particulier Drew Endy, infléchissent l'utopie biobrick™ afin de répondre aux différentes critiques qui sont adressées à la biologie synthétique dans les premières années du SynBERC. L'originalité de ces premières épreuves est qu'elles sont rarement adressées dans l'espace académique à proprement parler et qu'elles sont en partie anticipées. Drew Endy est ici au premier plan avec une stratégie consistant à faire de l'un des principes même de l'utopie technicienne- l'ouverture- un levier pour traverser les épreuves des biobrick™. Aussi, face à ces dernières, il ne s'agit pas de maintenir confiné un domaine émergent balbutiant où seuls les biologistes pourraient s'accorder sur les épreuves légitimes mais d'ouvrir la définition même de ce que doit être la biologie synthétique à des acteurs différents dans des espaces très hétérogènes. Ces épreuves ont été beaucoup étudiées par la littérature secondaire et nous reprenons ici à notre compte plus particulièrement l'analyse de Sara Angeli-Aguiton qui voit dans la gestion des épreuves de Drew Endy hors des espaces académiques traditionnels une manière originale de légitimer et de stabiliser l'utopie technicienne en anticipant en amont la contestation.

Nous revenons sur trois épreuves de l'utopie biobrick™ depuis le SynBERC nous permettant d'illustrer la diversité des espaces du travail d'Endy ainsi que la manière dont l'ouverture est peu à peu redéfinie par le bio-ingénieur de façon à préserver l'ambition technicienne des biobrick™. Dans la lignée de la présentation de ce motif et malgré le fait que Drew Endy est sans nul doute l'acteur principal de la gestion de ces épreuves, le rapide tableau que nous dressons de ces épreuves tentera le plus

possible de rendre visible les positions des autres scientifiques du SynBERC, notamment Jay Keasling.

a L'ouverture à la contestation : le cas d'ETC Group

La création de SynBERC rend visible la biologie synthétique auprès de certaines organisations militantes. Si le domaine émergent avait déjà été identifié par l'association canadienne d'*Erosion, Technology, Concentration Group* (ETC Group ou ETC) dès 2004, le financement de la NSF marque la naissance d'une première critique spécifiquement articulée autour des promesses de l'utopie biobrick™. Le groupe s'invite à la seconde conférence internationale organisée par la BBF à l'université de Berkeley en 2006. Bien qu'inscrit sur les listes, Jim Thomas, président d'ETC se voit refuser l'entrée suite à quoi l'association publie une lettre ouverte signée par 35 autres associations. Peu de temps après, l'association publie un premier rapport où la biologie synthétique est présentée comme « l'ingénierie génétique extrême »²⁶⁵. Si l'utopie biobrick™ n'est pas la seule approche mentionnée²⁶⁶ elle est cependant celle qui apparaît à la fois comme la plus radicale et la plus immature. Suite à l'intervention de Jim Thomas à la conférence et à ce rapport, Endy décide de leur réserver une session au sein de la 3^{ème} conférence internationale de Zurich l'année qui suit (Angeli-Aguiton 2014). Il faut cependant nuancer l'amplitude de l'ouverture qui est l'objet d'un calcul stratégique visant à ne pas rendre la critique incontrôlable et se positionner comme le porte-parole légitime de la biologie synthétique. Conscient des conséquences potentiellement désastreuses pour les biobrick™ en cas de critiques ouvertes dans les médias, Endy accepte de mettre en scène ses différends sur la biologie synthétique avec Jim Thomas lors d'un débat retransmis sur le web^{267,268}. Si Jim Thomas critique de façon très large la biologie synthétique, ce débat est l'occasion pour Drew Endy de pouvoir présenter les principes cœur de l'utopie ainsi que les réponses techniques que celle-ci permet, notamment en matière de confinement et de biosécurité. L'exercice ne profite cependant pas à Jay Keasling puisque Jim Thomas profite de l'espace médiatique pour ouvrir une critique plus située de la biologie

²⁶⁵ "Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology", Janvier 2007.

²⁶⁶ Voir la partie 3 de ce travail.

²⁶⁷ « Pour Endy, empêcher les critiques d'accéder aux conférences scientifiques, c'est prendre le risque qu'elles s'expriment dans les médias et qu'elles deviennent ainsi visibles dans l'espace public. » (Angeli-Aguiton, 2014 : p122)

²⁶⁸ <http://longnow.org/seminars/02008/nov/17/synthetic-biology-debate/>

synthétique qui prend appui sur le projet d'artémisinine semi-synthétique²⁶⁹. En accusant le projet développé par le directeur du SynBERC de menacer l'avenir de la petite paysannerie sud-est asiatique spécialisée dans la culture de la plante, Jim Thomas remet en cause l'argumentaire techno-philanthropique de Keasling fondé sur licence sans redevance pour le marché de la malaria. Aussi, en invitant certains contestataires à exprimer leurs critiques au sein de la conférence internationale, Endy parvient à contenir en partie leur diffusion tout en se positionnant comme l'interlocuteur privilégié de la biologie synthétique. Cette articulation est permise par le principe d'ouverture de l'utopie biobrick™ qui fait de la biologie un système technicien mais théoriquement ouvert à tous, y compris aux critiques.

b L'open source à l'épreuve des industriels

Dès 2007, la NSF se montre plus pressante quant à la constitution d'un consortium industriel pour le SynBERC et demande aux PI de clarifier leur position sur l'open source. Keasling recrute alors Leonard Katz, un ancien biologiste moléculaire ayant travaillé pendant plus de 20 ans dans l'industrie. Ce dernier fait jouer ses relations pour composer un consortium de familiers²⁷⁰ auquel s'ajoutent les entreprises fondées par certains PI du SynBERC comme Amyris (Keasling). Les membres du consortium sont cependant bien loin de l'utopie *open source* des biobrick™ et la question de l'appropriation des éventuelles innovations se pose rapidement. Dans quelles mesures dès lors est-il possible de défendre une biologie « ouverte » dont les principes se revendiquent de l'open source informatique face aux demandes directes des financeurs et aux pratiques d'une partie des membres du SynBERC qui sont ouvertement des scientifiques entrepreneurs (partie 3, chapitre 1) ? Plus profondément, comment faire que l'industrie soit un espace parmi d'autres où pourra se déployer l'utopie biobrick™ ?

La tension entre les régimes de propriétés intellectuelles, sujet qui prend de plus en plus d'importance au cours des années 2000 (Campos 2012) est finalement résolue par la production d'un texte juridique *le BioBrick™ Public Agreement*. Ainsi, comme le note Sara Angeli-Aguiton « *l'Agreement autorise le brevetage des briques biologiques autant qu'il permet de leur accorder un statut open-source. Les*

²⁶⁹ Sur cette controverse, nous renvoyons aux travaux de la sociologue Claire Marris (2013).

²⁷⁰ « I was hired as research director but also the industry leader. Jay wanted an industry person so I say well I know 50 people in different industry so we want bring them in SynBERC consortium Entretien Leonard Katz

promoteur.rice.s du modèle ouvert parviennent ainsi à mettre en place ce qu'ils.elles nomment une « écologie diversifiée » des formes de propriétés. » (p.88). Ce statut légal n'aurait pu voir le jour sans le travail de Drew Endy et de la BioBricks Foundation (BBF) qui devient l'organisation garante du respect du statut ainsi que des potentielles fraudes (Campos 2012).

Du point des pratiques, la création du statut juridique des biobrick™ s'accompagne d'une tentative de professionnalisation de ces dernières dont la production n'est plus uniquement associée aux projets de jeunes étudiants du concours iGEM. Deux stratégies sont alors menées par les membres de l'approche biobrick™. D'un côté, Endy et Arkin arrivent à convaincre les dirigeants du programme ERC de participer au financement de l'*International Open Facility Advancing Biotechnology* (BIOFAB), un centre basé initialement aux côtés du SynBERC à Emeryville (Californie) employant des chercheurs professionnels pour une production de biobrick™ fiables pour les laboratoires académiques et industriels²⁷¹. D'un autre côté, en 2008 Tom Knight s'associe à quatre anciens étudiants de l'époque du MIT (Reshma Shetty, Jason Kelly, Barry Canon et Austin Che) pour fonder Ginkgo Bioworks. La start-up, qui reprend ouvertement le slogan du groupe de biologie synthétique et se donne pour mission de « rendre la biologie plus facile à ingénieriser. » en développant des kits commerciaux sur la base des biobrick™ depuis Boston. La création d'une entreprise permet également à des étudiants convertis à l'utopie biobrick™ sans poste fixe ni perspective académique évidente de pouvoir continuer à participer à l'élaboration du domaine et aux réunions de SynBERC.

c L'ouverture ontologique des biobrick™ en question

Enfin, la dernière épreuve est aussi certainement la plus fameuse pour les sciences sociales en tant qu'elle a déjà donné lieu à la publication d'un ouvrage²⁷² et de plusieurs commentaires²⁷³. L'épreuve en question est celle de l'ontologie des biobrick™ face au programme scientifique des anthropologues de l'axe *Human Practices* du SynBERC. L'entreprise d'élaboration d'un standard biologique se heurte

²⁷¹ http://library.wur.nl/WebQuery/file/cogem/cogem_t4c79cf7e_001.pdf

²⁷² (Rabinow et Bennett 2012)

²⁷³ Pour ne citer que deux références qui abordent directement cet épisode voir (Balmer et al. 2015; Angeli Aguiton 2014)

au projet des anthropologues qui cherchent constamment à interroger le processus visant à faire des biobrick™ une « boîte noire ». L'enquête conceptuelle menée par Paul Rabinow et son équipe visant à inquiéter l'idée même de standardisation s'oppose au pragmatisme de Drew Endy pour qui le rôle des *Human Practices* ne saurait fragiliser l'ambition technicienne de stabiliser et propager une biobrick™ universelle. Aidés par les critiques de la NSF qui reprochent à l'axe 4 une trop grande concentration à étudier les scientifiques, le bras de fer entre le programme scientifique des anthropologues et l'utopie biobrick™ tourne à l'avantage de ces derniers. L'équipe de Rabinow réoriente alors les travaux de l'axe vers les risques et la biosécurité²⁷⁴ comme l'encourage alors la NSF.

Au moment où éclatent les tensions avec l'axe 4 qui conduiront au départ des anthropologues en 2011, Endy est déjà très au fait des enjeux et de la capacité mobilisatrice des risques de la biologie synthétique pour renforcer la crédibilité des biobrick™ et structurer la communauté scientifique. Mentionnons tout particulièrement la manière dont le bio-ingénieur s'est associé à Craig Venter, le sulfureux scientifique ayant lancé une course au séquençage du génome humain dans les années 90, pour anticiper la régulation du marché des gènes synthétiques. Comme nous l'avons vu, la capacité de produire en grand nombre et à un prix dérisoire de l'ADN synthétique est une condition nécessaire de la propagation des biobrick™. En 2006, une controverse éclate suite à l'enquête d'un journaliste du Guardian montrant le manque de régulation de l'industrie naissante des gènes synthétiques²⁷⁵. L'article et la polémique ouverte au Royaume-Uni résonnent avec force dans des Etats-Unis où la question terrorisme a été transformée depuis les attaques du 11 septembre. Les pouvoirs publics s'emparent de la question et entament l'élaboration d'un cadre réglementaire qui concerne non seulement l'industrie de gène synthétique mais plus largement les technologies et pratiques de recherches qualifiées de duales²⁷⁶. Drew

²⁷⁴ A la question des risques, il faut ajouter celle de la *preparedness* définie comme une « rationalité de sécurité qui vise à organiser des dispositifs en vue d'un événement catastrophique futur. Ces dispositifs ne visent pas à éviter que provienne l'événement désastreux, mais assume qu'il arrivera et organise l'action pour préparer son occurrence. » (Angeli-Aguiton 2014 : p201).

²⁷⁵ James Randerson parvient à se faire livrer des fragments d'AND permettant de reconstituer le virus de la variole RANDERSON, James. Revealed: the lax laws that could allow assembly of deadly virus DNA. Urgent calls for regulation after Guardian buys part of smallpox genome through mail order », The Guardian, 14 Juin 2006.

²⁷⁶ Le qualificatif de duale renvoie au fait qu'une « technologie peut être employée légitimement pour améliorer la condition humaine et mal employée pour du bioterrorisme » (National Research Council, Fink, 2004, p. 1)

Endy s'associe au groupe d'experts du centre privé de recherche de Craig Venter pour écrire un rapport visant à faire des recommandations auprès de la commission dans le but de préserver l'industrie de gène synthétique et par extension les conditions d'expansion de l'utopie biobrick™²⁷⁷. En Octobre 2010, la controverse est clôturée par l'adoption de la *Screening Framework Guidance for Providers of Synthetic Double-Stranded DNA (la Federal Guidance)* qui reconnaît ouvertement la contribution des scientifiques²⁷⁸. Le texte réglementaire déplace les risques depuis la question des technologies vers les comportements des utilisateurs des services et contribue à positionner les partisans de l'approche biobrick™ comme des acteurs légitimes et responsables (Angeli Aguiton 2014).

Dotées d'un cadre légal garantissant le statut *open source* des biobrick™ ainsi que la possibilité de leur production, d'opposants partiellement intégrés et débarrassés des anthropologues gênants, l'utopie technicienne sort renforcée des premières critiques. Élément central du passage de ces épreuves, Drew Endy gagne ses galons de porte-parole légitime du domaine. Insistons bien sur le fait que le travail de Drew Endy n'a été possible que parce qu'à aucun moment il n'est entré en confrontation avec les travaux des autres membres du SynBERC, en particulier Jay Keasling qui poursuit son propre agenda comme nous le verrons un peu plus loin. On peut néanmoins pointer le fait que toutes ces épreuves n'ont que très rarement lieu dans les espaces scientifiques. Au-delà du concours iGEM, l'utilisation des biobrick™ est très restreinte dans l'espace académique malgré les efforts de la jeune génération de doctorants de Endy et Knight qui, forts de leur doctorat, publient plusieurs articles dans des revues scientifiques, parfois très prestigieuses²⁷⁹. Cependant, comme l'écrit

²⁷⁷ GARFINKEL, Michele (dir.) *Synthetic Genomics, Options for Governance*. Rapport du J. Craig Venter Institute. 2007. 66 p. BUGL, Hans et al. DNA synthesis and biological security. *Nature Biotechnology*, 2007, volume 25, n° 627, p. 627-629.

²⁷⁸ Comme l'écrit Sara Angeli-Aguiton, « l'administratrice en charge du texte pour le *Department of Health & Human Services (HHS)* nous dit en entretien s'être beaucoup inspirée des produits du lobbying de la communauté scientifique, « notamment le rapport de Craig Venter [i.e, *Synthetic Genomics : Option for Governance*], qui a été très directement écrit pour faciliter la décision [de l'administration fédérale] » (Angeli-Aguiton 2014 : 393).

²⁷⁹ En 2008, un premier article co-écrit par Endy et Barry Canton est publié dans *Nature Biotechnology*. Les auteurs y présentent la *datasheet*, un formulaire accompagné d'une méthode qui double l'ambition de standardisation des biobrick™ de leur caractérisation. Très pratiquement les auteurs proposent d'associer à chaque biobrick™ une liste de 16 critères allant du « châssis » utilisé à la performance de la biobrick™ en passant par la disponibilité pour les autres biologistes de synthèse Canton, B., Labno, A., & Endy, D. (2008). Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices. *Nature biotechnology*, 26(7), 787.). La même année, Endy et Knight publient avec Reshma Shetty (doctorante de Tom Knight) un article qui cherche à étendre la standardisation aux vecteurs contenant les biobrick™ de façon à faciliter l'utilisation et l'adoption du standard par les biologistes. Shetty, R. P., Endy, D., & Knight, T. F. (2008). Engineering biobrick™

le sociologue Harry Collins dans sa célèbre étude sur les ondes gravitationnelles, « *persuader les autres scientifiques d'essayer de démontrer la fausseté [d'une expérience] est un premier pas utile* » (Collins et Pinch 2001) pour être crédible. Or, rares²⁸⁰ sont les études scientifiques qui prennent la peine de tester frontalement les biobrick™ et le répertoire du MIT ce qui rend encore très fragile l'utopie technicienne.

Les premières années du SynBERC rassemblent un collectif très hétérogène de chercheurs éclaté entre la côte Est et Ouest américaine regroupé sous le parapluie²⁸¹ de la biologie synthétique, une dénomination importée par le *Synthetic Biology Group* du MIT qui a su imposer certains principes de l'utopie biobrick™ dans l'organisation du centre. Ce collectif reste cependant une collection de scientifiques de renoms et de projets très individualisés dont la cohérence est assurée par le terme parapluie qu'est la biologie synthétique. Nous avons différencié cette ambition à partir des critères de standardisation et d'ouverture qui définissent les biobrick™ au moment de la création du centre. D'un côté, on trouve le groupe biobrick™ qui cherche à constituer une communauté de praticiens pour « *rendre la biologie plus facile à ingénieriser* ». La stratégie adoptée est celle de la création d'un ensemble d'organisations *ad-hoc* dédiées à la stabilisation pratique et juridique d'un standard biologique, la biobrick™. Les préoccupations se portent sur l'assemblage des fragments d'ADN qui détermine les conditions de l'assemblage d'une communauté de praticiens jeunes et ouverts aux non-biologistes. De l'autre côté, les scientifiques pour qui la biologie synthétique est d'abord une discipline académique qui doit s'établir comme telle (revue, conférence) et gagner en crédibilité. Derrière cette ambition partagée on distingue trois sous-groupes : un premier très impliqué dans le développement de la biologie synthétique comme utopie, un second consacré à la biologie synthétique comme *nouveau* domaine

vectors from biobrick™ parts. *Journal of biological engineering*, 2(1), 5. Si ces articles sont cités, on trouve peu d'articles critiques qui viendraient éprouver la stabilité des biobrick™.

²⁸⁰ On relèvera tout de même un article publié par Jean Peccoud où l'on apprend que Randy Rettberg et Tom Knight fournissent à l'équipe de l'université du Colorado une collection de clone et une version textuelle de la base de données du Registry du concours iGEM afin que les biobrick™ qui constituent ce dernier soient testées. Les résultats de l'étude sont très critiques et montrent les faiblesses des biobrick™, sur lesquelles nous reviendrons par la suite. Comme l'indique Anthony Stavrianakis et Gaymon Bennett, tous deux membres de l'axe *Human practices* avant le départ de Rabinow, loin d'être une entreprise fatale pour l'utopie biobrick™, cette étude a valeur de test qui participe à la crédibilisation des biobrick™ (Stavrianakis et Bennett 2014).

²⁸¹ Le terme parapluie renvoie ici à l'usage d'Arie Rip pour qui un terme parapluie désigne ouvrant ainsi un espace permettant de mobiliser des ressources mais aussi de relier des contenus scientifiques et des

et enfin un dernier dont les membres viennent d'un domaine déjà établi (l'ingénierie métabolique) apportant le capital scientifique, notamment sous la forme de réalisations techniques débouchant sur la production d'un produit (l'artémisinine). Ces trois sous-groupes s'appuient sur les organisations créées par le groupe des *biobrick*TM pour organiser les conférences internationales ainsi que sur les espaces déjà existants dans l'ingénierie métabolique pour assembler une communauté de professionnels de la science. La principale préoccupation épistémique est celle de la conception *a priori* des constructions génétiques (voies métaboliques, des portes logiques génétiques) et de leur contrôle. L'assemblage d'ADN est une question secondaire qui est évacué auprès de la niche d'industrie de services technoscientifiques encore balbutiante qu'est l'industrie de gènes de synthèse.

La description des étapes de la création du SynBERC et des activités des toutes premières années du centre témoigne de la stabilisation de la biologie synthétique autour de l'utopie *biobrick*TM. Insistons pour conclure sur la rupture opérée par le SynBERC vis-à-vis du dispositif ERC. De par l'éclatement institutionnel et géographique du centre, la faible implication de l'industrie et la substitution d'objectifs de création de communautés aux objectifs de production, le SynBERC se construit comme un ERC singulier. On peut donc considérer que là encore, le *Synthetic Biology Group* « hacke » le programme ERC. Bien qu'absents des postes à responsabilité (hormis Drew Endy qui dirige l'un des quatre axes), Randy Rettberg et Tom Knight réussissent à s'insérer dans l'administration du centre au titre de *Non-faculty investigator*. De même, le concours iGEM est intégré au programme pédagogique du centre²⁸² au point d'en assurer l'unité. Le travail mené par le *Synthetic Biology Group* et Drew Endy bénéficie donc de conditions institutionnelles propices et repose sur l'implication de scientifiques chevronnés qui prennent en charge la gestion du centre et surtout la crédibilité académique qui fait défaut aux partisans des *biobrick*TM.

promesses d'applications (Rip, 2013). Il renvoie aussi à l'usage des acteurs eux-mêmes, notamment Prather qui parle de la biologie synthétique comme d'un parapluie.

²⁸² Rappelons ici que la mise en place d'un programme de formation est une condition nécessaire au financement d'un ERC.

Conclusion du motif 2

Dans ce second motif, la bio-ingénierie se construit comme une utopie portée par un petit groupe d'ingénieurs qui vise à transformer la biologie en système technicien. Cette utopie se fonde sur une analogie avec le monde de l'*open source* informatique tant dans les réalisations techniques, l'épistémologie, l'organisation du travail, la sociabilité et la régulation des échanges. A la différence d'une partie de la littérature spécialisée sur le domaine, nous avons choisi de raconter cette histoire dans le prolongement d'organisations et de programmes existants (MIT, programme ERC). Ceci nous a permis de pouvoir croiser le travail original et décisif de certains acteurs (Endy, Rettberg, Knight) dans la mise en pratique de l'utopie *biobrick™* et les conditions plus structurelles ayant permis à cette utopie de pouvoir s'établir autour de la biologie synthétique. Dans un premier temps, nous avons alors insisté sur le fait que la création d'un nouveau département d'ingénierie biologique au MIT crée un espace institutionnel favorable au développement de l'utopie *biobrick™*. Dans un second temps, nous sommes revenus sur les étapes de stabilisation de l'approche *biobrick™* dans le domaine académique qui bénéficie de la création d'un nouvel ERC et de l'implication d'acteurs clés comme Jay Keasling. Selon nous, l'articulation entre la formation d'un projet radical à la bio-ingénierie et les institutions existantes peut être qualifiée de *hacking*, un terme qui renvoie autant aux discours des acteurs (« *political hack* »). Le contenu et à la forme de l'utopie *biobrick™* prennent pour référence les pratiques et la figure des *hackers* ainsi qu'à une certaine relation avec les institutions en place où il s'agit de déborder ces institutions en prenant appui sur celles-ci.

Tableau 5: Tableau récapitulatif des motifs 1 et 2

	1-Faire entrer la biologie moléculaire en production : Le BPEC entre 1985 et 1998)	2-Hacker la bio-ingénierie : l'approche biobrick™ entre 2000 et 2010
Bio-ingénierie comme...	Programme Fédéral	Utopie
Système expérimental	Biologie moléculaire/ génie biochimique. Pilote_Fermenteurs/ADN recombinant	Très hétérogène. Techniques d'assemblages (biologie moléculaire) Logiciel de conception (RBS Calculator).
Organisations/institutions	MIT, Programme ERC	Nouvelles organisations <i>ad-hoc</i> (BioBricks Foundation, concours iGEM, Openwetware) MIT, Berkeley, Harvard, UCSF, Prairie View Programme ERC
Marchés/l'industrie	Médicaux innovants (protéines thérapeutiques) Pharma (Merck)/Biotech (Biogen)	Industrie de gènes de synthèse Start-up (Amyris, Codon Devices)
Figures du scientifique	Chercheur académique/Ingénieur des bioprocédés	Chercheur entrepreneur/ Biohacker

Du point de vue épistémique, l'approche biobrick™ réifie le dogme central de la biologie moléculaire (ADN>ARN>protéine) à partir duquel ils construisent une vision simpliste et modulaire de la biologie où il s'agit d'assembler des *parts* à la manière d'un jeu de Léo® pour construire un ensemble d'appareils (*devices*) dont l'exemple le plus commun est le circuit électronique. A ce stade de l'écriture, nous indiquons simplement en quoi le SynBERC forme un creuset de pratiques et de savoirs organisés autour des critères des biobrick™ : standardisation et ouverture des fragments d'ADN. Ces deux critères dessinent une ligne de tensions non seulement entre des pratiques et conceptualisations scientifiques distinctes mais également entre des façons de construire la communauté de la biologie synthétique entendue comme la « vraie » bio-ingénierie : d'un côté les partisans des biobrick™ pour qui la stabilisation d'un standard matériel est une condition essentielle pour le développement d'une biologie ouverte à tous. De l'autre, deux sous-groupes de scientifiques concentrés sur la construction d'une nouvelle discipline scientifique qui pour cela s'appuient sur les organisations et espaces dédiés aux biobrick™.

La distribution géographique et la dynamique d'expansion du domaine sont homologues aux enjeux épistémiques et reposent sur la connectivité. Certes, on retrouve le MIT en tant que lieu essentiel où se rencontrent les acteurs (Endy, Church, Knight, Rettberg), et quelques organisations phares (iGEM). Cependant et contrairement aux précédents ERC, le rapport géographique est distribué et non centralisé autour d'un laboratoire ou d'une institution. Le SynBERC rassemble quatre grandes universités américaines, ne possède pas de locaux en propre et se caractérise davantage comme une coquille vide tournée vers la formation d'un collectif et d'un domaine scientifique. On retrouve ici le désir de rupture de l'avant-garde qui établit un ERC pour la réalisation d'une utopie (« faire de la biologie une technologie ») contre les prérogatives de la NSF pour qui le centre doit avant tout favoriser le transfert de technologie. De même, et cela dans un premier temps, la stratégie d'expansion du domaine repose davantage sur l'essaimage de jeunes praticiens (à travers iGEM) que sur le développement de programmes académiques.

Si l'industrie est l'objet d'assez peu d'intérêt, il nous semble cependant important d'insister sur le fait que l'utopie biobrick™ ne s'y oppose pas, bien au contraire. La réalisation de l'utopie biobrick™ suppose une industrie performante de gène de synthèse qui, au milieu des années 2000, est encore une niche à laquelle participe un certain nombre des membres du SynBERC (*Codon Devices*). De plus, elle suppose également une division du travail tayloriste à travers la mise en application des principes fondamentaux décrits par Drew Endy (*Decoupling, Modularity, Abstraction*). Enfin, une partie des membres du SynBERC est très fortement engagée auprès de l'industrie à travers la création de start-up et le dépôt de brevets. Sans trop anticiper notre troisième partie, nous insistons sur le fait que la vision biobrick™ possède une valence industrielle fondamentale dans l'articulation entre régime de savoirs.

La stabilisation de l'approche biobrick™ reste cependant très fragile. A partir de 2008, elle subit une succession d'épreuves et de controverses qui va considérablement transformer les ambitions initiales en premier lieu la question de l'open source qui sera progressivement marginalisée (Partie 3). Par ailleurs, ces mises à l'épreuve et contestations s'accompagnent d'un phénomène de circulation de la biologie synthétique à l'échelle internationale, fortement impulsé par les organisations séminales de l'approche biobrick™ en particulier le concours iGEM (Calvert 2012).

Motif 3 : Discipliner la biologie synthétique au MIT

« *Spectral Split* »

Pantha Du Prince & The Bell Laboratory

Le vendredi 12 février 2016, assis à l'Area Four café, logé entre Massachusset Avenue et le centre de biologie synthétique du MIT (SBC), j'attends la première réunion d'équipe du groupe de Ron Weiss à laquelle j'ai été accepté et où je serai présenté pour la première fois dans quelques dizaines de minutes. A ma gauche, deux hommes discutent de la mise en place d'un business model d'une entreprise de biotech, pendant qu'à ma droite, un trentenaire est plongé dans la lecture d'un article de la revue Cell.

Le SBC occupe les 2^{ème} et 3^{ème} étages d'un des trois bâtiments encadrant le Technology Square au cœur des centres de recherche de biotechnologie de la ville de Cambridge. A mon arrivée, je retrouve Brian, le post-doctorant chargé par Ron Weiss (directeur du centre) de gérer mon intégration dans le groupe. Nous nous dirigeons vers la salle de conférence où un candidat pour un post-doctorat attend au pupitre, présentation power-point prête à être lancée. Tour à tour, les membres de l'équipe s'installent après s'être servis au buffet mis à disposition dans l'attente de l'arrivée de Ron Weiss qui marque le début de la réunion. Je suis alors introduit par Brian en tant qu'"embedded social scientist". Je me lève pour me présenter rapidement. Les regards sont assez fuyants et je trouve assez peu d'échos à ma présence hormis un commentaire de l'un des membres m'invitant à suivre le cours d'éthique donné au MIT.

Dès la fin de la présentation, tous les membres quittent rapidement la salle. Je reste quelques minutes avec Brian et Nevin Summers, le directeur exécutif [Executive Director] du SBC afin de discuter des règles de confidentialité de mon terrain. Le sujet est crucial car le centre de biologie synthétique a tissé de nombreux partenariats avec des industriels et le département de la Défense. Les entreprises pharmaceutiques suivent notamment de très près les avancées du SBC. Si Novartis occupe la totalité du dernier étage du bâtiment, c'est Pfizer qui est le principal partenaire du SBC et qui est impliqué dans de nombreux projets de l'équipe dont le projet CHO2.0. Nevin cherche à délimiter mon objet d'enquête en précisant quelles seront les zones qui devront rester confidentielles de par les engagements avec Pfizer : impossible d'entrer en détails dans les recherches et de faire sortir des données qui risqueraient de réapparaître dans des articles quelques temps après mon étude. Compréhensif, il m'invite à davantage regarder les dynamiques d'innovations, de

collaboration, notamment les proximités spatiales entre académie et industrie (les sièges de Pfizer et de Novartis sont en effet à quelques centaines de mètres du centre). Je tente de le rassurer en indiquant mon objectif d'enquêter sur les pratiques tout en précisant que je suis néanmoins incapable d'évaluer la frontière de confidentialité. Curieux, je demande à Nevin quel est son rôle dans l'équipe et quelle est l'ampleur des membres concernés par ces projets. J'apprends alors qu'un de ses rôles est de « gérer l'environnement compétitif du laboratoire ». Plus concrètement il s'agit pour lui d'aligner les contraintes des contrats de recherche avec les thématiques et ambitions des membres du laboratoire : difficile par exemple de laisser travailler un doctorant sur un projet où toute la propriété intellectuelle est réservée à Pfizer, le principal partenaire du SBC.

Extrait journal de bord, février 2016

Durant l'année 2008-09, Drew Endy et Christina Smolke, sa compagne, sont recrutés par l'université de Stanford afin de poursuivre leurs recherches en biologie synthétique au sein du récent département de bio-ingénierie de l'université californienne. Sans proposition de poste de *tenure*, Endy quitte le MIT, où malgré l'affluence grandissante du concours iGEM et des conférences SBX.0, l'approche biobrick n'a pas su s'imposer. Les mentions de la biologie synthétique dans les rapports annuels du MIT sont issues des départements d'ingénierie électrique et informatique, d'ingénierie chimique ou encore de sciences politiques mais rarement du département de bio-ingénierie. Directeur du département depuis sa création en 2006, Douglas Lauffenburger continue à privilégier une vision de la bio-ingénierie proche de la biologie des systèmes tout en prolongeant des activités en lien étroit avec l'industrie, notamment dans le cadre des projets financés par le DuPont-MIT Alliance (DMA) et administrés par le *Biotechnology Process Engineering Center* (BPEC). Bien qu'ayant dû renoncer au soutien direct du programme ERC de la NSF depuis la fin du second financement en 2006, le BPEC est intégré au département de bio-ingénierie et ses recherches poursuivies en interne²⁸³. Rappelons que ceci n'est pas une exception et que, comme bon nombre de départements du MIT, le département de bio-ingénierie est un espace institutionnel où sont associés

²⁸³ Celles-ci se déploient désormais selon deux axes thérapeutiques 1- la modification génétique de cellules-souches pour la thérapie cellulaire (remplacement de tissus) ; 2- la mise au point de vecteurs viraux pour le transport de gène dans le cadre de thérapie génique.

des pratiques et collectifs très divers organisés en de multiples centres thématiques²⁸⁴. Le départ de Drew Endy annonce un délitement du *Synthetic Biology Group* au sein du MIT. Les membres du groupe n'abandonnent cependant pas l'évangélisme technologique des biobrick™ en investissant de nouveaux espaces : pendant que Randy Rettberg se dédie au concours iGEM, Tom Knight travaille à la diffusion commerciale des biobrick™ à travers l'entreprise Ginkgo Bioworks. En parallèle, Drew Endy devient une figure majeure de la biologie synthétique en particulier dans les espaces médiatiques.



Figure 9: Logo du Synthetic Biology Center (SBC) Source : capture d'écran du site officiel: <http://synbio.mit.edu/>

Dans ce troisième et dernier motif, nous décrivons la mise en place et les recherches menées au sein de l'un de ces centres : le *Synthetic Biology Center* (SBC). L'iconographie de ce centre n'offre aucun doute quant à la continuité entre le SBC et l'approche biobrick™. Comme l'illustre le logo ci-dessus, le SBC partage une posture épistémique radicale assimilant les organismes vivants à des ordinateurs²⁸⁵. Ce n'est cependant pas tant sur les continuités que nous voudrions insister mais sur les concessions, transformations et déplacements de l'approche biobrick qui s'opèrent dans le SBC. L'objectif que nous poursuivons est de suivre l'articulation entre les pratiques du centre, la prise de distance avec l'approche biobrick ainsi que la stratégie d'intégration au sein de formes préexistantes de bio-ingénierie. Pour ce faire nous prenons la notion

²⁸⁴ "Most BE faculty members also operate substantial sponsored research projects supervised administratively within other departments and centers Biotechnology Process Engineering Center (Linda Griffith, director), Center for Biomedical Engineering (Alan Grodzinsky, director), Center for Environmental Health Sciences (Leona Samson, director; Peter Dedon, deputy director), Computational and Systems Biology Initiative (CSBi; Douglas Lauffenburger, director; Bruce Tidor, codirector), Division of Comparative Medicine (James Fox, director), Registry of Standard Biological Parts (Andrew Endy, director), and the Whitehead-MIT Bioluminescence Center (Peter So, director)." Rapport annuel du MIT, 2008-09, <http://web.mit.edu/annualreports/pres09/>, 2008-2009

²⁸⁵ Insistons bien sur le fait que l'on est ici loin d'une métaphore abstraite. Les micro-organismes sont appréhendés comme étant littéralement de petits ordinateurs constitués d'unités matérielles organisées en systèmes traitant de l'information.

de circuit génétique comme un objet frontière²⁸⁶ idéal-typique, c'est à dire un objet général et vague adapté et complété par les acteurs localement²⁸⁷. Nous faisons nôtres les mises en garde de Star, déclarant que « *la flexibilité interprétative sans la compréhension de l'infrastructure, des besoins en information, en standards et en classification est une erreur d'interprétation* » (Star 2007), en proposant d'insister sur l'importance des infrastructures locales déjà là. Ceci nous permet d'insister plus particulièrement sur les médiations temporelles de la notion de circuit qui permet l'inscription de la biologie synthétique dans les pratiques de bio-ingénierie existantes.

Ce motif est découpé en trois temps. D'abord, nous nous intéressons à la fondation du centre depuis les trajectoires des trois scientifiques qui deviennent les nouvelles figures légitimes de la biologie synthétique suite au délitement du *Synthetic Biology Group*. Nous verrons alors comment la notion de circuit permet d'inscrire dans la biologie synthétique popularisée par Endy dans la biologie moléculaire. Ensuite, nous décrivons en détails un projet scientifique que nous avons eu l'occasion de suivre et qui consiste à mettre au point des traitements contre le cancer à base de circuits génétiques. Enfin, nous étudions les conditions de stabilité du centre en montrant comment les circuits génétiques ont permis d'articuler la biologie synthétique comme projet de discipline avec les formes pré-existantes de bio-ingénierie. Sans pour autant dégager de causalité, ce sont alors les médiations temporelles qui nous intéressent.

A. Modularité de la biologie synthétique

Dans ce premier temps, nous décrivons les étapes de la création du *Synthetic Biology Center* (SBC) en montrant comment ce dernier permet d'investir les propositions de l'approche biobrick autour de la notion de circuit génétique. LE SBC naît du besoin de remplacer Endy par des chercheurs qui se revendiquent de la biologie synthétique mais dont les profils s'articulent mieux avec le département d'ingénierie biologique et les

²⁸⁶ Nous reprenons ici le concept développé par Star et Griesemer pour désigner des objets, matériels ou abstraits, dont la « *flexibilité interprétative* » (*interpretive flexibility*) leur permettent d'opérer comme supports de traductions hétérogènes, comme dispositifs d'intégration des savoirs, comme médiation dans les processus de coordination d'experts et de non-experts, etc » (Star et Griesemer, 1989).

²⁸⁷ L'article fondateur distingue quatre formes d'objets-frontières partageant tous la propriété de la flexibilité interprétative : le répertoire, idéal-type, enveloppe, format standard. La forme idéal-typique est alors définie de la façon suivante : « an object such as a diagram, atlas or other which in fact does not accurately describe the details of any description from all domains, and may be fairly one locality or thing. It is abstracted vague. »

relations entre académie et industrie. Notre attention se porte sur le profil des fondateurs du centre pour montrer comment ils se positionnent à la fois dans la lignée de Endy mais à distance de l'approche biobrick™. Nous proposons alors de décrire les enjeux conceptuels et théoriques des circuits qui permettent à la fois de se rattacher à l'héritage de la biologie moléculaire et à l'approche biobrick™ mais aussi de permettre l'association entre les départements d'ingénierie électronique et de bio-ingénierie.

1) Synthetic biology Group au Synthetic Biology Center: des biobrick™ aux circuits génétiques

Au sein du MIT, le départ de Endy laisse donc vacante la biologie synthétique alors même que le domaine est en plein essor. Bien que davantage impliqué dans la biologie des systèmes, ce départ oblige Lauffenburger de deux façons. D'un côté, il ne peut laisser la biologie synthétique sans suite au sein du MIT compte-tenu de la popularité grandissante du concours iGEM. L'édition 2009 rassemble 113 équipes de jeunes étudiants venus de par le monde sur le campus de l'institut participant par la même occasion au rayonnement du jeune département de bio-ingénierie (BE)²⁸⁸. D'un autre côté, la biologie synthétique intéresse également un autre département du MIT, le département d'ingénierie électrique et d'informatique (EECS). L'EECS et le BE s'accordent alors pour recruter trois scientifiques et constituer un centre dédié à la biologie synthétique.

La première recrue est Ron Weiss, ancien doctorant en ingénierie électrique de Tom Knight au MIT et assistant professeur à Princeton auprès des départements d'ingénierie électrique/informatique et de biologie moléculaire. Soutenue en 2001, la thèse de Weiss porte déjà l'ambition de contribuer à une nouvelle discipline ingénieure fondée sur le transfert des logiques computationnelles de l'électronique et de l'informatique à la biologie²⁸⁹. Les principes épistémiques de ce qui deviendra la biologie synthétique sont

²⁸⁸ Assistant de près aux ferveurs annuelles qui s'épanchent sur le campus, l'historienne des sciences du MIT Evelyn Fox Keller écrit un article critique envers la biologie synthétique où elle considère que la biologie synthétique n'a pas d'autre rapport avec la biologie que celle « *de former des hordes d'étudiants aux techniques de certaines manipulations biologiques* [notre traduction]. » (Fox Keller 2009: 296).

²⁸⁹ "In this thesis, I present an engineering discipline for obtaining complex, predictable, and reliable cell behaviors by embedding biochemical logic circuits and programmed intercellular communications into cells." Introduction de la thèse de Ron Weiss, "Cellular Computation and Communications using Engineered Genetic Regulatory Networks", 2001

déjà présents dans la thèse de Weiss : a- constituer une base de composants biologiques standards dont le comportement est prédictible et ne dépend pas des interactions avec d'autres composants, b- assembler ces composants selon une logique booléenne pour construire des « portes logiques » (trois types de portes : NOT, IMPLIES, AND sont présentées dans la thèse), c- développer un logiciel permettant de simuler le comportement de ces portes logiques *in silico* (BioSPICE). A ceci s'ajoute une ambition de modifier et contrôler non plus un microorganisme mais une population de microorganismes (*Qorum Sensing*). Depuis Princeton où il est recruté après sa thèse, Weiss contribue d'abord seul à la biologie synthétique par la rédaction d'articles programmatiques²⁹⁰ avant de se rapprocher du groupe de l'approche biobrick à travers la participation à iGEM²⁹¹ ou bien en participant aux conférences organisées par la *Biobrick Foundation*. Il est cependant absent des premières années du SynBERC qu'il ne rejoindra qu'après son recrutement au MIT. Novice en matière de biologie expérimentale, Weiss reproche aux biologistes de trop se perdre dans les détails au détriment d'une compréhension abstraite des phénomènes biologiques (Dan-Cohen 2016). Les recherches menées à Princeton sont essentiellement soutenues par la NSF et le NIH pour la conception et l'étude de circuits de gènes construits selon des logiques booléennes à l'échelle de la colonie cellulaire. Il s'agit alors d'essayer de reconstituer les étapes de différenciation cellulaire²⁹², de créer des circuits permettant d'étudier la dynamique de la transcription²⁹³ ou encore d'introduire une fonction spécifique partagée par une population de microorganismes ou de cellules²⁹⁴. La fonction privilégiée est la fonction de détection (*sensing*) dans un horizon applicatif assez clair qui est la mise au

²⁹⁰ Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D. K., & Weiss, R. (2006). Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Molecular systems biology*, 2(1).

²⁹¹ Dès la création du concours, Weiss engage Princeton dans le concours. Par la suite, il encadre plusieurs équipes et participe en tant que juge.

²⁹² "CAREER: Artificial Pattern Formation with Synthetic Gene Networks", <http://grantome.com/grant/NSF/MCB-0448244>

²⁹³ S. Hooshangi, S. Thiberge, and R. Weiss. Ultrasensitivity and noise propagation in a synthetic transcriptional cascade. *Proceedings of the National Academy of Science*, 102(10):3581–3586, March 2005.

²⁹⁴ "BIC: Collaborative Research: Rational Design of Synthetic Gene Networks using Formal Analysis of Hybrid Systems" https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD_ID=0432070

point de nouveaux diagnostics. Entre 2003 et 2007, Weiss coécrit²⁹⁵ plusieurs articles dont l'objet est la modélisation de la régulation de circuits génétiques synthétiques^{296,297}. Les (nombreuses) constructions génétiques sont testées sur différents microorganismes modèles (*Escherichia Coli*, *Saccharomyces Cerevisiae*). A partir de 2006, Weiss devient même l'un des premiers biologistes de synthèse à travailler sur des cellules de mammifères, en particulier sur les cellules souches²⁹⁸.

L'intérêt pour les cellules de mammifères contribue au recrutement de Weiss qui devient l'un des candidats les plus opportuns pour le département de bio-ingénierie du MIT compte-tenu des priorités de recherches du département (thérapie génique), en particulier du Biotechnology Process Engineering Center. Weiss rejoint le MIT en juillet 2009 et se spécialise définitivement dans les cellules de mammifères. Affilié à la fois au département de bio-ingénierie et d'ingénierie électrique et informatique, le groupe s'installe dans le bâtiment 17, excentré des locaux du BE:

« C'était un nouveau laboratoire, MIT, quelques autres projets sont apparus, mais je pense que les deux parties principales du laboratoire étaient: [1] détecter différents types de molécules dans la cellule, les cellules de mammifères - à cette époque, mammalian synbio est devenu la partie principale de le labo. [...] Nous avons des projets de détection concernant les microARN, l'ARN et les protéines. [...] [2]. L'autre partie principale était de créer une plateforme pour créer des circuits complexes et les « livrer ». A cette époque, il était très difficile de créer des circuits complexes par la façon dont nous l'utilisons - par lentivirus infection - lentivirus ne peut emballer que de petites parties d'ADN ... Typiquement ce que vous faites avec lentivirus, vous « livrez » un promoteur et un ou deux gène qui est très loin des circuits génétiques. Et puis tout prend beaucoup de temps et une énorme variabilité car chaque lentivirus peut intégrer plusieurs fois et peut aussi s'intégrer plusieurs fois. Imaginez si vous voulez livrer cinq parties différentes des circuits, ça va prendre une éternité. Donc ce n'est pas une approche très pratique. »

²⁹⁵ Ces travaux sont réalisés avec un français Gregory Batt alors en post-doctorat à l'université de Boston. Batt est l'un des premiers importateurs de la biologie synthétique en France.

²⁹⁶ Weiss, R., Basu, S., Hooshangi, S., Kalmbach, A., Karig, D., Mehreja, R., & Netravali, I. (2003). Genetic circuit building blocks for cellular computation, communications, and signal processing. *Natural Computing*, 2(1), 47-84.

²⁹⁷ Batt, G., Belta, C., & Weiss, R. (2008). Temporal logic analysis of gene networks under parameter uncertainty. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 53(Special Issue), 215-229.

²⁹⁸ En 2007, Weiss présente une communication à la 44^{ème} édition de la conférence annuelle de conception et d'automatisation de San Diego dont le titre est univoque « Synthetic biology : from bacteria to stem cell ». <https://ieeexplore.ieee.org/document/4261260/>

Entretien avec une ancienne post-doc de Weiss, avril 2016

Du point de vue expérimental, l'adoption des cellules de mammifères est majeure et touche l'ensemble du système (instrumentation, compétences des praticiens, temporalité de l'expérience et stratégie de construction des circuits) ce qui met fortement à l'épreuve l'approche biobrick™. Nous reviendrons un peu plus loin en détails sur les conséquences de l'application de la biologie synthétique aux cellules de mammifères mais indiquons à présent la tension entre la réalisation de circuits génétiques complexes et « grands » et la possibilité d'insérer et de contrôler ces circuits. Une des stratégies développées par le laboratoire est alors de mettre au point ce que les membres du laboratoire appellent des « plateformes ». *Pour les acteurs, ces plateformes désignent des organismes vivants modifiés pour intégrer et mesurer l'intensité des circuits de façon standard*²⁹⁹. Nous développerons un peu plus bas le détail des pratiques mais notons dès à présent qu'elles conduisent Weiss à nuancer la transposition des principes ingénieurs à la biologie dans un nouvel article programmatique appelant à une seconde vague de la biologie synthétique prenant en compte la spécificité de la biologie (2009)³⁰⁰.

Au sein du département d'ingénierie électrique et d'informatique, Ron Weiss rejoint le jeune Tim Lu, la seconde recrue de l'institut. Lu peut s'enorgueillir d'accumuler les diplômes des établissements les plus prestigieux du système universitaire américain. Diplômé du MIT spécialité ingénierie électrique et informatique, Lu poursuit son parcours en thèse auprès de Jim Collins (Boston University) en parallèle d'un doctorat de médecine suivi à la Harvard Medical School. Aux côtés de Collins, Lu développe plusieurs constructions de circuits génétiques inspirées de l'ingénierie électronique (compteur génétique³⁰¹) en vue de mettre au point de nouvelles stratégies

²⁹⁹ Duportet, X., Wroblewska, L., Guye, P., Li, Y., Eyquem, J., Rieders, J., ... & Weiss, R. (2014). A platform for rapid prototyping of synthetic gene networks in mammalian cells. *Nucleic acids research*, 42(21), 13440-13451.

³⁰⁰ "However, we cannot ignore the unique features of biological systems that might hamper the straightforward use of these well-meaning and well-organized practices. For example, combining well-characterized modules in biological systems often creates behaviours that are not intuitive or easily predictable and, therefore, that are not easy to model in a classical sense. Current computational models and techniques are inadequate for biological system design, especially given the inherent level of uncertainty in biology. However, rather than viewing certain features of biology as problematic, it might be better to take advantage of them " Purnick, P. E., & Weiss, R. (2009). *The second wave of synthetic biology: from modules to systems*. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(6), 410-422.

³⁰¹ Friedland, A. E., Lu, T. K., Wang, X., Shi, D., Church, G., & Collins, J. J. (2009). Synthetic gene networks that count. *science*, 324(5931), 1199-1202.

antibactériennes à partir de bactériophage. Habituellement utilisés en biologie moléculaire pour transférer des gènes et modifier des bactéries, les bactériophages sont des virus infectant uniquement des bactéries. Lu et Collins cherchent alors à modifier des bactériophages de façon à ce qu'ils puissent infecter et délivrer des circuits génétiques complexes. Tout comme l'approche de Weiss, l'élaboration de circuits complexes est guidée par des stratégies de détection de petites molécules (étape cruciale pour détecter les bactéries cibles que le bactériophage doit infecter) et de fonctions (une fois la construction génétique introduite dans la bactérie, que doit exprimer cette construction ?). Annoncé au MIT dès 2009, Lu ne rejoint physiquement l'institut qu'à la fin de l'année 2010 en raison de son cursus médical qu'il doit encore valider.

La fin de l'année 2010 achève le recrutement du MIT en matière de biologie synthétique avec l'arrivée de l'étoile montante de la biologie synthétique, Chris Voigt. Après des études d'ingénierie chimique à l'université du Michigan, Voigt part pour l'institut de technologie californien (Caltech) suivre un doctorat auprès de Frances Arnold où il participe au développement de méthodes computationnelles pour l'évolution dirigée de protéines³⁰². Pour son post-doctorat, Voigt reste en Californie et rallie Adam Arkin au sein du centre de biologie synthétique de Berkeley où il se familiarise avec l'idée d'une ingénierie de la biologie inspirée de l'électronique. Il obtient une position de (poste permanent)tenure à l'université de San-Francisco (UCSF) auprès du département de pharmacie. Les travaux de Voigt sont très divers mais concernent également la construction de circuits génétiques suivant la logique booléenne ainsi que le développement d'outils de modélisation particulièrement utilisés par la communauté des biologistes de synthèse³⁰³. Publiant dans des journaux très prestigieux, Voigt s'implique auprès de nombreuses organisations académiques traditionnelles (membre de comité de journaux scientifiques, organisations de conférences internationales)³⁰⁴ et au sein de domaines déjà stabilisés. En parallèle, il est également fortement investi auprès des organisations de l'approche biobrick, particulièrement dans celles promouvant la

³⁰² Voigt, C. A., Mayo, S. L., Arnold, F. H., & Wang, Z. G. (2001). Computational method to reduce the search space for directed protein evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(7), 3778-3783.

³⁰³ *Le Ribosome Binding Calculator (RBS) qui est le seul logiciel de prédiction communément utilisés dans les laboratoires que nous avons observés. Nous détaillerons ces travaux dans la dernière partie de cette thèse.*

³⁰⁴ Entre 2007 et 2010, Voigt publie cinq articles dans *Nature*. http://web.mit.edu/voigtlab/papers/CV_voigt_2011_02.pdf

biologie synthétique dans le monde académique (iGEM³⁰⁵, SynBERC³⁰⁶, SB2.0 et SB4.0³⁰⁷). Voigt a côtoyé Endy au tout début des années 2000 à San Francisco et il partage la vision qui consiste à voir dans le vivant le fondement d'un nouveau système technique. Cependant, Voigt est peu impliqué dans le versant utopique ce qui se traduit dans ses travaux pas un usage à la marge des biobrick™ et une attention forte sur la construction de circuits de plus en plus complexes.

En 2011, Ron Weiss et Chris Voigt sont respectivement nommés directeur et vice-directeur du MIT Synthetic Biology Center. Rappelons qu'au MIT, les centres sont très loin d'avoir la légitimité des départements et sont essentiellement des structures peu contraignantes, rassemblant des pratiques peu homogènes, avec peu de ressources. Si elle reste fragile, la structure du centre permet de soutenir à peu de frais la biologie synthétique et de d'expérimenter une nouvelle approche de bio-ingénierie inspirée de l'ingénierie électronique. Au-delà du département de bio-ingénierie, le centre dépend en effet également du département d'ingénierie électrique et informatique (EECS).

2) Les circuits génétiques : entre biologie moléculaire et biobrick™

Présents un peu partout dans les publications et posters affichés aux murs et sur les tableaux Velléda qui tapissent les couloirs du second étage du *Synthetic Biology Center*, les circuits génétiques sont l'objet de toute l'attention du laboratoire. Ils sont une fin en soi et une partie des projets menés dans les équipes de Lu, Weiss et Voigt a pour objectif la construction de circuits génétiques. Mais, qu'est-ce qu'un circuit génétique ? Si le terme a été avancé dans le motif précédent, il est cependant rapidement éclipsé par la biobrick™ qui devient le cœur du projet défendu par le *Synthetic Biology Group*. Dans ce paragraphe, et avant de mieux comprendre quels sont les enjeux pratiques de ces circuits, nous prenons le temps d'introduire le lecteur à un univers jargonneux à partir d'un exemple relativement simple issu d'un article de Chris Voigt (Figure 10). A la familiarisation des concepts, nous ajoutons une identification des enjeux conceptuels

³⁰⁵ Il supervise l'équipe iGEM de UCSF dès 2005.

³⁰⁶ Comme nous l'avons vu dans le cas numéro 3, Voigt est un membre fondateur de l'ERC.

³⁰⁷ Voigt co-organise la seconde conférence internationale de biologie synthétique organisée à Berkeley en 2006.

de tels artefacts qui conduisent à une production scientifique très valorisée dans le monde académique. Ainsi, l'exemple que nous prenons est tiré d'un article dans la célèbre revue *Nature*.

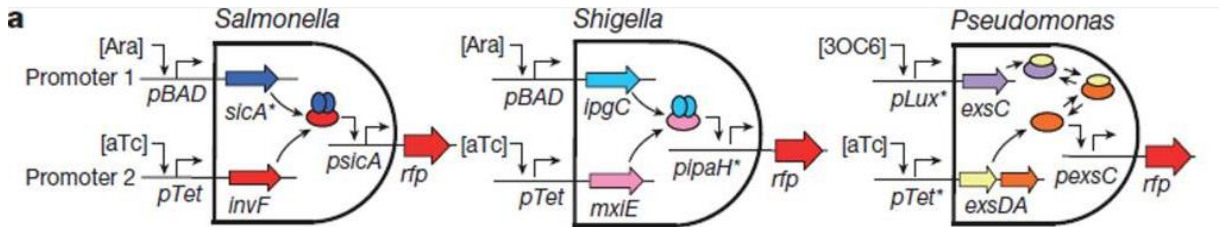
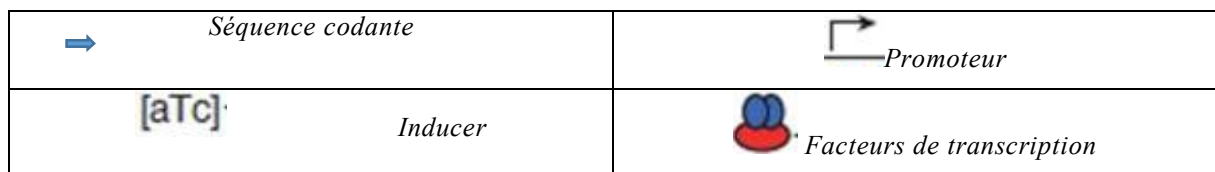


Figure 10: Exemple de représentations utilisées dans les articles scientifiques de Chris Voigt et des biologistes de synthèse focalisés sur la construction de circuits. La légende des représentations indique : "Three 2-input AND gates constructed using Salmonella (left), Shigella (middle) and Pseudomonas (right) parts a, The architecture of three AND gates" Moon, T. S., Lou, C., Tamsir, A., Stanton, B. C., & Voigt, C. A. (2012). Genetic programs constructed from layered logic gates in single cells. *Nature*, 491(7423), 249.



« Entrée »		« Sortie »
pBAD	pTet	rfp
0	1	0
1	0	0
0	0	0
1	1	1

Figure 11: Table de vérité correspondant à la première porte logique du circuit de Chris Voigt

Interlude technique

Le schéma ci-dessus représente un circuit composé de trois portes logiques de type AND. Chaque porte est construite pour répondre à une « table de vérité » suivant une logique mathématique de type booléenne (Figure 11). Une porte est résumée par les auteurs comme l'assemblage, en parallèle, de deux types de fragments d'ADN : des promoteurs et des séquences codantes. Ces séquences codantes sont choisies pour coder des protéines spécifiques appelées facteurs de transcription. Ces derniers peuvent s'associer entre eux pour se fixer à nouveau sur un autre promoteur et permettre ou empêcher la transcription. Chaque promoteur est lui-même régulé par une petite molécule appelée inducer. Dans l'exemple que nous avons pris, la première porte en partant de la gauche est composée d'un premier ensemble (un promoteur PBAD induit par l'arabinose + une séquence codante *slcA*) et d'un second ensemble (un promoteur PTet induit par l'aTc + une séquence codante *InvF*). Le principe est alors qu'en présence d'arabinose et d'aTc, les deux séquences codantes pour chacun des promoteurs sont exprimées, entraînant la synthèse des facteurs de transcriptions qui une fois associés peuvent alors se fixer sur un

autre promoteur. Ceci est valable pour une conception de type AND où la présence des facteurs de transcriptions est considérée comme nécessaire pour entraîner l'activation du promoteur de la porte suivante. Chaque facteur de transcription est modifié pour être fluorescente et pouvoir mesurer l'efficacité de chaque étape par cytométrie de flux (FACS). Technique fondamentale pour l'analyse des circuits génétiques, la cytométrie de flux permet de faire défiler des particules, molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser, en les comptant. Des analyses statistiques sont alors possibles sur les cellules ayant intégré le circuit pour déterminer si le circuit « fonctionne » à l'échelle des grands nombres.

Les circuits construits par Voigt se réfèrent directement aux deux articles majeurs de la fin des années 90 considérés comme étant les articles fondateurs de la biologie synthétique à savoir le *repressillator* de Michael B. Elowitz et Stanislas Leibler (*Caltech University*) et le *toggle switch* de Timothy S. Gardner, Charles R. Cantor et James Collins (*Boston University*). Au-delà de la manière dont ces deux articles ont pu être mobilisés par les pionniers de l'approche biobrick™, ces deux articles réinvestissent l'un des épisodes les plus marquants de la biologie contemporaine à savoir le modèle de la régulation génétique proposée par les chercheurs de l'institut Pasteur Jacob et Monod. Comme le mentionnent Bernadette Bensaude-Vincent et Dorothée Benoit-Browaeys : « Les auteurs du *toggle switch* se réfèrent à juste titre à un texte programmatique de 1961 où, à l'issue d'un colloque de Cold Spring Harbor³⁰⁸, François Jacob et Jacques Monod avaient présenté les mécanismes de régulation connus ou plausibles dans les cellules. Ils tentaient de les modéliser à l'aide de circuits imaginaires formés avec des systèmes couplés d'éléments non imaginaires, d'inducteurs et de répresseurs. » (Bensaude-Vincent et Benoit-Browaeys, 2011 : p 43). Les articles séminaux ouvrent une nouvelle étape en tant qu'ils proposent de *construire* des circuits de régulations génétiques artificiels à partir de fragments d'ADN et en suivant une logique booléenne comme cela est décrit un peu plus haut. Comme ce fut déjà le cas pour l'expansion de la biologie moléculaire (Morange 2003), le modèle de Jacob et Monod procure une approche simple et compréhensible de la régulation des phénomènes biologiques pour les néophytes de la biologie. A la différence de la biobrick™ qui ne possède pas d'équivalent en biologie, le circuit permet ainsi aux fondateurs du SBC de développer

³⁰⁸ Monod, J., & Jacob, F. (1961, January). General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology (Vol. 26, pp. 389-401). Cold Spring Harbor Laboratory Press

un agenda de recherches crédible en biologie malgré l'absence de formation initiale et surtout l'absence de pratiques de laboratoires en biologie moléculaire³⁰⁹.

Cet ancrage historique permet également à des ingénieurs, électronicien de formation, de réinvestir en biologie une notion centrale qui traverse les différentes cultures épistémiques de l'ingénierie et qui est la notion de contrôle. Les philosophes des sciences qui se sont penchés sur les enjeux épistémiques de la construction de circuits génétiques indiquent une place prépondérante pour le contrôle. Pour Bernadette Bensaude-Vincent qui cherche à caractériser l'économie morale des biologistes de synthèse, la construction d'un circuit entièrement sous contrôle est une vertu qui a remplacé celle de l'objectivité³¹⁰. Le terme de contrôle est souvent assimilée à une notion importée de l'ingénierie électronique-l'intégration. Tout comme un circuit « intégré » en électronique, il s'agit de construire des circuits génétiques « étanches » où les interactions avec le milieu sont prédictibles. Pour les personnes se revendiquant de la biologie synthétique, il ne s'agit pas tant de comprendre finement les mécanismes de régulations de fragments d'ADN naturels que de pouvoir construire des circuits génétiques efficaces. Ceux-ci sont considérés comme des boîtes noires qui traitent une information en entrée (la détection de petites molécules) pour fournir un signal de sortie. Cette importance du contrôle conduit les scientifiques à accorder une place centrale à un type d'éléments génétiques en particulier : les promoteurs. Dans l'exemple que nous avons pris, ce sont les promoteurs qui permettent la continuité du « signal » qui traverse les circuits. De plus, ce sont eux qui permettent la complexité des circuits. Il existe en effet des promoteurs qui permettent ou empêchent la transcription, d'autres qui ont besoin d'un seul facteur de transcription etc. Durant les années 2000, les promoteurs sont l'objet d'investigation d'une grande partie de la communauté. Il s'agit alors de mesurer leur « force », c'est-à-dire l'amplitude avec laquelle ils contrôlent la séquence qui leur sont associés, et de faire de cette « force » une mesure absolu indépendante

³⁰⁹ La thèse est le moment où Weiss se confronte pour la première fois aux expériences de paillasse, avec difficulté. Il passe ainsi plusieurs mois à la construction d'un plasmide (Dan-Cohen, 2016).

³¹⁰ *"Knowing through making requires other 'virtues' than the modesty and anonymity of the scientists struggling for objectivity. It requires control of the engineering process. The frequency of this term in interviews with synthetic biologists suggests an obsession with control: control of the instructions or program, control over the circuitry for turning genes on and off, control over hundreds of genes simultaneously, control over intercellular communication. 3 More generally, synthetic biologists seem to be revitalizing the modern ideal of men shaping and controlling the world out there according to their intents and projects."* (Bensaude-Vincent 2016)

de l'environnement dans lequel est introduit le circuit. Voigt et Weiss contribuent largement à ce travail à travers le SynBERC et l'une de ses antennes le BioFAB (*International Open Facility Advancing Biotechnology*) (Schyfter 2013).

En résumé, les circuits génétiques permettent de légitimer une biologie synthétique qui se développait en marge des activités du centre de bio-ingénierie et qu'il était difficile d'abandonner compte-tenu de la popularité grandissante du concours iGEM ainsi que de l'essor académique du domaine³¹¹. Là où les biobrick se concentraient sur la stabilisation d'un standard sans lien avec la biologie, les dirigeants du centre se concentrent sur la conception de circuits dans l'héritage de la biologie moléculaire. De plus, la notion de circuit permet au département de bio-ingénierie d'initier une nouvelle alliance avec l'ingénierie électronique qui ne passe plus par le Media Lab mais par le département *d'ingénierie électrique et informatique (EECS)*.

B. Construire et tester les circuits génétiques chez les mammifères

Nous sommes jusqu'à présent, par commodité, restés à un usage conceptuel du terme de circuit qui nous a permis de montrer comment le terme pouvait permettre de tisser des médiations entre deux départements différents du MIT et permettre des articulations conceptuelles entre l'ingénierie électronique et la biologie. Ce paragraphe est consacré aux articulations pratiques que permet la notion de circuit dans le travail scientifique du centre.

Pour cela, nous suivons dans un projet que nous avons eu l'occasion d'observer de façon régulière pendant plusieurs mois au sein de l'équipe de Ron Weiss. Ce projet a été choisi en tant qu'il nous fait circuler à travers le système expérimental du laboratoire, les problèmes récurrents observés ailleurs auprès d'autres équipes, les différents profils de chercheurs ainsi que les organisations académiques. Nous invitons donc le lecteur à suivre les trajectoires de deux chercheurs : Julia, biologiste et ancienne élève de Lauffenburger spécialisée dans la thérapie génique et Sue, ingénieur chimiste de formation convertis à la biologie synthétique. Nous nous concentrons particulièrement sur la manière dont les pratiques généralistes (construire n'importe quel circuit, réaliser

³¹¹ La dernière partie est entièrement consacrée à l'émergence et la stabilisation de la biologie synthétique.

une fonction) d'un biologiste de synthèse sont mis à l'épreuve par la spécificité des biotechnologies médicales. Nous n'entrons pas dans les logiques de conceptions de circuits qui nous amèneraient à discuter de la littérature sur le cancer. Nous cherchons à répondre à des questions qui peuvent paraître triviales mais qui sont rarement abordées par la littérature : Comment construit-on un circuit ? Quelles sont les difficultés, tensions de l'intégration de ces circuits, en particulier pour les cellules de mammifères ? A partir de ce projet, nous montons en généralité sur les activités du laboratoire de Ron Weiss en distinguant deux stratégies de construction et conception de circuits génétiques.

Ce paragraphe n'offre pas une vision systémique de l'hétérogénéité des pratiques du centre, chose qui aurait par ailleurs été impossible compte-tenu de notre méthode, du nombre de membres (plus d'une centaine de scientifiques) ainsi que des problèmes d'accessibilités dû à la grande concurrence qui y règne. La dernière partie de la thèse consacrée à l'émergence de la biologie synthétique nous offrira l'occasion de revenir sur les activités du centre à l'échelle internationale.

1) Construire et intégrer de « grands » circuits génétiques

a Des circuits génétiques contre le cancer

Au début de l'année 2013, l'équipe de Chris Voigt quitte, le second étage du 500 *Technology square* réservé au *Synthetic Biology Center* pour s'installer au rez de chaussée en raison de la forte croissance des équipes du centre. Malgré cela, le second étage ne désemplit pas. Au total, plus d'une soixantaine de techniciens, assistants de directions, doctorants, post-doctorants et permanents appartenant à l'équipe de Weiss ou de Lu se partagent difficilement laboratoires et bureaux en *open-space*. Les bureaux et les paillasses sont surchargés et le renouvellement des stagiaires ou post-doctorants venus du monde entier alimente la promiscuité.

Je fais alors la rencontre de deux membres du laboratoire de Weiss, Sue et Julia, qui travaillent à plein temps sur un projet financé par le département de la santé américain (NIH). Le principe est le suivant : il s'agit de construire des circuits génétiques à base de fragments d'ADN qui sont ensuite insérés dans un virus. L'objectif est de se servir du virus comme d'un transporteur acheminant les circuits génétiques jusqu'aux cellules

cancéreuses. En infectant les cellules, le virus introduit les circuits génétiques conçus pour 1- repérer de façon spécifique si la cellule est cancéreuse ou non ; 2- libérer certains enzymes ou protéines conduisant à la destruction de la cellule s'il s'avère que la cellule est cancéreuse. Sue découvre la biologie synthétique à travers le concours iGEM lors de ses études de chimie biologique à l'université de Berkeley. Il est fasciné par l'approche biobrick™ et le fait de « construire des choses » (*building stuff*) à partir de la biologie. En 2007-08, il rejoint Adam Arkin en thèse où il travaille aux côtés de Chris Anderson au SynBERC à la construction de circuits génétiques anti-cancer dans *Escherichia Coli*, les TKB pour *Tumour Killing Bed* :

« Le problème avec le TKB - même s'il était intéressant de tester la modularité ou le concept de biologie synthétique et d'appliquer d'autres principes d'ingénierie en biologie, c'était une bonne plateforme - le produit n'était pas pratique car [...] il n'était pas cliniquement pertinent approuvé par la FDA. (silence) Donc, après l'obtention du diplôme, je voulais continuer à travailler dans le domaine du cancer. »

Entretien avec Sue, Mars 2016

Les travaux menés auprès d'Anderson sont alors principalement tournés vers la communauté naissante des biologistes de synthèse ce que Sue déplore. En 2012, ce dernier décide alors de postuler auprès du Weiss lab renommé pour être le laboratoire à la pointe en matière de biologie synthétique appliquée aux thérapies contre le cancer. En 2011, un article du Weiss lab publié dans *Science* a particulièrement attiré l'attention de Sue.

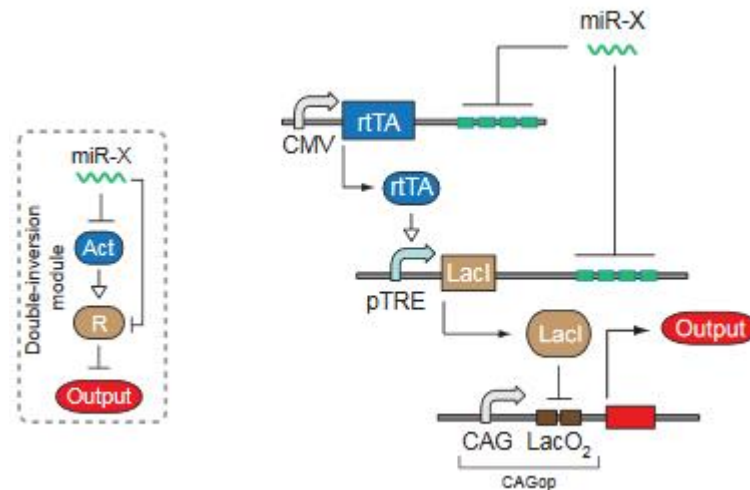


Figure 12: Extrait de l'article. Multi-input RNAi-based logic circuit for identification of specific cancer cells. *Science*, 333(6047), 1307-1311. Xie, Z., Wroblewska, L., Prochazka, L., Weiss, R., & Benenson, Y. (2011). Nous renvoyons au paragraphe précédent pour la signification des symboles. L'encadré à gauche schématise la construction génétique à la manière d'un circuit inverseur électronique ou la présence d'un microRNA entraîne la synthèse d'un « output » qui est une protéine thérapeutique ou bien une protéine entraîne la mort cellulaire de la cellule cancéreuse.

La publication expose la construction d'un circuit génétique capable de détecter de façon spécifique une cellule cancéreuse à partir de biomarqueurs appelés microRNA³¹². Il s'agit toujours de construire des circuits génétiques inspirés de l'électronique mais qui cette fois sont sensibles à un nouveau type de molécules : les microRNA. Ces courtes molécules se fixent sur les ARN messagers empêchant la production des protéines associées. Depuis le début des années 2000, les travaux sur le cancer s'intéressent de près au rôle des microRNA dont il semblerait que la dérégulation conduise aux développements de certaines tumeurs. Des profils de cellules cancéreuses peuvent alors être établis à partir de la combinaison de microRNA exprimée par la cellule. La même année, Julia est recrutée par Ron Weiss dans le cadre d'un projet financé par la DARPA sur la création de circuits à ARN (voir paragraphe prochain). Immunologiste de formation, Julia travaille pendant plusieurs années dans une entreprise de biotechnologie avant de reprendre un cursus doctoral suite à la crise des biotechnologies à la fin des années 90³¹³. En 2004, elle rejoint le programme du département de bio-ingénierie du

³¹² Le circuit en question est construit comme une succession de portes logiques AND/NOT qui s'exprime uniquement en présence d'une certaine combinaison de micro ARN. « miR- 21 AND miR-17-30a//AND NOT(miR-141)//AND NOT[miR - 142(3p)]//AND NOT(miR- 146a) » (Weiss et al, 2011).

³¹³ Ne possédant pas de doctorat, Julia décide de reprendre des études craignant une compétition trop accrue étant donné le contexte économique.

MIT où elle débute une thèse sur un sujet qu'elle abandonne en 2009 suite à la création du *Ragon Institute*³¹⁴ qui réoriente les recherches de son laboratoire d'accueil autour de la thématique du sida. Julia consacre ses recherches à la mise au point d'un modèle d'action des lymphocytes T cytotoxiques (*CTL*) d'un point de vue physiologique où elle insiste sur les conditions spatiales (3D) et temporelles (étude sur plusieurs jours). Julia rencontre Sue et tous deux décident de déposer un projet auprès du NIH sur la vaccination virale à partir du virus HSV (virus de l'herpès). Leur travail se répartit de la sorte : alors que Sue est responsable de la construction de grands et complexes fragments d'ADN- les circuits génétiques- Julia se charge de la multiplication de ces circuits et de leurs tests au sein de lignées cellulaires adaptées.

b Construire de grands circuits « thérapeutiques »

Le profil d'une cellule cancéreuse ne résulte pas de la présence d'un seul mais d'une combinaison de microRNA. D'un point de vue de biologiste de synthèse ceci signifie qu'il faut construire des circuits composés de nombreuses portes logiques et autres dispositifs. Ceci pose des problèmes de conception particuliers sur lesquels nous n'insisterons pas pour nous concentrer sur deux types de problème sur lesquels Sue et Julia sont davantage impliqués : la construction de grands circuits et l'insertion de ces circuits.

Construire des circuits complexes théoriquement implique de construire de grands circuits. Comme nous l'avons vu au motif précédent, la question de l'assemblage d'ADN est dévalorisée par les biologistes de synthèse en tant qu'elle entrave la créativité de la conception³¹⁵. Or la construction de circuits de plusieurs milliers de paires de base est loin d'être une trivialité.

Comme la plupart des membres du laboratoire, Sue est très dépendant de sa livraison en gènes synthétique qui constitue la base des circuits génétiques. Il jongle entre les fournisseurs en fonction des offres et des délais de livraisons qui dépendent des séquences commandées. Sue ne pioche pas dans un répertoire de standards préexistants

³¹⁴ Le Ragon Institute est un centre de recherche créé suite à un don de 100 millions de dollars de la part de Philip T et Susan Ragon. Le centre rassemble des équipes de Harvard, du MIT et du *Massachusetts General Hospital* (MGH), l'hôpital qui fait face au MIT, autour de la mise au point de traitement contre le sida. <http://www.ragoninstitute.org/>

³¹⁵ Pour un travail qui enquête sur ces questions voir notamment l'ethnographie de Sophia Roosth (2017).

pour construire ces circuits, il fait du sur mesure. Toutes les séquences ne sont pas égales en complexité (longueur, proportion de G-C) et sont le fruit d'une synthèse chimique réalisée par des synthétiseurs automatiques qui assemblent oligonucléotide par oligonucléotide la séquence désirée (voir Partie 3, Chapitre 2 de ce travail). Pour des raisons de coût, Sue achète habituellement des fragments d'environ un millier de paires de base³¹⁶ qu'il faut encore assembler dans le bon ordre relativement au travail de conception en amont. Chaque circuit est appréhendé comme un assemblage de parts d'ADN fonctionnelles. Parmi ces parts, l'attention se porte principalement sur ce que l'on appelle les promoteurs desquels dépend la « force » de l'expression de la séquence codante associée. Sue tente dans un premier temps de modéliser ces circuits en assemblant virtuellement des *parts* en fonction des caractéristiques des promoteurs connus et accessibles dont on connaît la métrique³¹⁷ :

«Vous pouvez modéliser dans une certaine mesure, mais pas toujours. La modélisation ne fonctionne pas toujours parce que vous n'avez pas tous les paramètres soigneusement mesurés pour votre cas. Lla modélisation peut guider pour savoir quels promoteurs prendre mais cela ne vous dit pas vraiment à quel point un promoteur est fort ou faible. »

Entretien avec Sue, Mars 2016

Bien qu'utilisée par Sue pour réaliser une première ébauche de ses constructions génétiques, la modélisation à partir de *parts* standards est vite délaissée en raison de la difficulté à prédire les interactions entre celles-ci. De plus, bien que très commune dans le laboratoire, l'utilisation de gènes synthétiques est loin de faire de l'étape de construction de circuits une activité standard où il s'agirait simplement « *de cartographier un circuit sur du silicium* » plutôt que de le faire « *sur de l'ADN* »³¹⁸. Au moment où je l'observe, Sue travaille à la construction de 18 circuits de plusieurs milliers de paires de base. Comme il ne cesse de le préciser, l'assemblage de fragments de plusieurs milliers de paires de base est une étape délicate pour laquelle il a construit

³¹⁶ Pour lesquels il existe des produits commerciaux relativement standards comme les gblocks® (partie 3, chapitre 2).

³¹⁷ De tels promoteurs sont notamment répertoriés dans le BioFAB.

³¹⁸ http://fr.ubergizmo.com/2016/04/20/un-langage-pour-reecrire-le-vivant-le-mit-la-fait.html?inf_by=599d4fc3681db848018b4884

lui-même son protocole qu'il adapte régulièrement en mélangeant les techniques d'assemblage (*Golden Gate* pour les petits fragments, *Gibson Assembly* pour les plus grands). Le jeune scientifique est renommé dans tout le laboratoire pour ses talents de constructeur et l'on vient régulièrement à sa paillasse lui demander des conseils pour l'assemblage de fragments réalisés par différents micro-organismes (levure pour les grands fragments).

La grandeur du circuit impose une autre contrainte qui est celle de la «plateforme», c'est-à-dire le type de systèmes biologiques utilisé pour acheminer et tester les circuits. En effet, un circuit n'est pas intégré avec la même facilité dans une bactérie et dans une cellule de mammifère. En Californie, Sue avait l'habitude de travailler dans la bactérie *Escherichia Coli* qui est l'un des organismes les plus connus et faciles à manipuler pour tester des constructions génétiques. Une des raisons ayant motivé sa venue au Weiss Lab est la possibilité d'utiliser de nouvelles « plateformes » :

«Pour livrer le circuit, nous utilisons E Coli auparavant, mais je voulais avoir une plateforme cliniquement pertinente. J'ai donc amené le circuit dans un virus. Il y a un domaine dans le cancer appelé virus oncolytique, on étudie des virus qui peuvent tuer le cancer en contrôlant la réplication ou en délivrant des protéines immunogénétiques, des enzymes, etc. Il existe des milliers de virus en essai clinique. Ce sont des virus d'ADN ou d'ARN. J'ai donc regardé ces virus et je me suis intéressé au virus à ADN parce que les circuits développés par Weiss à cette époque étaient principalement de l'ADN - avant de se tourner vers les circuits ARN, il était le premier à faire de l'ARN. [...] L'ADN est plus stable, il y a moins de mutation par rapport à l'ARN, et vous avez une bonne anti-thérapie antivirale qui existe pour le virus de l'ADN, plus que pour les virus à ARN. Donc, si votre thérapie se passe mal, vous devez avoir un 'back-up' pour tuer les virus. Et puis, il y avait aussi une limite de taille. Je voulais avoir une grande capacité car nos circuits d'ADN ont tendance à être d'au moins 30kp. Et puis il y a eu un essai clinique HSV en phase 3, donc très proche du marché. Le premier virus oncolytique a été approuvé comme octobre 2015 par Amgen, avec le virus de l'herpès. C'est pourquoi j'ai choisi HSV comme plate-forme en 2012. »

Entretien avec Sue, Mars 2016

Comme l'atteste la citation ci-dessus, l'une des techniques couramment utilisées pour introduire un circuit consiste à utiliser un virus considéré comme inoffensif. Sue et Julia choisissent alors le virus de l'herpès pour deux raisons. La première, est que ce virus peut supporter l'introduction de grands fragments d'ADN (« *large capacity* »). Ceci n'est pas le cas pour la plupart des virus oncolytiques qui soit sont des virus à ARN, soit

sont des virus au matériel génétique trop restreint pour accueillir les circuits complexes. La seconde raison du choix du virus HSV est réglementaire. En tant que les circuits sont des circuits « thérapeutiques », il s'agit d'anticiper dès la conception non seulement si les circuits d'ADN introduits sont autorisés et efficaces mais également si la manière de faire parvenir ces circuits entre en conformité avec les réglementations en place de la FDA.

c Tester les bons circuits

Les précieux circuits doivent ensuite être introduits dans un virus, multipliés puis testés dans différentes lignées cellulaires. L'étape de test est systématiquement considérée comme « un goulot d'étranglement » en tant qu'elle est dépendante de la physiologie des organismes vivants. C'est particulièrement le cas pour les cellules de mammifères où l'étape de transfection (ou de transduction), c'est-à-dire le fait d'introduire du matériel génétique dans une cellule eucaryote, reste une étape face à laquelle les praticiens sont si dépourvus qu'ils la qualifient volontiers de « magie noire ³¹⁹ ». Ces étapes sont prises en charge par Julia en raison de son excellente connaissance de la physiologie des cellules de mammifères acquise dans ses précédentes expériences professionnelles. Conformément à notre volonté de rester au plus près de la biologie synthétique nous nous concentrons ici uniquement sur le choix d'un « bon » circuit à tester.

L'étape de test de ces circuits qui se décompose en deux phases. Dans un premier temps, les 18 circuits sont introduits dans différentes lignées cellulaires modèles (CHO ou cellules de reins humains notamment) par transfection. On mesure alors par cytométrie de flux (FACS) la fluorescence de cellules isolées. Chaque circuit est en effet conçu pour émettre de la lumière (*output*) en présence de certaines molécules (*input*). Un circuit non fonctionnel, ou bien une cellule n'ayant pas intégré le circuit n'émet pas de lumière. La cytométrie est fortement sollicitée³²⁰ pour tester un grand nombre d'exemplaires d'un même circuit et mesurer statistiquement sa performance directement indexée sur la lumière produite à un instant T. Dans un second temps, Sue et Julia choisissent parmi les 18 circuits ceux qui seront ensuite testés dans des modèles

³¹⁹ Expression relevé au cours de nos observations à propos de l'étape de transfection.

³²⁰ En témoigne le planning de réservation de l'unique cytomètre de flux que se partagent les trois équipes et qui est constamment rempli plusieurs jours à l'avance de 8h à 23h.

animaux (souris) durant plusieurs semaines au sein de l'animalerie du Koch Institute située à quelques centaines de mètres. A la différence de la mesure de la luminosité d'un grand nombre de circuits sur un très court terme, la seconde phase de test privilégie le comportement d'un circuit au sein d'un organisme (et non une cellule isolée) sur le long terme. Loin d'être une évidence, le test des circuits est l'étape cruciale qui révèle les divergences et les différences de cultures épistémiques qui définissent la manière dont est défini un circuit qui « fonctionne » et plus largement sur les vecteurs de crédibilité qui importent :

«Nous avons discuté pendant une heure de ce qui se passe dans la nature. [...] Alors quand Sue pense, il pense: "J'ai ce circuit que j'ai construit, ce circuit avec ses mécanismes [de régulation]. Son travail est de prendre les entrées de la cellule et d'utiliser ces mécanismes de régulation et seulement si il a les bonnes conditions, il donne une sortie. Il est donc très simple d'avoir des entrées et des sorties. Sue a construit 18 circuits afin de trouver le circuit qui nous donne la bonne sortie pour l'entrée de la manière la plus propre. [...] Tout cela est très logique jusqu'à ce que l'on se penche sur la biologie. On utilise différentes lignées cellulaires et ce sont toutes des pommes, des oranges et des poires. Finalement, ce qui compte, c'est ce qui se passe chez les animaux. Qu'est-ce que je pense est les conditions les plus utiles pour ce qui se passe in vivo. Parce qu'on peut optimiser et optimiser à l'infini, mais si cela ne fonctionne pas in vivo, cela n'a pas d'importance. Sue a 18 différentes stratégies de biologie synthétique de fantaisie pour contrôler le virus. Et il veut construire plus mais il ne veut pas construire 18X10 circuits différents. Il veut réduire le champ à 3X10. Ce qui est spectaculaire parce que personne n'a construit autant de virus! Et moi je veux tout mesurer sauf que ce serait trop cher (rires) ».

Entretien avec Julia, Mars 2016

Si Julia admet volontiers que Sue excelle dans la conception et la construction de circuits (« *seulement lui sait faire ça, c'est ce qui le rend si bon* »³²¹), elle n'a de cesse de pointer les limites de l'approche ingénieure défendue par Sue notamment dans la validité de ces circuits. Pour Sue, un circuit fonctionnera d'autant mieux dans un organisme modèle s'il émet beaucoup de lumière. Sur les 18 circuits, Sue tend à choisir les circuits ayant obtenu la mesure la plus élevée par FACS. Le circuit est pensé comme un système qui, certes interagit avec son milieu, mais selon un ensemble de critères prédéterminés. Ces critères doivent être intégrés dès la conception de façon à ce qu'il puisse fonctionner

³²¹ Entretien avec Julia, mars 2016

de manière autonome, « orthogonal ». Pour Julia, les résultats de la cytométrie ne donnent qu'une « photographie » du comportement du circuit à un instant T, dans un milieu donné, sans l'assurance que le circuit réagisse de même au sein d'un organisme et sur le long terme. Elle est davantage intéressée sur l'effet que le circuit peut avoir sur l'expression des gènes de la cellule, ce qui demande de nombreuses analyses « omiques »³²² qui sont coûteuses. De plus Julia souligne l'importance d'un suivi régulier du profil des cellules infectées ce qui suppose de réaliser ces mesures de façon continue pendant tout le temps de l'expérience sur les souris. Ces éléments, indispensables pour être crédibles auprès des spécialistes des traitements contre le cancer impliquent de ne pas tester tous les circuits mais seulement trois. A nouveau alors que Sue milite pour choisir les plus lumineux, Julia le convainc des incertitudes possibles d'un test *in-vivo*. Le choix final prend alors la forme du compromis où un circuit très lumineux, un autre intermédiaire et un autre faiblement lumineux sont choisis pour la seconde phase.

2) Intégrer la biologie synthétique

Les éléments présentés au paragraphe précédent illustrent un problème récurrent dans les échanges quotidiens du laboratoire et dans les publications, auquel les membres du laboratoire sont confrontés : comment intégrer les *circuits* génétiques ? En-dehors de la question proprement épistémique, cette question est plus largement celle de l'intégration de systèmes expérimentaux distincts, de profils de chercheurs aux formations différentes et des régulations considérées.

A l'échelle du laboratoire, il est alors possible de distinguer deux types de stratégies. Chacune d'elles étant incarnée par Sue et Julia, elles se distinguent par le système expérimental engagé, les organisations, les figures scientifiques et leurs rapports aux applications. La première stratégie (Sue) est construite autour de la production de circuits pour la crédibilisation de la biologie synthétique en tant que discipline. La seconde (Julia), s'inscrit dans la continuité des activités de bio-ingénierie telles qu'elles sont menées au sein du département et du BPEC et s'orientent vers la production de nouvelles thérapies ou de procédés de fabrications de molécules thérapeutiques.

³²² Les omiques désignent l'ensemble des technologies apparus dans la lignée du projet génome humain (protéomique, transcriptomique) consistant à décrire le plus exhaustivement possible la composition moléculaire à un instant donné.

a Des circuits pour légitimer la biologie synthétique

Dans la première stratégie (incarnée par Sue), le degré d'intégration (contrôle) d'un circuit est indexé sur ce qu'est un « bon » circuit pour contribuer au développement de la biologie synthétique comme discipline.

Un circuit est considéré comme d'autant plus efficace que la mesure de la luminosité du circuit par cytométrie est haute, signe que le circuit a bien été intégré. Le terme d'intégration est à entendre d'un double point de vue. Premièrement, l'intégration désigne l'insertion physique du circuit dans l'organisme hôte, soit au sein d'un fragment d'ADN circulaire (plasmide) ou soit directement dans le génome. Une bonne intégration est alors une insertion qui se loge à l'endroit prévu et cela de façon durable. Deuxièmement, l'intégration doit être replacée depuis une lecture cybernétique : le circuit est d'autant mieux intégré qu'il possède des mécanismes d'autorégulation internes permettant d'utiliser les ressources de l'organisme hôte sans que le fonctionnement prévu par le concepteur n'en soit altéré. Le circuit est donc conçu comme un assemblage de briques mais 1- dont les éléments interagissent entre eux³²³ ; 2- qui interagit avec l'organisme hôte (un circuit pour fonctionner doit utiliser les ressources de l'organisme hôte mais de façon limitée afin que l'organisme puisse assurer ses « fonctions vitales »)³²⁴. Ainsi, l'objet principal de la conception est l'anticipation des interactions d'un circuit que l'on cherche au maximum à autonomiser avec un organisme-hôte. L'efficacité des circuits est directement liée à ces interactions que l'on ne peut prévoir et qui sont identifiées en procédant par essai-erreur de façon à complexifier le circuit en ajoutant de nouveaux systèmes régulateurs, donc de nouveaux fragments d'ADN.

Comme Sue, ces circuits sont l'œuvre d'individus formés dans des cursus d'ingénierie, en particulier d'ingénierie électronique. Il s'agit principalement de jeunes doctorants inscrits en thèse au MIT, qui oscillent entre le département d'ingénierie électronique et

³²³ Ainsi les trois PIs insistent sur l'imprévisibilité des interactions entre éléments standards : *"Ideally, modular genetic circuits can be assembled and swapped to create a desired function in defined test organisms, then introduced with intact function into more complex cellular systems. In current practice, the predictability of synthetic circuit design is hampered by various failure modes, including those internal to the circuit (incompatibility of input and output; interaction between parts, noise, and mutations) and external (cellular context dependence, extracellular environments, and unknown interactions with host components). As a result, engineering paradigms for constructing genetic circuits have included a trial-and-error approach using swappable modular parts, directed evolution, or a combination of both (90)."*

³²⁴ Au sein du laboratoire ce problème porte le nom de *resource sharing*. Emprunté à l'informatique, il désigne le fait que les circuits dépendent d'éléments de l'organisme hôte pour fonctionner.

celui de bio-ingénierie et dont certains n'ont appris à manipuler des organismes vivants qu'en arrivant au sein de l'institut (notamment à travers le concours iGEM). L'organisme le plus utilisé est *Escherichia Coli* dont les dizaines d'années de recherches et de domestication garantissent un apprentissage rapide. C'est d'ailleurs cet organisme que l'on privilégie pour tester de nouvelles formes de contrôles et de techniques d'assemblage. Ainsi, en 2016, Voigt publie un article dans la revue *Science* où il présente un logiciel de conception assistée par ordinateur permettant de construire des circuits génétiques complexes. L'outil, baptisé *Cello*, est conçu pour la construction de circuits très longs (plusieurs dizaines de kilos base) permettant d'effectuer des opérations logiques complexes par la mise en série de portes logiques. Tous les circuits sont testés dans *Escherichia Coli* et mesurés par cytométrie de flux³²⁵.

Ces circuits sont valorisés dans les publications académiques au sein de revues généralistes ou spécialisées en tant que preuve de concept d'une biologie synthétique qu'il s'agit d'ériger au rang d'une « discipline hybride » entre science et ingénierie³²⁶. En d'autres termes, les circuits génétiques décrits ci-dessus s'adressent en premier lieu à une communauté de biologistes de synthèse en cours de structuration et dont les travaux des PI sont centraux³²⁷. Voigt et Weiss multiplient les initiatives dans les espaces scientifiques traditionnels (articles programmatiques, organisation de conférences et de workshop, journal³²⁸). Weiss organise la *Mammalian Synthetic Biology Workshop (mSBW 1.0)*³²⁹, la première conférence internationale de biologie synthétique dédiée à l'application de la biologie synthétique sur les mammifères. Depuis 2013, cette conférence rassemble quasi exclusivement des scientifiques et des industriels de la

³²⁵ "The output states of each circuit were measured by flow cytometry and compared with the Cello predictions." Nielsen, A. A., Der, B. S., Shin, J., Vaidyanathan, P., Paralanov, V., Strychalski, E. A., ... & Voigt, C. A. (2016). Genetic circuit design automation. *Science*, 352(6281), aac7341.

³²⁶ "Synthetic biology should be considered a hybrid discipline, combining elements of both engineering and science to achieve its goal of engineering synthetic organisms." Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D. K., & Weiss, R. (2006). *Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline*. *Molecular systems biology*, 2(1).

³²⁷ Nous renvoyons le lecteur à l'analyse scientométrique du chapitre 1 de la partie 3.

³²⁸ Weiss et Voigt fonde le journal *Systems and Synthetic Biology* qui ne parvient pas à s'imposer comme un espace privilégié et stoppe sa publication durant l'année 2015. *Pour reprendre des indicateurs communs, dont il faut néanmoins souligner la limite, le journal ne dépassera pas un impact facteur de 2,85* https://www.researchgate.net/journal/1872-5325_Systems_and_Synthetic_Biology

³²⁹ L'acronyme reprend celui des conférences organisées par la *Biobricks Foundation* : SBX.0.

région de Boston spécialisés sur les questions de cancer. De son côté, Voigt préside la première conférence SEED (*Synthetic Biology: Engineering, Evolution & Design*) sous le giron de la *Society for Bioengineering (SBE)*, une ramification de l'*American Institute of Chemical Engineering (AiChE)*. La conférence accueille de nombreuses personnalités scientifiques très établies (Collins, Arnold, Silver, Elowitz) mais aucun membre du *Synthetic Biology Group* du MIT. Ce nouveau cycle de conférences reçoit l'appui du SynBERC et participe à faire connaître le nouveau journal consacré à la biologie synthétique établi par Voigt au sein du réseau de l'*American Chemical Society : ACS Synthetic Biology*.

Enfin, ces travaux visant à faire de la biologie synthétique une discipline ingénieure sur le modèle de l'électronique sont principalement soutenus par deux agences fédérales qui sont la NSF et la DARPA. Comme nous l'avons vu dans la présentation du cas numéro 3, Voigt et Weiss sont tous deux des membres du SynBERC, le centre financé par la NSF dès 2006. A cet égard ils ont pu bénéficier des premiers financements dédiés à la biologie synthétique pour le développement de leurs travaux. En 2015, la NSF lance un nouveau programme d'ampleur spécialement dédié à l'« extension des frontières de l'informatique ». Parmi les trois projets financés à hauteur de 10 millions de dollars chacun, l'un des d'eux- le *living computing program* - est attribué à l'université de Boston en partenariat avec le SBC. Bien que Voigt, Weiss et Lu ne soient pas les dirigeants du programme, ils participent à la rédaction d'articles, de conférences et d'encadrement d'étudiants en commun avec les chercheurs de l'université de Boston³³⁰. Enfin, à partir de 2011, la DARPA entame une première vague de financements pour la biologie synthétique³³¹ au terme de laquelle Ron Weiss et Chris Voigt sont lauréats d'une bourse (*grant*). Au début des années 2010, l'agence militaire est l'agence fédérale qui se montre la plus volontaire en matière de biologie synthétique³³².

³³⁰ Pour plus d'informations sur le projet voir <https://www.programmingbiology.org/>. Nous reviendrons plus en détails en dernière partie de ce travail sur ce projet et les trajectoires des chercheurs de l'université de Boston, en particulier sur celles du leader du projet Living Computing, Douglas Densmore, qui est un ancien post-doc du SynBERC.

³³¹ https://www.wilsoncenter.org/sites/default/files/final_web_print_sept2015_0.pdf

³³² Pour davantage de détails sur lesquels nous reviendrons voir http://www.synbioproject.org/site/assets/files/1386/final_web_print_sept2015.pdf

Le premier ensemble d'activités du laboratoire rend indissociable la construction de circuits génétiques et la contribution à la stabilisation de la biologie synthétique comme nouvelle discipline scientifique. Il s'agit de construire des circuits, d'établir des espaces propres où le contrôle est une affaire interne. Conceptuellement et matériellement, les dirigeants du centre cherchent à mettre au point une conception de circuits fiables qui nécessite l'isolation des portes du contexte génétique, de sorte qu'elles fonctionnent de manière identique lorsqu'elles sont utilisées dans différents circuits. La conception de circuits est analogue à celles de circuits électroniques : une succession d'éléments matériels à assembler dans le bon ordre (portes logiques) pour un traitement logique de l'information garanti par une intégration des interactions avec les éléments extérieurs au circuit. Le circuit génétique a son fonctionnement en propre, régi par les règles formelles et l'organisation du travail à la façon de l'électronique. L'internalisation du contrôle a également son pendant sur un versant social puisque ces travaux sont évalués par d'autres scientifiques *via* les espaces traditionnels de la construction d'une discipline (conférences, journaux). De plus, ces travaux sont localisés dans les programmes dédiés à la biologie synthétique en tant que discipline ingénieure (SBC, SynBERC).

b Des circuits thérapeutiques par la biologie synthétique

La seconde stratégie implique également des circuits génétiques mais dans un sens beaucoup plus superficiel. Un circuit désigne le résultat d'une manipulation de génie génétique classique par biologie synthétique. Celle-ci n'est pas tant considérée comme une discipline que comme un ensemble de techniques, une boîte à outils permettant d'augmenter les capacités de manipulation et de contrôle de la bio-ingénierie telle qu'elle est déjà stabilisée au MIT. A la différence des circuits mentionnés dans la section précédente, l'horizon des travaux n'est pas d'établir une discipline mais de mettre au point des applications thérapeutiques, en particulier des traitements contre le cancer. Cette différence est déterminante à plusieurs égards.

Premièrement, le système expérimental n'est pas fondé sur les mêmes critères de crédibilité et de faisabilité en tant que les circuits doivent fonctionner dans un certain milieu. Dans ce cas, et comme on l'a vu avec le cas de Sue et Julia, un bon circuit est un circuit qui fonctionnera dans quelques cas dans des modèles animaux, sur une longue durée (90 jours). Peu de crédit est donné aux résultats de cytométrie de flux qui ne traduisent qu'un comportement trop spécifique (une lignée cellulaire, un instant donné).

L'instrumentation clé est alors la salle de culture cellulaire du laboratoire et l'animalerie du Koch Institute qu'il est possible d'utiliser moyennant finance. De plus, les tests sur les modèles animaux s'associent de mesures diverses sur le métabolisme des organismes-modèles de façon à chercher une compréhension des phénomènes moléculaires. En d'autres termes, le circuit n'est pas considéré comme une pure boîte-noire mais comme une partie d'un organisme dont les variations permettent une compréhension des mécanismes moléculaires à l'œuvre dans l'organisme.

Deuxièmement, l'industrie est centrale dans le soutien et l'organisation des recherches du laboratoire. Depuis 2014, le SBC est financé par l'entreprise pharmaceutique Pfizer dans le cadre d'un partenariat s'élevant à près de 40 millions de dollars. Les projets financés sont ceux des équipes de Weiss et, dans une moindre mesure, de Lu. Le partenariat accompagne l'installation d'un nouveau pôle de R&D au sein de Cambridge où près de 1000 personnes travaillent dans des locaux de 280 000 m² à quelques centaines de mètres du centre. Le laboratoire de Weiss obtient un important contrat de recherche concernant l'utilisation d'outils de biologie synthétique pour l'optimisation d'un procédé de production d'anticorps déjà présent sur le marché. Ces anticorps sont produits par des cellules CHO, l'ancien organisme modèle choisi par le BPEC à la fin des années 90. Le projet, baptisé CHO2.0 s'accompagne du recrutement d'une vingtaine de nouveaux membres et l'acquisition d'instruments coûteux pour le laboratoire (robots automates pour la culture cellulaire). Le profil des recrutés est proche de celui de Julia : jeunes biologistes ayant déjà une expérience ou une formation avec le milieu médical. L'équipe Pfizer recrute également une technicienne avec une forte expérience dans l'utilisation d'automates de cultures pour les cellules de mammifères. Peu de temps avant mon arrivée, un autre contrat de recherche est signé entre le centre et une entreprise pharmaceutique dont on me tait le nom. De nouveaux membres contractuels sont recrutés qui s'associent aux membres déjà présents pour former le groupe « alpha » en référence aux travaux menés sur le virus du même nom³³³.

Troisièmement, l'efficacité et la pertinence des circuits sont jugées selon des critères réglementaires. Comme l'indiquent les citations de Sue un peu plus en amont, les

³³³ Je ne serai pas autorisé à en savoir davantage.

protocoles expérimentaux sont conçus de façon à respecter la réglementation de la *Food and Drug Administration* (FDA) en matière de biosécurité :

«Nous continuons à penser, ou peut-être que je continue à penser, que tout ce que nous faisons au niveau de l'ADN est l'ingénierie des génomes et chaque fois que vous pensez à l'application de thérapies, l'ingénierie des génomes est toujours un problème. d'ingénierie de sécurité. Et plus le circuit est complexe, plus le circuit pourrait être douteux. »

Entretien avec Sue, mars 2016

L'acheminement des circuits ne doit pas uniquement répondre à des contraintes internes au circuit. Comme le mentionne Sue, une stratégie visant à produire des preuves de concept pour la biologie synthétique choisit le vecteur³³⁴ permettant de pouvoir intégrer et acheminer le plus gros fragment d'ADN possible de façon à construire des circuits complexes. Or, pendant longtemps, la réglementation en thérapie génique n'autorisait que certains virus dont la capacité de charge (*load capacity*, c'est à dire la longueur du fragment d'ADN), est limitée à quelques milliers de paires de base. La situation a récemment changé avec l'autorisation de mise sur le marché de l'IMLYGIC™ le premier vaccin oncolytique viral autorisé par la FDA à la fin de l'année 2015³³⁵ pouvant transporter des fragments de plusieurs dizaines de milliers de paires de base.

Quatrièmement, le département de la santé américain se montre particulièrement présent dans les recherches menées par le SBC. Comme nous l'avons vu précédemment, Weiss est l'un des premiers à revendiquer vouloir appliquer les principes de la biologie synthétique aux cellules de mammifères. Depuis lors, son équipe collectionne les financements auprès du NIH avec au total plus de douze millions de dollars reçus entre 2006 et 2017 avec une nette envolée des montants à partir de 2013. Cette année-là, le NIH attribue un financement de plus de onze millions de dollars au MIT pour la création d'un nouveau centre de recherche : le *Center for Integrative Synthetic Biology*³³⁶.

³³⁴ Les vecteurs sont majoritairement des virus que l'on a modifiés pour les rendre inoffensifs. Parmi les vecteurs viraux, on distingue notamment les adénovirus, rétrovirus et lentivirus.

³³⁵ <http://www.amgen.com/media/news-releases/2015/10/fda-approves-imlygic-talimogene-laherparepvec-as-first-oncolytic-viral-therapy-in-the-us/>

³³⁶ <http://news.mit.edu/2013/synthetic-biology-center-nih-grant-1127>

En tant qu'il s'inscrit dans l'élaboration de nouvelles thérapies ou la mise au point de nouveaux procédés de fabrication, le second ensemble d'activités du laboratoire propose une réponse très différente à la question de l'intégration (contrôle) des circuits que nous qualifions d'externe. Dans la première stratégie, le degré d'intégration et de contrôle d'un circuit était indexé sur les normes épistémiques de la biologie synthétique. Dans la seconde stratégie, le rapport à la biologie synthétique s'inverse et celle-ci devient un outil de plus pour le développement d'applications thérapeutiques. En-dehors des réseaux de financement qui divergent, chaque circuit est pensé depuis l'organisme dans lequel il est inséré (spécification). Un circuit efficace et contrôlé est un circuit qui répond à certain nombres de contraintes extérieures à celles définies par la biologie synthétique : fonctionnement dans des modèles animaux, transport de ces circuits au sein de vecteurs viraux autorisés par la FDA et enfin utilisation de lignée cellulaire stabilisée de longue date dans l'industrie et au sein du MIT (cellule CHO).

C. Intégrer les circuits génétiques aux motifs de bio-ingénierie préexistants

Dans ce troisième et dernier temps, nous nous intéressons à la manière dont la notion de circuit assure la cohérence entre une nouvelle forme de bio-ingénierie (la biologie synthétique) et les formes déjà existantes au sein du département de bio-ingénierie.

1) Des circuits pour produire : dans la lignée du BPEC1

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la cellule CHO est la lignée cellulaire la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la production de protéines thérapeutiques. Utilisée aux côtés d'autres lignées cellulaires dans les premières années du BPEC pour tester certains modèles mathématiques du métabolisme mis au point par Sinskey et Stephanopoulos, la cellule CHO devient l'organisme modèle du BPEC à partir de 1996. Ce choix est principalement guidé par l'industrie pharmaceutique et s'accompagne de la création d'un consortium spécifique (Motif 1). Sous la direction de Lauffenburger puis de Griffith, le BPEC2 conserve une activité de recherche sur la mise au point de nouveaux procédés de production aux côtés de nouvelles directions conformément à sa vision de la bio-ingénierie (organoïde, thérapie génique, Motif 2). A l'arrivée de Ron Weiss, le MIT héberge donc depuis plusieurs décennies un réseau

organisé autour des cellules CHO : salles de cultures cellulaires, nombreuses souches expérimentales, praticiens expérimentés, partenariats de longues dates avec l'industrie. En 2011, Ron Weiss rencontre Nevin Summers à une conférence se tenant au Media Lab du MIT. Summers travaille à lever des fonds dans le cadre du *Biomedical Enterprise Program* (BEP), un programme associant l'école de management du MIT (*Sloan School*), la division des sciences et technologies médicales de l'université d'Harvard (HST) et les hôpitaux de Boston formant des entrepreneurs de la santé³³⁷. Summers est un habitué du milieu des biotechnologies de Cambridge qu'il fréquente depuis plusieurs décennies. Après avoir remporté le *Westinghouse-Intel Science Talent Search*, un concours scientifique prestigieux qui récompense chaque année une poignée de lycéens depuis 1942, Summers entreprend des études en biologie moléculaire au début des années 70 à l'université John Hopkins puis à Stanford où il termine son cursus sur fond de mobilisation pour les droits civiques. Il quitte alors le milieu académique avec la volonté de « *diversifier son background* » en étudiant la peinture. Il revient à Cambridge où il rejoint l'université de Harvard pour débiter une thèse en architecture³³⁸ qu'il achève en 1980. Après plus de 10 années passées à travailler dans l'immobilier à Boston, Summers quitte un milieu ébranlé par l'éclatement d'une bulle spéculative pour se lancer dans le milieu florissant des biotechs :

«Ce nouveau domaine de la biotechnologie a donné un sens à tout l'ADN que j'étudiais dans le premier cycle. Parce qu'il contient une valeur pharmaceutique supplémentaire. J'ai décidé de retourner à l'école - j'étais en milieu de carrière. Je suis donc allé au programme MIT Sloan School of Management appelé Management of Technology. Il s'agit d'un master, d'une durée de 12 mois, très intense, coordonné entre la MIT School of Engineering et l'école de management du MIT. On doit faire une thèse et j'ai choisi d'évaluer une nouvelle technologie qui était la thérapie génique. J'ai trouvé mon conseiller, qui était un ingénieur chimiste, Cooney. [...] J'ai utilisé mes interviews... Avoir une carte de visite du MIT ouvre des portes qui sont fermées sinon. [...] J'ai rencontré mon futur employeur qui était une société de capital-risque qui débutait une société de thérapie génique à San Francisco, sous licence d'une technologie du MIT. »

³³⁷ Le descriptif du programme indique que la « *Commercialization is KEY to bringing the benefits of bench-to bedside research to patient care.* » <http://studylib.net/doc/10281962/biomedical-enterprise-program-a-joint-venture-between-andamp%3B>

³³⁸ Il occupe pendant un temps le poste de jardinier auprès de la veuve du célèbre architecte Walter Gropius pour lequel il nourrit une très grande admiration.

Entretien avec Nevin, février 2016

Summers travaille plusieurs années pour cette start-up avant de fonder sa propre entreprise à la fin des années 90. Aux côtés de Georges Church, il crée *Cistran Corp*, une start-up dont le projet est de développer des diagnostics thérapeutiques à partir d'une technologie de séquençage mise au point par Church. L'histoire tourne court et Cistran sombre faute de pouvoir lever assez de capitaux en raison de l'explosion de la bulle internet qui touche l'ensemble de la finance technologique au début de la décennie. Après une période sans emploi il rejoint l'entreprise *Hybridon Inc.* où il occupe le poste de directeur stratégique pendant plusieurs années³³⁹ avant de rejoindre le MIT pour la direction financière du *Biomedical Enterprise Program*.

Summers rencontre à nouveau Ron Weiss en 2012 à l'occasion de la retraite annuelle du SynBERC sur le campus du MIT. Il est particulièrement impressionné par l'article publié dans *Science* en 2011 à propos de la mise au point de circuits génétiques à base d'ARN pour la détection de cellules cancéreuses. Si comme il nous l'avoue lui-même, la première rencontre avec la biologie synthétique sur la côte Est l'a laissé de marbre, l'article de Weiss est une révélation. Il demande à se joindre à l'équipe de ce dernier pour « *mettre ses compétences de l'industrie*³⁴⁰ » au service du SBC, alors naissant. Weiss accepte avec la contrepartie que Summers participe aux cours en ligne donnés par Adam Arkin et lui-même ainsi qu'aux projets de l'équipe iGEM du MIT afin de se mettre à jour du point de vue des pratiques de laboratoire. Familier des nombreux espaces de Cambridge où se nouent l'industrie, la finance et la science, Summers rencontre peu de temps après le directeur de la division de Pfizer *Biotherapeutique*, JC Gutiérrez-Ramos :

«Lors d'une conférence, j'ai rencontré la tête de Pfizer biothérapeutiques. Au cours d'un déjeuner, j'ai pu présenter la biologie synthétique en deux minutes. Il était très excité par tout ça. 'C'était un cadre de l'industrie pharmaceutique inhabituel parce qu'il venait d'une biotech. [...] Il m'a fallu quelques mois avant la première réunion pour le présenter à Ron, Chris Voigt et Tim Lu qui étaient les principaux membres du SynBio de la SBC. »

³³⁹ Basée à Cambridge et spécialisée dans le diagnostic thérapeutique, Hybridon sera rachetée par Idera Pharmaceuticals en 2004.

³⁴⁰ Entretien réalisé auprès de Nevin, 25 février 2016

Entretien avec Nevin, février 2016

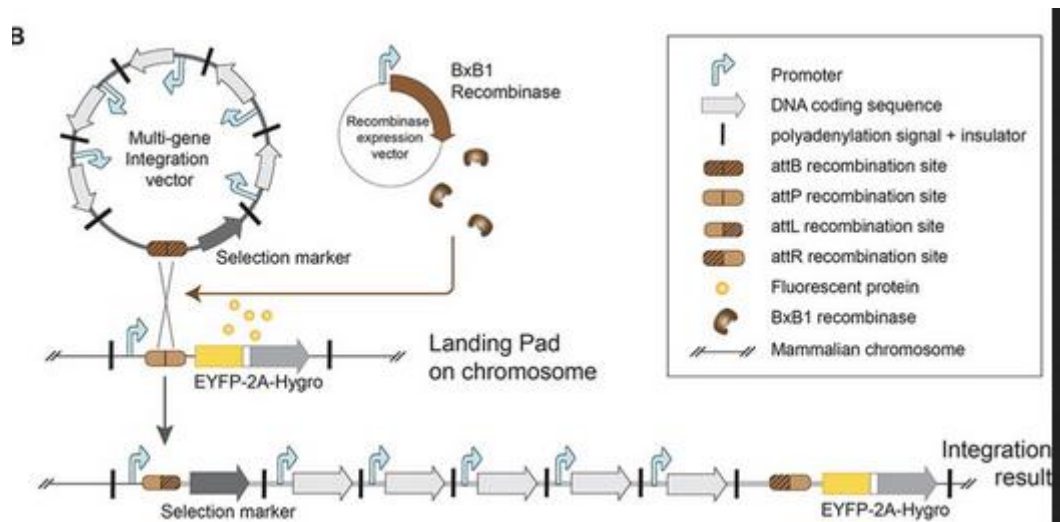
Durant l'été 2013, de nombreuses réunions sont organisées dans la salle de conférence du SBC entre les équipes du pôle R&D de Pfizer nouvellement installé à Cambridge et les membres du SBC. Sous le sceau d'un accord de confidentialité mutuel, tout le monde est invité à présenter ses recherches en cours. Trois pistes de recherche sont alors retenues par Pfizer : 1- des travaux sur la flore intestinale (microbiome) avec l'idée d'introduire des circuits génétiques dans des bactéries pour le développement de nouvelles thérapies ; 2- la mise au point de nouvelles stratégies de thérapie génique (cf cas de Sue et Julia) ; 3- enfin, l'utilisation des outils de la biologie synthétique pour le contrôle de la glycolysation d'anticorps produits par les cellules CHO (ce qui est, rappelons-le, la thématique de recherche initiée au BPEC dès la fin des années 80). Summers est alors en charge de rédiger des propositions détaillées au nom du SBC :

«C'était moi dans cette pièce, en train d'écrire le projet. Je pense que personne n'aurait pu écrire trois projets détaillés, avec des horaires et des budgets ... Donc j'en ai fait un, j'envoie une version à Ron, il l'a modifiée etc. On a appelé ça CHO2.0, l'idée est de construire une boîte à outils de technologies de modification génomique qui permettent de placer où vous voulez de gros morceaux d'ADN synthétique dans des cellules de mammifères, [...] 70% des produits thérapeutiques sont fabriqués par les cellules CHO.. Elles ont été découvertes en 1957 et Genentech a obtenu une approbation pour le premier produit en 1987 et à partir de ce moment-là, il y a eu une norme. C'est pré-génomique, mais maintenant nous avons la génomique. L'autre aspect important, c'est parce que les brevets expiraient. On voyait apparaître des biosimilaires, essentiellement des génériques qui attaquaient les compagnies pharmaceutiques, et qui commençaient à fabriquer des génériques. Les pharma qui ont des brevets veulent conserver leur franchise, il y avait donc un marché pour concevoir de meilleures cellules. Le prix du séquençage a chuté, une goutte d'ADN synthétique, et finalement, la dernière chose qui manquait pour un bouleversement parfait c'était un langage de conception que la biologie synthétique a apporté. »

Entretien avec Nevin, février 2016

Le projet est validé quelque mois plus tard et se concrétise par l'annonce d'un partenariat de trois ans entre Pfizer et le département de bio-ingénierie. La direction de Pfizer est particulièrement intéressée par les travaux menés par une partie de l'équipe de Weiss sur la mise au point d'une plate-forme pour tester des circuits génétiques dans les cellules de mammifères. Peu de temps avant le partenariat, l'équipe publie un article qui présente une méthode pour tester un grand nombre de circuits génétiques dans les cellules de

mammifères³⁴¹. L'article présente une méthode en deux temps où il s'agit d'abord d'insérer de façon précise des séquences d'ADN visant à accueillir les circuits génétiques (ces séquences sont appelées *landing pad*), puis de construire des circuits génétiques ensuite insérés au niveau des *landing pads*. Du point de vue de la biologie synthétique, l'objectif est de pouvoir comparer les circuits entre eux en standardisant le plus le contexte cellulaire de façon à répondre aux critiques des biologistes³⁴².



Dans l'article, les *landing pads* sont insérés dans différentes lignées cellulaires, dont la lignée CHO³⁴³. La réglementation de la FDA autorisant les cellules CHO pour la synthèse de protéines recombinantes et les infrastructures de production étant déjà existantes pour cette lignée, Pfizer y voit une manière de transformer les techniques de

³⁴¹ Duportet, X., Wroblewska, L., Guye, P., Li, Y., Eyquem, J., Rieders, J. & Weiss, R. (2014). A platform for rapid prototyping of synthetic gene networks in mammalian cells. *Nucleic acids research*, 42(21), 13440-13451.

³⁴² Ces derniers remettent en question la commensurabilité des mesures par cytométrie de flux en insistant sur le caractère erratique de l'insertion du circuit.

³⁴³ Les séquences du landing pad ont été insérées grâce à l'utilisation de techniques d'édition de génome (doigt de zinc) dans une zone connue du chromosome connue pour être particulièrement bien régulée. Duportet, X., Wroblewska, L., Guye, P., Li, Y., Eyquem, J., Rieders, J., & Weiss, R. (2014). A platform for rapid prototyping of synthetic gene networks in mammalian cells. *Nucleic acids research*, 42(21), 13440-13451

R&D interne à moindre risque tout en prolongeant des marchés menacés par l'échéance des brevets :

«La plupart des scientifiques de l'industrie pharmaceutique travaillent avec de l'ADN recombinant depuis les années 1990. Je veux dire par là que lorsque nous devons exprimer une protéine ou un anticorps, nous transfectons une lignée de cellules CHO dans des bactéries. Les vecteurs vont dans de nombreux endroits: certains d'entre eux sont cassés, d'autres sont modifiés. Et puis on attend des mois pour avoir le bon contrôle de la glycolyse ... J'avais donc près de 800 personnes et 500 millions de dollars dans ce département et la plupart du temps j'avais l'impression qu'on gaspillait [...] Et j'ai découvert la biologie synthétique. Ron parlait du landing pad, pas seulement d'aller n'importe où, mais d'obtenir votre transgène dans des endroits spécifiques. (Tout ce qui n'était pas dans l'industrie, pas seulement Pfizer.) Avant on sélectionnait la glycolysation basée sur la phénoménologie,... Par exemple on changeait le niveau d'oxygène dans le bioréacteur, ou la quantité de glucose, puis on changeait les conditions et ça nous donnait une meilleure glycolyse. Et ces gars, Ron, Chris sont venus et on dit «Vous voulez contrôler cette lignée cellulaire? Vous mettez ce circuit ». Donc, ma première introduction à la biologie synthétique c'était la fabrication, la fabrication de meilleurs produits biologiques. [...] C'est pourquoi nous établissons ce grand cadre. Il s'agissait de produits biologiques connus que nous produisions, nous nous sommes demandés comment les produire plus efficacement, comment les produire à moindre coût. »

Entretien avec le responsable du pôle R&D Biotherapeutics de Pfizer, avril 2016

Un groupe de recherche se forme, constitué de membres du laboratoire, de nouvelles recrues (cinq post-doctorants, essentiellement des biologistes, ainsi que des techniciens issus de l'industrie pharmaceutique) et de chercheurs de Pfizer. Au total une quarantaine de personnes travaillant sur le projet CHO2.0 se rencontrent deux fois par mois dans les locaux du SBC³⁴⁴. Le projet est dirigé par une ancienne post-doctorante de Weiss qui est employée quelques mois plus tard par l'entreprise. Une salle de culture est aménagée au 3^{ème} étage du SBC. L'accès y est rigoureusement restreint aux membres du groupe Pfizer qui sont les seuls à pouvoir bénéficier des infrastructures nouvellement installées. Ceci n'est pas sans générer quelques tensions au sein du laboratoire où les autres membres doivent se partager un espace et une instrumentation limités. Les cellules CHO

contraignent plus fondamentalement les approches de biologie synthétique développées dans le centre. Au cours d'une des réunions de laboratoire à laquelle nous avons pu assister, un jeune doctorant encadré par Ron Weiss et une spécialiste du contrôle de l'ingénierie électronique présente une expérience dont l'objectif est de mesurer l'activité (ou « force ») des promoteurs les plus utilisés dans les différentes lignées cellulaires utilisées dans le laboratoire. L'expérience est réalisée initialement aux côtés de Sue et Julia pour tester l'activité des promoteurs dans les lignées cancéreuses. Alors que l'activité des promoteurs dans ces dernières est relativement similaire, elle chute lorsque les promoteurs sont exprimés dans les cellules CHO. Si la conclusion que le jeune doctorant tire est de dire que « *les cellules CHO sont nulles [CHO cell suck]* », il est repris par les biologistes de la salle qui lui font remarquer que les cellules CHO sont « tout simplement » des cellules trop éloignées des hommes par rapport aux autres cellules testées. Le lien des cellules CHO à la production les éloignent doublement des cellules cancéreuses qui sont principalement utilisées pour la recherche (académique ou industrielle). Considérée comme « usine vivante », les cellules CHO ont été sélectionnées pour produire des protéines thérapeutiques en grand nombre. Ce faisant, et comme le fait remarquer Ron Weiss³⁴⁵, les promoteurs utilisés par l'industrie- et tenus secret- ont été sélectionnés au terme de plusieurs décennies.

2) Des circuits dans la lignée du département de bio-ingénierie

Comme nous l'avons auparavant mentionné, l'arrivée de Douglas Lauffenburger à la direction du BPEC en 1998 s'accompagne d'un projet de définition et de stabilisation de la bio-ingénierie au sein de l'organisation du MIT. La nouvelle direction du BPEC est entièrement tournée vers le développement d'un département autonome possédant son propre cursus universitaire et enfin une académisation passant par un rapprochement avec la biologie des systèmes (Motif 1 et 2). Le projet de recherche du BPEC, qui reste le pôle central du département en construction, ne se concentre désormais plus sur la

³⁴⁴ Ces réunions ont bien évidemment été inaccessibles.

³⁴⁵ Ron Weiss insiste sur la spécificité des cellules CHO « *Tu ne penses pas que, après des années et des années à être sélectionnées pour produire, certains promoteurs peuvent être ok mais d'autres... Je veux dire, la production à partir des cellules CHO s'est focalisée sur des promoteurs spécifiques et les cellules ont développé moins de capacités pour d'autres promoteurs ?* »

mise au point de procédés de production mais sur les nouvelles thérapies (thérapies géniques et cellules souches³⁴⁶). Les travaux que mène Ron Weiss depuis Princeton en font le candidat idéal pour remplacer Drew Endy. Travaillant à développer des circuits génétiques dans les cellules de mammifères, ses recherches s'inscrivent dans les deux axes de l'ancien BPEC³⁴⁷. L'intégration des recherches des membres du SBC à celles menées au sein du département de bio-ingénierie est fortement médiée par les agences fédérales.

En 2011, la DARPA entame une première vague de financements pour la biologie synthétique³⁴⁸ au terme de laquelle Ron Weiss est lauréat d'une bourse. Au-delà de la mise à disposition de ressources financières, l'agence est également très présente dans l'orientation même du contenu des recherches et est à l'origine du « tournant ARN » (*RNA turn*) du laboratoire mentionné par Sue un peu plus haut:

«En 2011, nous avons commencé une collaboration avec DARPA, je dis collaboration parce que DARPA était très impliqué dans le projet. Nous nous sommes rencontrés très régulièrement et, dans un sens, la DARPA nous a beaucoup guidés dans la transition vers l'ARN. Nous avons obtenu la subvention et la bourse, nous faisons exactement ce qu'il y avait dans la subvention. Au cours de la première année, il s'est avéré qu'ils n'étaient pas très satisfaits de la direction et ils ont suggéré de chercher d'autres idées. [...] J'ai été impliqué dans le développement d'une plateforme pour l'intégration d'un circuit complexe, mais quoi que vous fassiez, c'est de l'ingénierie des génomes et vous revenez toujours au même problème, tous ceux qui ont peur de voir des processus incontrôlés. On s'est alors dit : et si on essayait d'encoder des circuits de biologie synthétique dans l'ARN seulement?. L'ARN n'intègre pas le génome mais il est encore une information pour encoder le circuit. Nous avons proposé ça à la DARPA et ils ont aimé l'idée. »

Entretien avec la responsable du projet Pfizer et ancienne post-doc du groupe de Ron Weiss, avril 2016

Le tournant ARN permet à la fois d'obtenir le soutien de la DARPA mais également de proposer une stratégie en matière de thérapie génique susceptibles de faire oublier les

³⁴⁶ « The center's NSF-supported strategic plan continues to focus on therapeutic gene biotechnology, with two major engineered-system objectives: an *ex vivo* approach employing genetically-engineered stem cells, and an *in vivo* approach employing targeted viral or synthetic vectors. » Rapport annuel du MIT, 2001-2002 <http://web.mit.edu/annualreports/pres02/08.12.html>

³⁴⁷ Pas une semaine ne passe sans que l'agenda du laboratoire ne fasse état d'une réunion DARPA. Ces réunions sont confidentielles et ne concernent que les responsables de projet et la direction du laboratoire.

controverses du début des années 2000. En 2000, les premiers essais de thérapies géniques sont fortement remis en question suite au décès de Jesse Gelsinger. Le jeune américain de 19 ans meurt le 5 octobre 1999 à l'hôpital de l'institut de thérapie génique de Pennsylvanie alors qu'il suit un essai clinique dans le cadre d'une insuffisance hépatique. L'affaire prend de l'ampleur quand peu de temps après, le NIH révèle que 650 problèmes « graves » ayant eu lieu depuis les premiers essais cliniques n'avaient pas été signalés³⁴⁹. La FDA emboîte le pas au NIH en révélant que six décès de patients impliqués dans des thérapies géniques sont encore classés suspects. Alors que le président Clinton demande un rapport au département de la Santé concernant les procédures de consentement éclairé, les essais de thérapie génique sont mis en suspens pour un temps. Le caractère inoffensif du virus est contesté et l'on s'interroge sur la capacité de ce dernier à introduire des séquences d'ADN dans le génome du patient sans risque. Les circuits d'ARN offre alors une solution qui est de ne pas s'insérer dans le génome et donc d'éviter l'assimilation aux premiers tests de thérapie génique.

La DARPA n'est pas la seule agence à s'intéresser aux travaux du SBC et à participer à l'intégration du centre avec le département de bio-ingénierie. A partir du début des années 2010, le département de la santé met à disposition d'importants financements pour le développement d'applications issues de la biologie synthétique. En 2013, le SBC remporte plus de 11,4 millions de dollars dans le cadre de l'appel P50 organisé par le NIH pour créer le MIT- *Center for Integrative Synthetic Biology* (CISB). Les contraintes du programme participent un peu plus à l'intégration de la biologie synthétique au département de bio-ingénierie dirigé par Lauffenburger. Premièrement, le financement s'inscrit dans le cadre du programme national des centres pour la biologie des systèmes (*National Centers for Systems Biology*, NCSB) qui, depuis 2004, a officiellement pour objectif de rapprocher la biologie des systèmes et la pharmacologie. En choisissant le SBC pour diriger le nouveau centre de biologie des systèmes, le NIH prolonge les programmes en matière de biologie des systèmes mené au sein du MIT comme la « *Computational and Systems Biology Initiative* » animée par Lauffenburger depuis le début des années 2000. Deuxièmement, le programme NIH impose trois thématiques au

³⁴⁸ https://www.wilsoncenter.org/sites/default/files/final_web_print_sept2015_0.pdf

³⁴⁹ http://www.liberation.fr/societe/2000/02/10/coup-d-arret-a-la-therapie-genique-aux-etats-unis-le-deces-d-un-jeune-homme-revele-les-risques-encou_316045

centre qui à nouveau facilite l'intégration des travaux menés par Weiss, Voigt et Lu au sein du département de bio-ingénierie : la thérapie contre le cancer, la création de tissus biologiques artificiels et les maladies infectieuses.

Enfin, la NSF participe également à sceller les circuits génétiques du SBC aux travaux du département à travers deux types de dispositifs. On retrouve d'abord le dispositif ERC qui, après avoir financé à deux reprises le BPEC, a soutenu le SynBERC qui est l'un des espaces clés pour la biologie synthétique défendue par Weiss et Voigt comme nous l'avons déjà vu auparavant. Davantage, c'est également au sein du SynBERC que les deux hommes ont côtoyé pour la première fois Kristala Prather, membre associée du département d'ingénierie chimique du MIT. Le SynBERC a ainsi permis à Weiss et Voigt de faire ce qu'il était impossible d'envisager auparavant sur le site du MIT : intégrer la biologie synthétique au projet de bio-ingénierie de la première direction du BPEC. Deuxièmement, en 2010, la NSF attribue au MIT un financement pour la création d'un centre pour la science et la technologie (STC) de plus de 17 millions de dollars : Le centre pour le Comportement émergent des systèmes cellulaires intégrés (EBICS)³⁵⁰. Associant dix universités, le centre est dirigé par le MIT autour de l'objectif de développer « *la science et la technologie nécessaires pour créer des groupes de cellules vivantes (également appelées machines biologiques) au fonctionnement souhaité et pouvant effectuer des tâches déterminées.* »³⁵¹ Sept groupes de travail se mettent en place permettant à des axes de recherches déjà initiés par Griffith³⁵², la création de tissus cellulaires artificiels, d'être prolongés par Ron Weiss³⁵³.

Les circuits génétiques du SBC sont ainsi intégrés, tant du point de vue épistémique qu'organisationnel, dans la lignée du département dirigé par Lauffenburger et Griffith. Pour ces derniers, la stratégie d'autonomisation de la bio-ingénierie a été menée depuis le MIT en

³⁵⁰ Massachusetts Institute of Technology (lead), Georgia Institute of Technology, University of Illinois at Urbana-Champaign, City College of New York, Morehouse College, University of California-Merced, Brigham and Women's Hospital, Emory University, Princeton University, Tufts University, University of Georgia.

³⁵¹ <http://grantome.com/grant/NSF/CCF-1521925>

³⁵² Rappelons à nouveau que Griffith est particulièrement impliquée dans des projets visant à développer des biosenseurs pour l'armée américaine *via* un projet fédéral d'ampleur encadré par la DARPA au début des années 2000 (Tissue-based Biosensors).

³⁵³ <http://ebics-dev.mit.edu/research/working-groups/organoid-formation>

tant qu'autonomie administrative à partir du regroupement de plusieurs centres indépendants dont les ressources étaient garanties par des organisations extérieures (agences fédérales, fondations, industries). Le SBC vient alors ajouter un nouveau centre à la nébuleuse qu'est le département de bio-ingénierie. Bien que développant des pratiques de recherches de façon autonome, le SBC trouve dans les financements des agences fédérales, les espaces permettant d'aligner la biologie synthétique et la bio-ingénierie.

Conclusion du motif 3

Le *Synthetic Biology Center* du MIT cherche à discipliner la biologie synthétique au sein du MIT. Le départ de Drew Endy et la dissolution du *Synthetic Biology Group* à la fin des années 2010 n'a pas entraîné une disparition de la biologie synthétique au MIT mais une transformation de ses manières de faire qui l'ont rendu conciliable, bien que distincte, des formes préexistantes de bio-ingénierie. Après le départ d'Endy, la biologie synthétique est disciplinée au sens où elle est à la fois conservée, prolongée au sein du MIT mais également atténuée dans ses velléités de rupture. Les scientifiques choisis par l'institut pour prolonger l'approche biobrick™ construisent une biologie synthétique compatible avec la façon dont s'incarne, s'expérimente et s'institutionnalise la bio-ingénierie au MIT. La biologie synthétique en tant que projet de biologie *open source* n'a pu trouver grâce aux yeux de l'institut en-dehors du concours iGEM. Il en est tout autre de celui d'une biologie synthétique dont les partisans sont des scientifiques-entrepreneurs cherchant à institutionnaliser le domaine dans les canaux disciplinaires traditionnels (conférence, revue), conformément aux pratiques et espaces d'appropriation qui sont la norme (brevet, start-up).

Tableau 6: Tableau récapitulatif des motifs 1, 2 et 3

	1-Faire entrer la biologie moléculaire en production : <i>Le BPEC entre 1985 et 1998)</i>	2-Hacker la bio-ingénierie : <i>l'approche biobrick™ entre 2000 et 2010</i>	3- Discipliner la biologie synthétique (<i>Le Synthetic Biology Center à partir de 2010)</i>
Bio-ingénierie comme...	Programme Fédéral	Utopie	Discipline
Système expérimental	Biologie moléculaire/ génie biochimique. Pilote_Fermenteurs/ADN recombinant	Très hétérogène. Techniques d'assemblages (biologie moléculaire) Logiciel de conception (RBS Calculator).	Gène synthétique/techniques d'assemblage d'ADN/instruments automatiques issus de la génomique Cytométrie de flux//Modèles animaux
Organisations/institutions	MIT, Programme ERC	Nouvelles organisations <i>ad-hoc</i> (BioBricks Foundation, concours iGEM, Openwetware) MIT, Berkeley, Harvard, UCSF, Prairie View Programme ERC	Locales (département d'ingénierie biologique et d'électronique du MIT) Nationale (DARPA)
Marchés/l'industrie	Médicaux innovants (protéines thérapeutiques) Pharma (Merck)/Biotech (Biogen)	Industrie de gènes de synthèse Start-up (Amyris, Codon Devices)	Médicaux existants (augmenter la productivité) Pfizer Innovants (nouveaux vaccins) Start-up (Synlogic)/CRO
Figures du scientifique	Chercheur académique/Ingénieur des bioprocédés	Chercheur entrepreneur/ Biohacker	Chercheur entrepreneur/Partenariat avec l'industrie/ingénierie en électronique ou en informatique.

L'articulation entre les pratiques du centre, la prise de distance avec l'approche biobrick ainsi que la stratégie d'intégration au sein de formes préexistantes de bio-ingénierie sont garanties par le circuit génétique. Premièrement les circuits génétiques désignent de façon générale la production scientifique du SBC tout en étant adaptés localement. D'un côté, le circuit génétique est traduit de façon littérale depuis une perspective d'ingénieur en électronique comme l'assemblage de composants matériels conçus de façon à réaliser une opération logique. En mettant au premier plan la notion de circuit, les dirigeants du SBC articulent un épisode glorieux de la biologie moléculaire à leur projet scientifique qui ne se présente plus en rupture mais dans la lignée de la biologie contemporaine. Autour de cette interprétation, se constitue un réseau d'organisations spécifiques dédiées à la biologie synthétique, un système expérimental et un collectif organisé autour de la stabilisation de la biologie synthétique comme discipline. De l'autre côté, le circuit désigne des constructions génétiques classiques faisant intervenir de nouveaux services (gènes de synthèse) ou techniques d'assemblages

d'ADN. Deuxièmement, la notion de circuit marque la distance mesurée des membres du SBC avec la vision utopique du *Synthetic Biology Group* qui s'appuyait sur la biobrick™. Loin d'une stratégie d'extension virale de la biologie synthétique à travers l'échange d'un standard open-source par des praticiens passionnés (biobrick™), les PI du SBC ont participé à stabiliser une discipline académique depuis un centre, avec le soutien de l'industrie et des institutions académiques existantes. A l'orthogonalité radicale des assemblages de biobrick™ et des formes institutionnelles associées, le SBC propose une orthogonalité mesurée où les circuits génétiques sont certes construits selon une logique d'autonomisation mais de façon à être intégrés au sein de l'organisme, des pratiques et des institutions existantes.

Il est encore trop tôt pour proposer une interprétation des causes de ces déplacements dont nous indiquons d'ores et déjà que nous refusons d'y voir uniquement l'alignement réussi d'un groupe de scientifiques (Voigt, Weiss et Lu) ou bien la normalisation par un certain nombre d'organisations (MIT, agences fédérales, industrie) d'un projet utopique. Nous laissons ici en suspens cette question qui sera ré-ouverte dans la dernière partie de ce travail.

Conclusion de la première partie

Discipline scientifique, utopie, département académique, programme fédéral... Si notre ambition n'était pas de figer la bio-ingénierie mais de décrire ces différents motifs pour saisir la manière dont elle opère, reste que nous n'attendions pas à rencontrer une telle hétérogénéité d'objets, de pratiques, d'organisations, d'industries ou encore de discours.

Il est tout à fait possible d'offrir une lecture de chaque cas à l'aide des outils de la sociologie de la traduction. En un sens, nous avons mis à jour cinq processus de traduction distincts dont chacun a été à l'origine d'un agencement sociotechnique- c'est-à-dire « *une combinaison d'êtres humains et d'appareils techniques qui sont pris dans une configuration dynamique* » plus ou moins robuste et abouti (Callon, 2003)-. Pour ne prendre qu'un exemple, revenons sur notre premier cas. On peut considérer que Wang, Sinskey, Cooney et Stephanopoulos ont su associer le problème de l'application de la biologie moléculaire au problème de l'optimisation des procédés (problématisation). Si les cellules de mammifères modifiées génétiquement veulent se perpétuer, si les industriels veulent produire des protéines thérapeutiques de bonne qualité en quantités industrielles, si les scientifiques veulent accroître leurs connaissances alors il faut connaître les mécanismes de la glycolysation (point de passage obligé). Wang et les autres travaillent alors à mettre au point des procédés permettant aux cellules de mammifères d'avoir les nutriments nécessaires, la bonne température, de voir les molécules d'intérêt évacuées. Conjointement, Wang s'appuie sur la filière de l'industrie chimique et pharmaceutique américaine et sur les demandes de l'OSTP vis à vis de la NSF (intéressement). La création du BPEC vient consacrer un enrôlement réussi³⁵⁴ où se structurent les relations entre cellules de mammifères modifiées, industrie pharmaceutique et la NSF. Des déplacements s'opèrent et le réseau se stabilise autour des cellules CHO, d'un consortium d'industriels et d'une communauté naissante (ingénierie métabolique) à travers toute une chaîne de traduction (étude structurale des

³⁵⁴ Les ruses de Wang sont alors les réunions organisées auprès de la commission de la NSF, l'organisation des dîners avec les industriels et les correspondances avec ces derniers ou encore la variation dans les procédés de production.

protéines, courbe cinétique, modélisation etc.) aboutissant à des publications et des brevets. Nous pourrions développer de la même façon pour chacun de nos cas où l'on retrouve un groupe central de scientifiques (Endy/Knight/Rettberg/Arkin, Weiss/Voigt/Lu) occupés à problématiser, intéresser et enrôler divers humains ou non-humains autour divers points de passage obligés. Ajoutons qu'une interprétation en termes de traduction nous pousserait à une relecture plus détaillée des négociations et autres déplacements que nous avons parfois passés sous silence. Dès lors aucun besoin de parler de bio-ingénierie si ce n'est pour nommer un processus qui aurait pu porter bien d'autres noms³⁵⁵ ! Cependant, l'épaisseur de ces opérations a un coût³⁵⁶ analytique fort qui est de considérer que chaque traduction redéfinit les termes, les alliances, les relations ou encore les identités à *chaque* fois. Or, les cas développés ci-dessus témoignent de la récurrence et de la persistance de certaines relations entre organisations (MIT, NSF), certains objets (cellules CHO), certaines relations (partenariat industriels), certain programme (le programme ERC).

Si on peut être tenté d'y voir la simple persistance de logique de champs, il nous semble pourtant que la bio-ingénierie ne peut être considérée comme un champ scientifique. Dans leur théorie des champs d'action stratégique (CAF) inspirés du travail de Bourdieu, Fligstein et MacAdam (2012) indiquent quatre aspects sous-jacents à la définition d'un CAF à savoir 1- une compréhension commune de ce qui se joue dans le champ, c'est-à-dire de ce qui est en jeu ; 2- un ensemble relativement fixe d'acteurs dont les rôles et les rapports de pouvoir sont admis par les membres du champs de manière consensuelle 3- une compréhension partagée de la nature des règles qui gouvernent les interactions au sein du champ ; 4- l'existence d'un cadre interprétatif permettant aux acteurs stratégiques, individuels et collectifs, de donner sens à ce que les autres font. Certes on retrouve des acteurs récurrents mais aucune règle-formelle ou informelle-spécifique à la bio-ingénierie ne permet d'articuler ces éléments structurants et, avec ces derniers, les différents motifs de bio-ingénierie. Les règles que nous avons identifiées sont davantage empruntées aux organisations existantes et adaptées autour de la

³⁵⁵ Ajoutons qu'une interprétation en termes de traduction nous pousserait à une relecture plus détaillée des négociations et autres déplacements que nous avons parfois passés sous silence.

³⁵⁶ Ce coût est ouvertement revendiqué par les théoriciens de l'ANT comme nous l'avons mentionné en introduction.

définition de la bio-ingénierie qui est constamment ré-ouverte. Nous avons pu voir en quoi le MIT- en particulier l'organisation en département- est une ressource pour stabiliser les différentes visions de la bio-ingénierie. Cependant, au sein même de l'institut, nous n'avons pas identifié de règle formelle ou informelle autour de la bio-ingénierie, ni un cadre interprétatif fixe entre les différents motifs. Le bio-ingénierie constitue une prise dans les diverses stratégies de petits groupes d'acteurs mais également pour les agences fédérales et les industries. Le processus institutionnalisation apparaît comme labile, toujours incomplet mais continuellement à l'œuvre. On ne sait pas ce qu'est la bio-ingénierie. On sait déjà ce qu'est la bio-ingénierie. Aussi, même en se cantonnant à un institut, aussi prestigieux et important soit-il, il est impossible de ranger la bio-ingénierie dans l'un des quatre régimes de production de savoir identifiés par Terry Shinn et Anne Marcovitch (2012). La bio-ingénierie n'appartient pas à strictement au régime disciplinaire quand bien même elle est mobilisée par les acteurs pour contribuer au développement de disciplines académiques comme l'ingénierie métabolique ou bien la biologie synthétique dont nous verrons qu'elles répondent pourtant à des logiques d'auto-référencement fortes (Partie 2 et 3). La centralité de la notion de contrôle que nous avons pointée dans la dernière partie tend à rapprocher la bio-ingénierie du régime utilitaire. Au-delà de sa dimension épistémique, cette partie montre en effet que les agences fédérales (NSF en tête) et les industries participent à structurer la bio-ingénierie vers la production d'artefacts ou produits biologiques (contrôle social externe). De plus, si l'utopie biobrick™ se montre pragmatique dans son rapport aux disciplines et aux demandes sociales classiques de l'ingénierie (industries notamment), son ambition est conforme au régime de recherche technologique qui « propose d'explorer les lois de l'instrumentation » (*ibid.*, p54). En effet, l'ambition des pionniers de l'approche biobrick™ est de transformer la biologie en système technicien universel en se concentrant sur la construction d'artefacts génériques³⁵⁷. Enfin, les circulations de l'équipe du BPEC entre l'académie et l'industrie (auxquelles il faut ajouter celles que nous verrons par la suite) rapprochent la bio-ingénierie du régime

³⁵⁷ "The production of generic, open-ended, multi-function, multi-purpose and highly flexible artifacts requires operating out of an interstitial arena. Research-technologists work in the open, unoccupied spaces between dominant institutions and organizations – the university, industry, military, state metrology services and the like." (Shinn et Marcovitch 2012:p57).

transitoire³⁵⁸ mais n'adressent pas la question de la figure du chercheur-entrepreneur présente dans le motif numéro 3. On peut certes multiplier les contorsions intellectuelles mais il nous semble plus judicieux d'abandonner l'idée de caractériser la différenciation de la bio-ingénierie depuis une classification internaliste pour se concentrer sur ce que fait la bio-ingénierie.

Il est peut-être possible que la bio-ingénierie opère à la façon d'un terme-parapluie, un concept développé par Rip et Voss pour désigner des termes qui ouvrent des espaces permettant de mobiliser des ressources mais aussi de relier des contenus scientifiques et des promesses d'applications (Rip&Voss, 2013). L'intérêt du concept est de saisir la montée de la « science stratégique » comme nouveau régime d'action publique. Dans la lignée des travaux de Rip, la focale est alors portée essentiellement sur le rôle des institutions publiques dans la production de savoirs au sein d'une « République des Sciences » (Rip, 1994). Particulièrement utile pour rendre intelligible le front d'expansion, les stratégies de positionnement, de reconfiguration, de gouvernance et d'alliances des acteurs face à la nouveauté, le concept de terme-parapluie est cependant peu adapté pour rendre compte de la temporalité (plus de 30 ans) et des pratiques observées (souvent en dehors des institutions publiques) dans le cas de la bio-ingénierie³⁵⁹.

Dès lors, comment interpréter à la fois la relative autonomie de l'entreprise de redéfinition de la bio-ingénierie, la persistance de certains éléments structurant *et*

³⁵⁸ « Two principal features differentiate the practices of the transitory regime from the disciplinary and the utilitarian regimes. Practitioners of the disciplinary regime do not transgress the discipline's boundary, as do people identified with the transitory regime. [...] Second, the epistemology of those engaged in the transitory regime is bifurcated and segmented. The epistemological components and their relations of utilitarian work are highly complex, contingent and changing. *ibid*” p52.

³⁵⁹ Concept inventé pour rendre compte de la dynamique des champs émergents dans le régime de la « science stratégique », le terme parapluie fonctionne comme un médiateur entre les activités scientifiques, les politiques scientifiques et la société. Du point de vue dynamique, le terme parapluie est ce par quoi sont institutionnalisés des espaces inter-organisationnels à la suite d'un ou de plusieurs événements clairement identifiables (« clinching event » comme la US National Nanotechnology annoncé en 2000 pour reprendre l'exemple des auteurs néerlandais). Il détermine alors qu'elle est la « relevant science » en alignant à la fois les promesses scientifiques et les problèmes publics. Le terme parapluie organise donc des espaces identifiables où se rencontrent les acteurs (« institutionalized trading zones »). De plus, il est autant un outil d'analyse qu'une ressource pour les acteurs (scientifiques, policy makers, agences de financement, militants etc.) qui s'en saisissent pour catalyser ou entériner la formation future du domaine. Enfin, le terme parapluie est ponctuel, il fonctionne un temps dans une temporalité proche de ce que d'autres ont appelé le buzzword (Bensaude-Vincent 2014).

l'absence d'établissement de règles formelles communes comme l'a montré la mise en série des cas présentée ci-dessus ? Nous proposons de répondre à cette question en empruntant à Gilles Deleuze et Félix Guattari le concept de ritournelle :

« La ritournelle se définit par la stricte coexistence ou contemporanéité de trois dynamismes impliqués les uns dans les autres. [...] 1. Chercher un territoire, 2. Partir ou se déterritorialiser, 3. Revenir ou se reterritorialiser (Qu'est-ce que la philosophie ? p. 66). (...) La ritournelle mérite deux fois son nom : d'abord comme tracé qui revient sur soi, se reprend, se répète ; ensuite, comme circularité des trois dynamismes (se chercher un territoire = chercher à le rejoindre). »

Cette définition appelle trois commentaires précisant notre usage du concept de ritournelle. En premier lieu, l'opération de la ritournelle n'est pas celle de la traduction mais celle de la transduction³⁶⁰ c'est à dire « *la manière dont un milieu sert de base à un autre, ou au contraire s'établit sur un autre, se dissipe ou se constitue dans l'autre.* » (Deleuze et Guattari, 1980 : p224). Bien que proche, l'opération de transduction se distingue de celle de traduction en ce sens qu'elle fait intervenir un précédent, une analogie qui sert de modèle là où l'image de la traduction privilégie l'image du levier à partir duquel le monde est renversé (Latour 1983)³⁶¹. Au MIT, le département de bio-ingénierie lancé par Lauffenburger et Griffith au début des années 2000 s'appuie sur l'organisation et les savoirs du BPEC, le centre de la NSF dirigé pendant plus de 10 ans par Wang, Stephanopoulos et Sinskey. Lauffenburger et Griffith ne s'inscrivent pas dans la lignée de la première direction de BPEC mais s'appuient sur le programme ERC, les savoirs et l'instrumentation disponibles au BPEC, les modalités de partenariats avec l'industrie chimique, leurs formations d'ingénieurs chimistes etc. Ils renouvellent le

³⁶⁰ Cette notion est directement empruntée au philosophe Gilbert Simondon qui définit cette opération par laquelle une activité se propage de proche en proche à l'intérieur d'un domaine, en fondant cette propagation sur une structuration du domaine opérée de place en place : chaque région de structure constituée sert à la région suivante de principe et de modèle, d'amorce de constitution, si bien qu'une modification s'étend ainsi progressivement en même temps que cette opération structurante. (Simondon, 1958).

³⁶¹ La démonstration de Latour repose sur la stratégie de Pasteur que l'on suit à travers différents espaces et qui, en s'appuyant sur son laboratoire, transforme la société française. Cette stratégie est résumée par Latour en trois temps. D'abord, Pasteur déplace son laboratoire sur le lieu des fermes infectées de la Beauce touchées par l'anthrax. Lui et son équipe traduisent les intérêts des fermiers et des vétérinaires dans le langage du laboratoire (capturer les intérêts) sans pour autant pouvoir répondre à ceux-ci. Dans un second temps, Pasteur isole le microbe de l'anthrax, le domestique et fait varier sa virulence. Ce travail est effectué dans le laboratoire et est permis à travers l'acquisition de nouvelles compétences et la fabrication de nouveaux objets. A travers le laboratoire et le microbe rendu inoffensif, Pasteur acquiert une position de force capable d'intéresser les individus et collectifs touchés par l'anthrax. Enfin dans un troisième mouvement, Pasteur propose une solution contre l'anthrax consistant à étendre les conditions de domestication du microbe du laboratoire dans les fermes opérant ainsi ce que Latour appelle la laboratorisation du monde.

contenu de la bio-ingénierie autour d'un projet qui n'est plus celui de la production de molécules thérapeutiques par les cellules de mammifères mais le développement de nouvelles thérapies et une vision de l'ingénierie à l'échelle moléculaire. Enfin, le développement du *Synthetic Biology Group* dirigé par Weiss et Voigt, s'appuie sur la vision utopiste développée par le *Synthetic Biology Group* au milieu des années 2000, sur le département de Lauffenburger et sur le prolongement du projet BPEC (appliquer la biologie synthétique aux cellules CHO). Tout comme la traduction, la transduction repose sur de nombreux intermédiaires très divers : individus (Nevin), programme (ERC, centre computationnel pour la biologie des systèmes), discours prometteurs (standardisation), non-humains (CHO), instrument (salles de cultures, fermenteurs), industries (DuPont), institutions (MIT, agences fédérales).

Deuxièmement, décrire l'opération de la bio-ingénierie par la ritournelle nous permet de rendre compte de la succession *et* de la coexistence des motifs de bio-ingénierie. Autrement dit, si, comme nous venons de le voir, les motifs de bio-ingénierie se succèdent³⁶² en relation aux motifs déjà existants, celles-ci n'entretiennent pas un rapport purement chronologique. Bien que la bio-ingénierie soit régulièrement inscrite dans les discours dans une linéarité temporelle³⁶³, il n'est pas d'institutionnalisation chronologique mais coexistence des motifs qui interagissent tout en conservant leur spécificité. Ceci se vérifie autant du point de vue des discours sur les pratiques que des pratiques elles-mêmes. Ingénieriser la biologie, c'est en même temps utiliser/faire référence à des pratiques passées (le génie génétique des années 70-80), travailler à stabiliser des pratiques en cours et annoncer des pratiques à venir (les promesses d'une biologie standardisée). La formation du département de bio-ingénierie au MIT par Lauffenburger n'a pas empêché la direction du BPEC1 de prolonger et pérenniser leur vision de la bio-ingénierie comme biologie moléculaire appliquée à la production depuis une vision chimique du vivant, de même que le SBC n'a pas fait disparaître le département de bio-ingénierie. A l'opposé, chacun des motifs n'est pas statique et

³⁶² A la différence d'un processus de traduction dans lequel la temporalité est dissoute.

³⁶³ Chaque artisan des motifs de bio-ingénierie remplace sa tentative de formalisation vis à vis de pratiques anciennes (bricolage) et de pratiques à venir (promesses). Un motif de bio-ingénierie peut ensuite être pris par un nouveau motif comme pratiques anciennes. Par exemple, la bio-ingénierie de Lauffenburger s'appuie sur le BPEC pour fonder le département de bio-ingénierie.

comme verrons par la suite, l'ingénierie métabolique qui est issue des premiers travaux au BPEC¹ a emprunté à la biologie synthétique un certain nombre d'instruments, concepts et services (Partie 3).

Troisièmement, notre emprunt au concept de ritournelle permet de relever la place déterminante du territoire dans les cas étudiés. Dans sa version réduite, la notion de territoire possède la vertu d'insister sur l'espace matériel du déploiement de la bio-ingénierie³⁶⁴, l'importance et la centralité de lieu, comme le MIT. La bio-ingénierie ne se déploie pas de façon hasardeuse ou, pour le moins, les pratiques reviennent dans certains lieux. Comme nous le verrons là-encore dans la troisième partie, ces lieux concentrent les ressources et l'attention de certains industriels comme des puissances publiques en matière d'ingénierie de la biologie. Ce qui nous amène à comprendre la notion de territoire dans une version élargie englobant les processus de différenciation des motifs entre eux. « Chercher un territoire », « Partir », « Revenir », ces trois verbes insistent sur la dynamique des stratégies des acteurs, les déplacements de positions pour imposer sa définition, ses manières de faire, ses modalités d'alliances ses normes ou valeurs. Pour Lauffenburger et Griffith, il s'agit, depuis les locaux du BPEC, de partir du département d'ingénierie chimique et d'obtenir des locaux en propre pour le département d'ingénierie biologique. Mais il s'agit également d'imposer son cursus doctoral, de nouveaux savoirs (biologie des systèmes) en se territorialisant au sein du MIT comme organisation. Voigt et Weiss s'appuient sur le renversement épistémique proposé par le *Synthetic Biology Group* (la biologie comme discipline ingénieure), sur le concours iGEM pour fonder un centre de biologie synthétique entre le département de bio-ingénierie et celui d'ingénierie électrique, ils s'inscrivent dans les projets de thérapies géniques et d'organes artificiels financés par les agences fédérales. Le SBC ne peut garantir son autonomie matérielle et sa légitimité au sein du département que lorsqu'est

³⁶⁴ Notre usage du territoire est proche de la notion de *placing* développée par Meyer et Molyneux-Hodgson pour rendre compte du développement de la biologie synthétique. "The notion of placing has at least two benefits: it offers a concept broad enough to allow for an exploration of multiple sites and locales, and it allows us to move beyond representing space in a static way by pointing to practices that unfold over time. Placing a science means constructing a science (a discipline, an activity) and a concrete space where this science occurs, concurrently. Put another way, the practices and discourses of synbio co-emerge with its architectures and geographies." (Meyer et Molyneux-Hodgson 2016)

tissé un partenariat avec le géant Pfizer autour de l'application de la biologie synthétique sur les cellules CHO (BPEC1).

En résumé, la ritournelle désigne le mouvement de reconduction de l'ambition d'ingénieriser le vivant. Elle est en négatif de ce qu'elle cherche à saisir-le vivant. Jamais complètement fermée sur elle-même, elle ne peut suivre une institutionnalisation formelle en tant que ce qu'elle a pris comme objet est lui-même constamment fuyant. Cette première partie était consacrée à une description que nous avons voulue assez fine pour saisir les pratiques de la bio-ingénierie depuis le MIT mais ce faisant elle s'expose également à la critique selon laquelle il ne s'agit en somme *que* du MIT. La contingence des pratiques ingénieures a été à de nombreuses fois soulignées (Vinck 2003 ; Shinn 2012, Balmer et Molyneux-Hogdson 2013) et l'on peut se demander dans quelles mesures les pratiques observées circulent et si oui comment, quelles sont les appropriations et les transformations ? De même, alors que nous avons particulièrement insisté sur les coexistences, il nous faut également interroger l'existence et le rôle de rapports de forces institués qui « ferment » la ritournelle dans *certaines* configurations, autour de *certaines* intérêts et *certaines* entités qu'il nous faut davantage caractériser.

Partie 2 : Une molécularisation dérivée

« Sous ces noms, nous les connaissons. Nous les connaissons même très bien. Ils sont là parmi nous, entre nous. Ils sont nos voitures, nos machines à laver, nos produits d'entretien, nos radios-réveils, l'assurance de notre maison, la pile de notre montre. Ils sont là, partout, sous forme de choses. Notre quotidien est le leur. »

L'Ordre du Jour, Eric Vuillard

Introduction : Suivre les trajectoires de l'ingénierie métabolique

La première partie de ce travail a été dédiée à la carrière de la bio-ingénierie au sein d'un des centres de l'ingénierie mondiale : le *Massachusetts Institute of Technology* (MIT). En menant un travail d'enquête approfondi depuis le milieu des années 80 au sein d'un espace institutionnel donné, nous nous sommes attachés à décrire les variations des pratiques existantes sous le terme de bio-ingénierie. Nous avons proposé le concept de ritournelle pour rendre compte à la fois des différences des pratiques scientifiques de la bio-ingénierie mais aussi des éléments de répétitions portés par certains acteurs et dispositifs institutionnels inscrivant ces pratiques entre l'académie et l'industrie.

La seconde partie est consacrée à l'appropriation de la biologie par une communauté ingénieure déjà constituée, l'ingénierie chimique, ainsi qu'aux circulations des pratiques de cette appropriation au-delà du MIT. Pour cela, l'approche analytique s'inverse. Il ne s'agit plus de concentrer notre attention sur les variations de la bio-ingénierie depuis un lieu donné mais de fixer l'un des motifs identifiés pour en étudier la circulation, l'appropriation et la constitution entre le milieu des années 80 et les années 2010. Pour ce faire, nous abandonnons l'outil de la carrière pour emprunter celui de trajectoire. Notre stratégie vise à suivre la trajectoire d'un motif de bio-ingénierie identifié lors de la première partie autour du *Biotechnology Process*

Engineering Center (BPEC) connu aujourd'hui sous le nom d'ingénierie métabolique et qui place l'ingénierie chimique, les enzymes et la relation avec l'industrie au cœur de ses pratiques. Deux précisions liminaires doivent être soulignées avant de se lancer dans le développement de la partie.

Premièrement, l'étude de la trajectoire de l'ingénierie métabolique est aussi une étude de la diversité du processus de molécularisation en tant qu'elle n'est pas centrée sur le développement du génie génétique et la molécule d'ADN. À travers l'ingénierie métabolique, nous détaillons certes des pratiques qui s'inscrivent dans le processus de molécularisation du vivant- c'est à dire, des pratiques fondées sur une vision du vivant où les macromolécules sont les entités fondamentales- mais qui sont centrées sur les enzymes, et non plus sur l'ADN. Ce décentrement nous ramène à une pluralité ontologique du vivant décrite par les historiens dans les années 60 où une vision biochimique (la forme prime) et une vision informationnelle (l'information prime) s'affrontaient avant qu'un consensus ne soit trouvé autour de la molécule d'ADN comme support chimique de l'information génétique (Rheinberger 2000). La focale sur l'enzyme- et non l'ADN- nous invite à nous défaire des analyses sur les biotechnologies à ADN pour se concentrer sur l'élaboration d'une chronologie *dérivée* du génie génétique où l'enzyme est centrale. Si ce décentrement annonce des différences épistémiques évidentes, nous cherchons à le caractériser relativement aux mêmes variables que celles définies dans la première partie afin de relier l'objectivation du vivant depuis les enzymes, les organisations et figures du scientifique impliquées ainsi que le rapport à l'industrie dans une même manière de savoir et de produire. Cependant, une telle proposition ne saurait être satisfaisante qu'à la condition qu'elle contribue à une véritable différentiation de la molécularisation du vivant impliquant de se positionner face aux biotechnologies à ADN et de s'interroger sur les interactions entre ingénierie métabolique et génie génétique.

Deuxièmement, de par notre approche en terme de régime, la caractérisation de la trajectoire de l'ingénierie métabolique n'est pas réduite à la trajectoire d'une discipline scientifique ni aux espaces de l'académie. Nous emploierons d'ailleurs de manière indéterminée les termes de discipline ou domaine. S'il est vrai, comme nous le verrons, que l'ingénierie métabolique s'établit comme une discipline aux Etats-Unis, il en est tout autrement en France où l'ingénierie métabolique

regroupe un ensemble de pratiques qui se stabilise au sein de l'Institut National de Sciences Appliquées (INSA) de Toulouse. De plus, dans les deux cas, nous verrons que l'industrie occupe une place structurante dans l'établissement de la crédibilité de l'ingénierie métabolique. En conséquence, nous segmenterons la trajectoire de l'ingénierie métabolique en trois sous-trajectoires qui seront développées à chacune des étapes de la chronologie : trajectoire de l'ingénierie métabolique comme discipline académique, trajectoire de l'appropriation de l'ingénierie métabolique au sein d'un laboratoire français (le laboratoire de génie biochimique de l'INSA de Toulouse) et enfin les trajectoires de trois molécules qui sont le produit de bio-objets : la méthionine, l'hydrocortisone et l'acide glucarique. C'est seulement dans l'étude des croisements et autres interactions de ces trois sous-trajectoires au cours du temps que nous proposerons une caractérisation de l'appropriation de la biologie par une discipline ingénieure déjà constituée en tant que manière de savoir et de produire. Cette partie repose sur plusieurs types de données. Un travail bibliographique approfondi a été effectué où de nombreux articles scientifiques ont été lus pour comprendre les objets de savoir et les stratégies épistémiques sur le long terme. Des entretiens avec les acteurs les plus centraux de l'ingénierie métabolique mais aussi les directeurs de projets industriels ainsi que certains scientifiques industriels ont également été effectués. Enfin, le dernier chapitre repose sur les séjours ethnographiques menés au sein du laboratoire de Kristala Prather (MIT) et du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP) issu du laboratoire de génie biochimique de l'INSA de Toulouse. Notre travail d'archives réalisé auprès du BPEC a été partiellement remobilisé mais l'accès à certaines archives nous a soit été refusé (projets industriels) soit été impossible (archives détruites lors de déménagements).

Chapitre 1 : Du génie chimique au génie biochimique au tournant biotechnologique

Ce chapitre introductif a pour objectif de décrire les premières étapes de la constitution du génie biochimique par des ingénieurs chimiques durant les années 70-80. Nous nous appuyons essentiellement sur la littérature secondaire pour poser les bases et clarifier les strates théoriques entre lesquelles nous voudrions ensuite déployer notre chronologie. Ceci est cependant complété par un travail d'archives pour le MIT et un travail prosopographique autour de la figure de James Bailey à partir de ces publications. Après être revenu sur les grandes étapes du génie chimique, nous décrirons le développement du laboratoire de génie biochimique de l'INSA de Toulouse avant de présenter les molécules dont nous suivrons les trajectoires.

A. Retours historiographiques :

1) Du génie chimique au génie biochimique

Dans ce paragraphe nous donnons quelques éléments de synthèse des travaux ayant étudié le développement de l'ingénierie chimique comme profession et/ou discipline. Durant le 20^{ème} siècle, un ensemble de pratiques se rassemble sous le terme « génie chimique ». Aujourd'hui considéré comme une discipline autonome de la chimie, le génie chimique s'est constitué en partie hors des espaces académiques et avec l'industrie chimique.

a Aux Etats-Unis : une académisation depuis le MIT en lien avec l'industrie

En 1908, un groupe d'ingénieurs américain crée l'*American Institute of Chemical Engineers* (AIChE)³⁶⁵ avec pour ambition d'autonomiser le génie chimique (*chemical engineering*) de la chimie fondamentale. L'AIChE est une association professionnelle qui vise également à se distinguer des ingénieurs travaillant dans l'industrie chimique

³⁶⁵ Il se distingue alors de l'Association of Chemical Society (ACS), la principale revue de chimie académique de l'époque.

souvent considérés comme des techniciens spécialisés. L'institutionnalisation de l'ingénierie chimique est d'abord portée par des ingénieurs consultants³⁶⁶, notamment Arthur D Little, conseiller auprès du département de chimie du MIT qui rédige un rapport promouvant l'enseignement du génie chimique et sa spécificité. Pour Little³⁶⁷, l'autonomie conceptuelle du génie chimique repose sur l'opération unitaire (*unit operation*) qu'il définit comme l'« *opération de base en chimie industrielle dont la combinaison permet de décomposer un procédé de fabrication industrielle en une série d'opérations simples et standardisées.* » (Ndiaye 2001) (Bensaude Vincent et Stengers : p136). En d'autres termes, il s'agit de transformer des procédés et infrastructures de production chimique alors spécifique à des produits en une succession d'étapes standards et applicables à tous types de produits. Ce rapport est commandé par Walker, ancien associé de Little et directeur du jeune laboratoire de chimie appliquée au sein du MIT alors que l'institut est en plein cœur d'une controverse sur son devenir. Au terme de plusieurs années de conflits internes, Walker impose sa vision de transformer le MIT en un centre technologique étroitement lié à l'industrie et en 1920, un nouveau département de génie chimique est créé (Grossetti et Detrez 2000; Lecuyer 1992). Ces pratiques s'académisent en relations très étroites avec l'industrie selon deux modalités. D'abord du point de vue des acteurs puisque ce sont des consultants à l'interface entre science et industrie qui sont les pionniers du domaine et que c'est l'industrie, DuPont³⁶⁸ majoritairement, qui finance les formations dans l'espoir de recruter du personnel qualifié par la suite. La seconde modalité est épistémique en tant que le concept d'opération unitaire (au cœur de la spécificité du génie chimique) accompagne un changement majeur du système de production de l'industrie chimique³⁶⁹ vers le fordisme. Comme le rappelle Bensaude-Vincent, « *les processus complexes de l'industrie chimique sont redéfinis comme une séquence et une coordination d'un nombre fini d'opérations unitaires,*

³⁶⁶ Ingénieurs expérimentés qui vendent leurs conseils auprès d'industries.

³⁶⁷ Reprenant les principes de Georges E Davis qui en 1901 publia un *Handbook of Chemical Engineering*.

³⁶⁸ Les liens entre DuPont et le MIT sont très forts, en particulier dans la formation du génie chimique. Entre 1918 et 1932, l'industriel finance 329 bourses pour une somme annuelle de 22 5000 dollars, en 1952, c'est près de 3 fois plus (Ndiaye 2001).

³⁶⁹ Ce changement est bien sûr progressif et marqué par le développement du Fordisme dans l'industrie chimique (Ndiaye 2001).

telles que le broyage, l'extraction, l'évaporation, la distillation, etc. [...] ces unités sont définies par leur performance et non par leur structure » (Bensaude-Vincent 2009b). En 1923, suite aux consignes de l'AICChE de se concentrer sur la création de départements universitaires dédiés au génie chimique, Walker ainsi que deux autres enseignants du MIT publient un ouvrage de référence, « *Principles of Chemical Engineering* », qui marque l'autonomie définitive du génie chimique sur la chimie industrielle. Si les années 50 sont une période d'âge d'or pour les ingénieurs chimistes, il en est tout autre dans les années 70 où la montée des implications de l'industrie chimique dans des pollutions environnementales fait perdre le prestige des ingénieurs chimistes (Ndiaye 2001).

b En France : Un développement par l'Etat via le financement d'infrastructures au sein de la restructuration de la formation ingénieure

En France, le génie chimique est importé après la seconde guerre mondiale par quelques scientifiques suite à des voyages aux Etats-Unis ou en Angleterre où les départements d'ingénierie chimique sont déjà implantés depuis plusieurs décennies. Le terme apparaît la première fois dans la revue professionnelle « *Chimie et Industrie* » en août 1951 dans un article de M Piret qui appelle au développement de programmes académiques pour le génie chimique. Hormis le travail de Mr Cathala au sein de l'Institut du Génie Chimique de Toulouse, Piret fait remarquer l'absence de programme dans l'université et les écoles d'ingénieurs françaises en comparaison avec les Etats-Unis. Depuis la Société Chimique Industrielle (SCI), Cathala cherche à définir le génie chimique comme une discipline nouvelle, cruciale pour l'industrie chimique et demandant des infrastructures très lourdes. La dernière condition et le fait que l'institut de Cathala possède déjà un certain nombre d'infrastructures acquis dans l'entre-deux-guerres auprès des industriels placent Toulouse dans une situation idéale en comparaison de ses concurrents (comme l'École nationale supérieure des industries chimiques de Nancy)³⁷⁰ (Grossetti et Detrez 2000). Dans la France de l'après-guerre, l'implantation du génie chimique en France se fait de manière conjointe à une restructuration de la formation d'ingénieurs inscrite dans la

³⁷⁰ Comme le mentionne Grossetti et Detrez : « formalisés comme science par les universitaires américains, tant au niveau de l'enseignement que de la recherche, la discipline du génie chimique est importée par les universitaires français les plus proches structurellement des départements d'engineering américains, soit les enseignants des écoles de chimie dépendant des universités. » (Grossetti et Detrez 2000)

planification technique bien connue de ce qui est appelé les 30 glorieuses. En 1947, les programmes des écoles et instituts techniques existants-hors Grandes Ecoles- sont harmonisés par décret et deviennent des Ecoles Nationales Supérieures d'Ingénieurs (ENSI)³⁷¹. De nouveaux établissements voient également le jour comme les Instituts Nationaux des Sciences Appliquées (INSA) créées par l'administration française avec pour objectif de former une nouvelle génération d'ingénieurs de terrain réalisant les objectifs du Plan³⁷² (Escudié 2013). A partir du milieu des années 50, l'Etat français finance les coûteuses infrastructures du génie chimique à Toulouse, puis à Nancy, jusqu'au milieu des années 70. La stratégie envers le génie chimique change alors radicalement et l'on passe d'un financement public pour une recherche d'Etat à une science pour l'industrie où la DGRST finance des projets académiques uniquement si une entreprise y est associée.

Les analyses de Grossetti et de Ndiaye invitent à une analyse différenciée de l'académisation du génie chimique en lien avec l'industrie. Aux Etats-Unis, le génie chimique est constitué dans un premier temps dans des espaces entre l'université (MIT) et l'industrie (DuPont) avant de s'académiser. En France, le génie chimique est importé par des scientifiques comme une discipline déjà constituée qui après être soutenue comme une recherche d'Etat l'est *via* les projets de la DGRST associant entreprises et laboratoires.

2) Un angle mort dans les études sur la molécularisation contemporaine du vivant : où sont passés les biochimistes ?

Ce paragraphe balaie les très nombreux travaux dont les raccourcis ou agrégats thématiques mentionnés par la suite, certainement discutables, sont là pour indiquer l'absence d'une réflexion générale sur le rôle des biochimistes dans la production de savoirs dans les sciences du vivant depuis les années 70.

³⁷¹ La formation s'effectue en cinq ans sur un modèle proche de celui des Grandes Ecoles avec deux années de préparation avant l'intégration de ces écoles.

³⁷² Le Plan prévoyait de faire passer le nombre d'ingénieurs formés par an de 12 000 en 1960 à 15/20 000 d'ici 1971. Conférence des Directeurs d'Ecoles Françaises d'Ingénieurs (CDEFI) <http://www.cdefi.fr/files/files/Historique%20des%20C3%A9coles%20fran%3%A7aises%20d%27ing%3%A9n%20ieus.pdf>

a 1^{er} moment : de la découverte de la structure de l'ADN à la constitution de la biologie moléculaire

En 1953 Watson et Crick publient un article dans *Nature* où est exposé un modèle de la structure de l'ADN reposant sur la complémentarité de quatre bases élémentaires que les auteurs nomment « modèle de la double hélice ». Devenue aujourd'hui l'une des représentations les plus structurantes de l'imaginaire technoscientifique dans de nombreux espaces sociaux, le modèle de 1953 fut loin de susciter un enthousiasme massif de la part des communautés scientifiques au moment de sa parution³⁷³. Ignorées des biologistes expérimentaux dans un premier temps, ce furent essentiellement des physiciens et mathématiciens qui prirent au mot certaines métaphores de l'article des jeunes scientifiques britanniques³⁷⁴ pour proposer de véritables hypothèses fondées sur les théories cybernétiques alors très en vogue. Depuis Caltech, le cryptographe Gamow fonde le *RNA-Tie*³⁷⁵ club, un groupe de 20 scientifiques travaillant à une résolution du problème visant à expliquer comment à partir de la séquence de quatre bases azotées distinctes on arrivait à la synthèse de protéines composées de 20 acides aminés différents³⁷⁶. Les diverses propositions théoriques du RNA-Tie club échouent à « craquer » le code mais se révèlent fertiles pour le travail des biologistes expérimentaux (microbiologistes, physiologistes, biochimistes) (Kay, 2000). Entre 1953 et 1961, des biochimistes se familiarisent au cadrage informationnel du RNA-Tie club qui transforme leurs représentations traditionnelles des macromolécules : de substances chimiques elles deviennent également inscriptions textuelles. Cette appropriation de la métaphore informationnelle du vivant entraîne des biochimistes à mettre au point de nouvelles expériences conduisant à la résolution du problème du code génétique depuis la mise en place d'expériences de pailleasse (Kay 2000)³⁷⁷.

³⁷³ Strasser 2003

³⁷⁴ « It follows that in a long molecule many different permutations are possible, and it therefore seems likely that the precise sequence of bases is the code which carries the genetic information. » (Kay 2000).

³⁷⁵ La référence à la cravate est due au fait que chaque membre possédait une cravate avec le diminutif d'un des acides aminés.

³⁷⁶ Problème appelé « problème du diamant ».

³⁷⁷ Marshall Nirenberg et Heinrich Matthaei, deux jeunes biochimistes du NIH. Ceci est très grossièrement résumé, pour plus d'information voir l'ouvrage de Lily Kay « Who wrote the book of life ? »

S'ouvre alors un espace de recomposition complexe des pratiques, disciplines, instruments et politiques scientifiques autour de la discipline naissante qu'est la biologie moléculaire et que l'historiographie proche des STS a beaucoup travaillé. Les très nombreux travaux sur cette période partagent un primat analytique des pratiques des scientifiques pour rendre compte des recompositions à l'œuvre ainsi qu'une attention particulière aux relations entre les biologistes moléculaires et les biochimistes. Aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en France, on assiste à une convergence³⁷⁸ des cadres³⁷⁹ et objets³⁸⁰ épistémiques entre biologistes moléculaires et biochimistes (on parlera alors de biochimie molécularisée) qui s'accompagnent d'une autonomisation de la biochimie vis-à-vis des cliniciens³⁸¹. Cette convergence est incarnée dans la molécule d'ADN qui devient le support chimique de l'information entraînant également une matérialisation et réduction du gène³⁸² à la séquence d'ADN au cœur du dogme central de la biologie (ADN->ARN->protéine) (Bonneuil 2013). Malgré ce mouvement de convergence des conflits récurrents opposent des biologistes moléculaires (dont de jeunes biochimistes) introduisant des manières de raisonner dérivées de la génétique et des mathématiques, centrées sur le caractère informationnel des macromolécules, théorisant sur des ensembles restreints de données expérimentales et à partir de modèles à des biochimistes membres d'une communauté établie, qui donnent un poids considérable aux résultats de paillasse ainsi qu'aux petites molécules et au métabolisme. En France par exemple, la biologie moléculaire se constitue autour des biochimistes de l'institut Pasteur (Jacob, Monod, Lwoff) qui, avec le soutien de l'Etat français, introduisent une biochimie plus

³⁷⁸ Insistons à nouveau sur le fait que cette convergence est le fruit de stabilisations locales de la biologie moléculaire que cela soit à Cambridge (De Chadarevian), entre Boston et Cambridge, à Berkeley (Creager 1996), à Paris (S. D. Chadarevian et Gaudillière 1996) ou encore à Genève (Strasser 2006). De plus, cette convergence est simultanée pour les cas américain et britanniques, conjointe pour le cas français.

³⁷⁹ Notamment sur la centralité des macromolécules.

³⁸⁰ Gaudillière insiste notamment sur l'importance de l'ARN messager comme objet frontières pour la stabilisation de réseaux de pratiques français dans les années 60, au-delà d'une détermination de l'action de la commission biologie moléculaire mise en place par la *Délégation générale à la recherche scientifique et technique* (DGRST).

³⁸¹ En France, l'autonomisation de la biochimie et la montée de la biologie moléculaire s'accompagne d'une mise au second plan de trois traits de la biochimie traditionnelle à savoir : l'importance des applications cliniques, l'étude des structures et le lien à la physiologie (Gaudillière, 1994).

³⁸² Rheinberger ajoute que la biologie moléculaire entraîne une double rupture dans la notion de gène. La structure chimique de l'ADN permet de rendre compte des mécanismes de réplication et de la relation entre génotype et phénotype (Rheinberger 2000).

théorique d'inspiration anglo-saxonne. Cette nouvelle biochimie molécularisée conduit à la mise au point d'un modèle de régulation génétique inspiré de la cybernétique (l'opéron) qui revisite un vieux problème de la biochimie à savoir l'adaptation enzymatique³⁸³. Le modèle se développe peu dans les autres laboratoires de biochimie français mais à beaucoup d'influence dans le monde anglo-saxon et est aujourd'hui considéré comme une étape fondatrice de la biologie moléculaire. Plus largement, et au-delà d'une opposition entre petites molécules et macromolécules, ces conflits marquent l'avènement de la biologie moléculaire comme une discipline transdisciplinaire dont la légitimité et l'autorité est construite par les acteurs comme une alliance entre découverte de faits naturels et travail politique³⁸⁴. Les années 60 constituent une époque radieuse pour la biologie moléculaire qui commence à être enseignée dans les universités. Son hégémonie intellectuelle dans les sciences du vivant est consacrée par l'attribution des prix Nobel de Watson et Crick en 1962 et de Jacob et Monod trois années plus tard pour leurs travaux sur la régulation génétique.

b 2^{ème} moment : les biotech à ADN

Les années 70-80 sont marquées par le tournant biotechnologique³⁸⁵ dont on peut grossièrement identifier trois éléments structurants. Premièrement le développement de nouvelles technologies permettant d'agir directement sur la molécule d'ADN comme les enzymes de restrictions³⁸⁶ découvertes par Boyer et Cohen en 1972. Ceci marque la naissance de tout un ensemble de pratiques de manipulation centrée exclusivement sur les macromolécules associées à un champ lexical de l'ingénierie (il s'agit de « recombiner », faire de « l'ingénierie génétique », « couper-coller » l'ADN). La production massive d'ADN est rendue possible à travers le

³⁸³ Gaudillière 1992

³⁸⁴ *"In the dispute between the empiricist, reductionist, and disciplinary ethos of biochemistry and the conventionalist, integrative, and transdisciplinary ethos of molecular biology, how authority in a scientific revolution was legitimated, whether as derived from nature or socially constructed, was also at stake. But as Chargaff learned the hard way at the onset of the postmodernist era, when the text has replaced the author as the origins of intentionality, a molecule can no longer be a mere molecule but becomes a "message," indeed a message with distinct biological, social and political consequences."* (Abir-Am 1992).

³⁸⁵ La discontinuité proposée autour de ce moment est relativement consensuelle bien qu'elle varie dans les objets et l'intensité. Rabinow propose de considérer les biotechnologies comme un nouvel agencement « technique, culturelle, sociale, économique, politique et juridique, dont chacun a sa propre trajectoire distincte au cours des décennies précédentes (1992) alors que les historiens insistent pour que ces changements soient réintégrés au regard du temps long (Gaudillière 2002).

³⁸⁶ Ces enzymes ont la propriété de couper la molécule d'ADN spécifiquement à une séquence de nucléotides.

développement des machines à PCR fondée sur la répétition automatique d'une succession d'étapes visant à copier certains fragments de la molécule d'ADN (Rabinow 2011).

Le deuxième point concerne la constitution d'un environnement réglementaire, institutionnel et politique encourageant l'application rapide de la recherche vers des problèmes appliqués et la commercialisation des inventions industrielles et académiques³⁸⁷. La molécule d'ADN est au cœur de ces changements majeurs en tant qu'elle devient partiellement brevetable³⁸⁸ qui, va de pair avec une réduction ontologique de la molécule d'ADN en tant que molécule chimique (Calvert et Joly 2011). Sur la demande du bureau de la science et de la technologie de la maison blanche (OSTP³⁸⁹), un cadre réglementaire visant à autoriser l'utilisation d'organisme génétiquement modifié est adopté en 1986³⁹⁰. Les biologistes moléculaires se montrent très présents sur les questions de réglementation comme en témoigne la conférence d'Asilomar organisée en 1975 visant à anticiper les risques liés à l'ADN recombinant en proposant une autorégulation des pratiques par la communauté elle-même.

Troisième point, le développement des biotechnologies est également celui du financement massif des activités de recherche en biotechnologie *via* le capital-risque et/ou la mise en place d'une politique très incitative de la part des principaux pays industrialisés³⁹¹. Aux Etats-Unis, les années 80 voient exploser les budgets pour la recherche en biotechnologie. En 1982, les biotechnologies sont financées à hauteur d'environ 510 millions de dollars, en 1989 c'est 10 fois plus (Groet 1991). La production de protéines recombinantes à visée thérapeutique est au premier plan

³⁸⁷ Sur ce point on citera évidemment la loi du *Bayh-Dole Act* votée par le congrès américain le 12 décembre 1980 qui autorise le brevetage des inventions issues du financement public.

³⁸⁸ Une décision décisive sur ce point est celle de l'affaire *Diamond VS Ch Diamond v. Chakrabarty*, 447 US 303 en 1980 où la Cour Suprême américaine autorise la brevetabilité d'une bactérie génétiquement modifiée.

³⁸⁹ *Office of Science and Technology Policy*

³⁹⁰ *Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology*

³⁹¹ La mise en place des programmes de biotechnologie illustre la remise en cause de la dichotomie sciences fondamentales/sciences appliquées instaurée dans les politiques scientifiques de l'après-guerre. Le soutien aux sciences devient indissociable des questions d'innovation et de compétition sur le plan économique. Les biotechnologies sont en première ligne de ces politiques, notamment en tant qu'il s'agit d'utiliser, de mettre en action la textualité de l'ADN (tout comme les discours des politiques scientifiques ne se contentent plus de délimiter les sciences et en appellent à leur contribution, (Gottweiss 1998)).

depuis la synthèse d'insuline par la start-up Genentech en 1979³⁹². La fièvre biotech gagne également l'Europe et la France. La proximité entre le gouvernement français et les biologistes moléculaires, établie dans les années 60, se prolonge. En 1978, les biologistes moléculaires Gros³⁹³, Boyer et Jacob remettent au président de la république un rapport sur le développement de la biologie en société où la biologie moléculaire est présentée comme triomphante. En 1982, le programme mobilisateur « Essor des biotechnologies » est lancé et plusieurs dizaines de millions de francs sont dépensés chaque année dans la recherche en biotechnologie (jusqu'à 110 millions de francs en 1985) (Gotweiss 1998.)³⁹⁴.

c 3^{ème} moment : Le projet Génome Humain et l'entrée dans la "Big Science"

Entre la fin des années 80 et le début des années 90, un consortium international mené par les Etats-Unis se constitue autour de l'objectif de séquencer intégralement les 3 milliards de base estimées de la molécule d'ADN humaine. Né dans des programmes du Department of Energy (DOE) américain au milieu des années 80, le projet de séquencer l'intégralité du génome humain s'impose progressivement : 1- comme une initiative publique américaine menée par le NIH et le DOE (1986-1990), 2- comme l'initiative d'un consortium international à partir de 1990.

Pour bon nombre d'auteurs, cette période marque l'entrée de la biologie dans la « *Big Science* » c'est-à-dire la constitution de grands collectifs de recherche centralisés³⁹⁵, une homogénéisation des pratiques, le développement d'une instrumentation lourde et l'apparition de projets de politiques scientifiques d'ampleur (Peerbaye 2004; Gaudillière et Rheinberger 2004)³⁹⁶. La décennie voit apparaître une succession de nouvelles technologies permettant la manipulation de fragments d'ADN de plus en

³⁹² En 1989, sur les 5 milliards de dollars alloués à la recherche, 3,2 l'était par le gouvernement et en particulier par le *National Institute of Health* (NIH).

³⁹³ Gros deviendra conseiller scientifique auprès de François Mitterrand à l'élection de ce dernier.

³⁹⁴ Une politique industrielle des biotechnologies se met en place autour de préoccupations thérapeutiques dans une politique de filières où l'état participe à la création de champions dans la pharmacie).

³⁹⁵ Seize centres de séquençage sont créés, essentiellement aux Etats-Unis, dont l'un des plus importants au MIT. En France, un centre est créé à Evry dans ce qui deviendra le plus important pôle des biotechnologies françaises.

³⁹⁶ Le projet est très controversé en interne par certains scientifiques qui remettent en question sa scientificité et la centralisation d'énormes ressources financières, matérielles et humaine dans un projet qu'ils jugent purement applicatif.

gros et une réduction des objets épistémiques de la biologie à la molécule d'ADN³⁹⁷. L'espace génomique qui se constitue est celui d'une nouvelle qualification et division du travail mettant au second plan le travail de paillasse « humide » au profit d'un travail « sec » (modélisation, exploitation de bases de données etc.). Ceci s'appuie sur le développement d'une instrumentation de plus en plus lourde, organisée en plateforme centrées sur l'automatisation et la productivité (Ramillon 2007). La figure du scientifique qui s'impose définitivement est celle du scientifique entrepreneur prometteur des normes d'adaptabilité, de connectivité et de gestion des risques et incarnant la nouvelle alliance public/privé (Cooper 2011). Du point de vue des pratiques, on assiste au développement massif de l'utilisation des bases de données et de l'informatique qui, progressivement, deviennent des compétences incontournables pour les laboratoires de biologie. Il s'agit de pouvoir exploiter ce qui apparaît comme un déluge de données issu d'un séquençage massif d'organismes qui s'étend bien au-delà de l'espèce humaine³⁹⁸. Enfin, les promesses, espoirs et craintes (controverses sur les PGM ou sur la brevetabilité des séquences d'oncogènes) de ce que l'on appelle la société civile envers le génie génétique sont considérables et affectent les programmes de recherche qui intègrent des dispositifs chargés d'anticiper les 'implications éthiques, légales et sociales »³⁹⁹ des recherches.

Le détour par l'histoire du génie chimique en France et aux Etats-Unis nous a permis d'identifier des lieux (MIT, Toulouse), des acteurs (industriels comme DuPont), des relations à l'académisme divergeant (académisation avec l'aide de l'industrie pour les Etats-Unis, importation de la discipline par des individus et avec l'aide de l'Etat en France) centraux dans l'institutionnalisation d'une discipline ingénieure. De plus et comme annoncée, la synthèse des moments clés des sciences du vivant ne visait pas tant à l'exhaustivité qu'à montrer que les analyses des biotechnologies (2^{ème} et 3^{ème} moment) délaissent un angle analytique central dans l'étude de l'origine de la

³⁹⁷ Comme nous l'avons vu ce réductionnisme s'ancre dans une tradition bien plus ancienne clairement décrite par Lily Kay.

³⁹⁸ Stevens 2013

³⁹⁹ Pour qualifier ces dispositifs, on parle habituellement de dispositifs ELSI (*pour Ethical, Legal and Social Implications*). Arrivé à la tête du projet génome humain, Watson consacre 3% du budget du projet au financement pour la création de ces dispositifs.

biologie moléculaire à savoir les relations, souvent conflictuelles, entre biochimistes et biologistes moléculaires. Ceci ne marque seulement l'effacement d'une communauté de praticiens et de lieux mais également celui d'objet épistémique (le métabolisme, les petites molécules), d'une ontologie du vivant fondé sur la structure chimique des molécules non réduite à l'information.

B. Le génie biochimique au tournant biotechnologique

Dans ce paragraphe, nous détaillons la manière dont le génie biochimique est réinvesti conjointement par différents groupes d'ingénieurs chimistes en prenant les cas états-unien et français. Conscient que le génie biochimique possède une histoire qui prend racine au moins au milieu des années 40, nous nous intéressons ici à la façon dont il est redéfini au moment même de la constitution du génie génétique.

1) Aux Etats-Unis : des tentatives d'académisation du génie biochimique *via* le dispositif ERC

La première partie de cette thèse a suivi au plus près l'une des initiatives majeures du génie biochimique au cours des années 80 à travers la création du *Biotechnology Process Engineering Center* (BPEC). Nous avons vu comment un groupe d'ingénieurs chimistes du MIT (Wang, Stephanopoulos, Cooney) s'est trouvé au cœur d'un dispositif fédéral visant-pour reprendre notre qualification- à « faire produire la biologie moléculaire ». Au contact d'éminents biologistes moléculaires, ces hommes se sont approprié les technologies d'ADN recombinant depuis une vision chimique du vivant soutenue : par une instrumentation (chimie analytique), des institutions (département d'ingénierie chimique) et une figure du praticien (partenariat et collaboration avec l'industrie) hérité du génie chimique.

Le MIT n'est pas l'unique lieu où, alors que les technologies d'ADN recombinant fleurissent, les ingénieurs chimistes se tournent vers la biologie. L'une des figures les plus marquantes est sans nul doute James Bailey, un ingénieur chimiste formé à l'université de Rice qui obtient son doctorat en 1969. Les premières années de la carrière de Bailey sont celles d'un ingénieur chimiste brillant, en phase avec les jalons de la profession. A la sortie de l'université, Bailey est employé par l'entreprise

Shell⁴⁰⁰ avant de rejoindre le monde académique en 1971 en tant qu'assistant professeur à l'université de Houston⁴⁰¹. Il poursuit quelques temps ses travaux sur la modélisation et l'analyse dynamique des procédés chimiques avant de convertir ses compétences mathématiques à l'ingénierie biochimique. En 1977, il co-publie le manuel *Biochemical Engineering Fundamentals* édité au sein de la *McGram-Hill Series* rassemblant les textes fondateurs de l'ingénierie chimique depuis 1925. L'ouvrage est construit comme une encyclopédie de la biologie à l'usage des étudiants en ingénierie biochimique ainsi que pour les ingénieurs chimistes spécialisés dans les réactions biochimiques dont quelques uns sont remerciés dans la préface (Lauffenburger et Stephanopoulos notamment). En 1982, il part pour l'institut de Technologie de Californie (Caltech), l'un des centres de formation pour ingénieurs les plus prestigieux au monde. Pendant près de 10 ans, lui et ses très nombreux doctorants se familiarisent aux technologies d'ADN recombinant et adaptent les méthodes et instruments de l'ingénierie chimique à la biologie autour de trois axes de recherche : les interactions entre plasmides et hôtes, le métabolisme central du carbone et la régulation du métabolisme⁴⁰². Ces travaux sont systématiquement traversés par l'obsession du développement de modèles mathématiques visant à quantifier le vivant. Les travaux d'Alain Desrosières nous ont appris que l'action de quantifier enferme en réalité deux types d'actions, à savoir l'établissement de conventions et le fait de mesurer (Desrosières 2013). Si notre usage est ici très différent, cette distinction est utile pour saisir les deux dimensions de la quantification du vivant établies par Bailey et montrer en quoi elle est directement héritée du génie chimique. Premièrement, les modèles développés par Bailey- comme ceux développés un peu plus tard au sein du BPEC (voir Motif 1)- concerne le métabolisme en tant que réseau de réactions chimiques constitutif du vivant. Autrement dit, la modélisation du vivant est en premier lieu la modélisation des réactions chimiques qui opèrent au sein d'une cellule. L'appropriation des technologies d'ADN recombinant n'entraîne pas l'adoption d'une vision

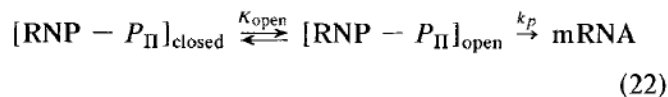
⁴⁰⁰ Il participera à la publication de plusieurs brevets <https://patents.google.com/patent/US3306154A/en>

⁴⁰¹ Reardon, K. F., Lee, K. H., Wittrup, K. D., & Hatzimanikatis, V. (2002). Jay Bailey as mentor—The students' perspective. *Biotechnology and bioengineering*, 79(5), 484-489.

⁴⁰² Hatzimanikatis, V., & Liao, J. C. (2002). A memorial review of Jay Bailey's contribution in prokaryotic metabolic engineering. *Biotechnology and bioengineering*, 79(5), 504-508.

informationnelle du vivant mais un complément à une vision chimique de ce dernier. Ainsi, en 1984, Bailey publie un article où il développe une « modélisation génétiquement structurée » de la réplication des plasmides contenant plusieurs copies de gènes hétérologues. L'objectif de cette modélisation est d'établir une relation entre l'introduction d'un tel plasmide et le taux de croissance de l'organisme dans lequel ce plasmide était inséré. Le point qui nous intéresse est la manière dont Bailey formalise les étapes de traduction du plasmide (la transformation de l'ADN du plasmide en ARN messenger) et de transduction (ARN messenger en protéines). Ces étapes, qui constituent le dogme central de la biologie moléculaire, sont décrites non pas comme un flux d'*information* mais un flux de *matière*, deux types de réactions chimiques qu'il est possible de mettre en équation comme n'importe quelle autre réaction chimique (Figure 14).

Based upon currently available information,^{21,22} the initiation of transcription can be described by the following reaction:



where K_{open} is the equilibrium constant for the closed \leftrightarrow open isomerization step and k_p is the chain elongation rate constant. Formation of the "open complex" is the rate determining step for the wild-type promoter and is influenced by the regulatory species. Once initiated, transcription proceeds at a uniform rate. The rate of mRNA synthesis can now be expressed as

$$r = k_p K_{\text{open}} [\text{RNP} - P_{\text{II}}]_{\text{closed}} \quad (23)$$

With the aid of eq. (13), the mRNA synthesis rate is written in terms of gene concentration

$$r = k_p K_{\text{open}} \psi_3 [G] \quad (24)$$

Figure 14: Extrait de l'article Lee, S. B., & Bailey, J. E. (1984). *Genetically structured models for lac promoter-operator function in the Escherichia coli chromosome and in multicopy plasmids: Lac operator function. Biotechnology and bioengineering*, 26(11), 1372-1382. L'extrait que nous avons choisi cherche à modéliser la transcription (ADN->ADN) dont la base est fondamentalement chimique (sans contredire la dimension informationnelle mais sans pourtant la mobiliser).

Deuxièmement, en convenant que ce sont les réactions chimiques qui priment dans la quantification du vivant, Bailey fait porter la mesure sur les métabolites et les entités chimiques. Il est ainsi l'un des premiers à coupler l'instrumentation de la chimie analytique et les technologies d'ADN recombinant. Ainsi, en 1987, Bailey publie un article où il utilise la résonance magnétique nucléaire (RMN), un instrument très

utilisé en chimie organique pour identifier la structure des molécules, pour étudier l'effet de l'introduction d'un plasmide sur le métabolisme cellulaire⁴⁰³.

De l'université de Rice à celle de Houston, Bailey s'entoure de nombreux doctorants au point que l'on considère que plus d'une centaine d'étudiants ont été formés par Bailey (Figure 15). Bailey est particulièrement réputé pour s'investir fortement dans la formation de ses étudiants en organisant de nombreuses réunions informelles, les vendredis après-midi « Ho-Ho », qui marquèrent durablement toute une génération de praticiens⁴⁰⁴.

⁴⁰³ Axe, D. D., & Bailey, J. E. (1987). Application of 31 P nuclear magnetic resonance spectroscopy to investigate plasmid effects on *Escherichia coli* metabolism. *Biotechnology letters*, 9(2), 83-

⁴⁰⁴ "T[t]he Friday afternoon "Ho-Ho." This was our group social event held Friday afternoons in the Atheneum basement at Caltech, with snacks and beverages provided by Jay. » Reardon, K. F., Lee, K. H., Wittrup, K. D., & Hatzimanikatis, V. (2002). Jay Bailey as mentor—The students' perspective. *Biotechnology and bioengineering*, 79(5), 484-489.

THE JEB PATHWAY

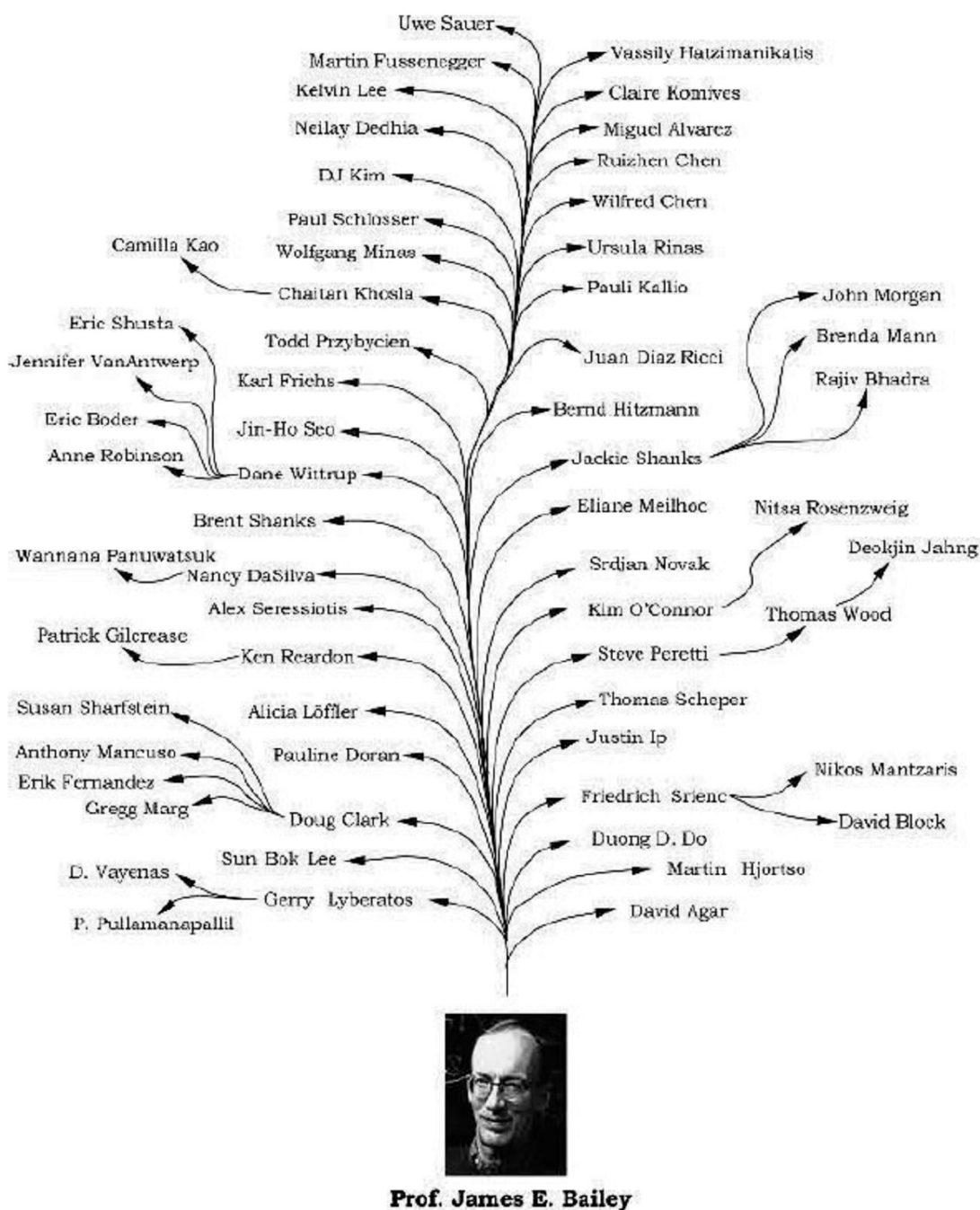


Figure 15: Arbre académique de James E Bailey publié par des anciens élèves de l'ingénieur du métabolisme dans un article paru dans la revue *Biotechnology and Bioengineering* peu de temps après sa mort. La légende de l'arbre indique « L'arbre académique de Bailey, représenté de façon appropriée par un chemin (*pathway*). Afin de simplifier l'arbre, seuls les anciens élèves occupant des positions au sein de l'académie ou des positions équivalentes dans les institutions de recherches ont été représentés. Durant la carrière de Jay (1971-2001), plus de cinquante autres anciens élèves ont rejoint l'industrie ou bien le gouvernement ».

2) Le génie biochimique en France : focus sur l'INSA de Toulouse

Créé en 1963, l'INSA de Toulouse est l'un des instituts INSA fondé peu de temps après la seconde guerre mondiale pour pallier le manque de techniciens et d'ingénieurs face à une modernisation galopante. Les INSA sont au cœur de ce que les sociologues Grossetti et Detrez appellent les « *sciences pour l'ingénieur* » c'est-à-dire des sciences « *reconnues sur le plan académique et répondant à certains besoins industriels* »⁴⁰⁵. Bien que moins prestigieux que les grandes écoles d'ingénieurs, l'institut forme des professionnels renommés ainsi que d'importants laboratoires de recherche comme le Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP) qui comptent plus de 300 membres au milieu des années 2010⁴⁰⁶.

a Le temps du far-West : les années 70

A défaut de vouloir dégager une date originelle qui marquerait le début des biotechnologies à Toulouse, nous souhaiterions néanmoins partir de la constitution du laboratoire et de la spécialité génie biochimique au sein de l'INSA de Toulouse en 1969 par Gilbert Durand. Diplômé de l'ENSA⁴⁰⁷ de Toulouse et issu d'une famille de paysans modestes, Gilbert Durand s'associe en 1969 avec Pierre Monsan, son ancien élève tout juste diplômé en génie biochimique de l'INSA de Toulouse et Gérard Goma, diplômé de l'INSA de Lyon en génie chimique pour lancer un laboratoire de génie biochimique sur le campus de l'INSA. A eux trois, ils vont initier un programme transversal de génie biochimique et initier des travaux sur l'immobilisation d'enzyme⁴⁰⁸ (Monsan) et sur la fermentation de microorganismes sur hydrocarbures (Goma). Pendant les années 70, l'enseignement en matière de biologie/biochimie est quasiment inexistant à l'INSA qui ne propose qu'une spécialité génie biochimique dont la formation est principalement assurée par

⁴⁰⁵ Grossetti and Detrez, 2000

⁴⁰⁶ Le laboratoire est né de la fusion en 2007 entre deux laboratoires toulousains : le Laboratoire Biotechnologie-Bioprocédés (LBB) et le Laboratoire d'Ingénierie des Procédés de l'Environnement (LIPE).

⁴⁰⁷ Ecole Nationale Supérieure Agronomique de Toulouse

⁴⁰⁸ Une enzyme immobilisée est une enzyme liée à la surface ou à l'intérieur d'un support solide.

l'université Paul Sabatier qui jouxte l'INSA⁴⁰⁹. Comme l'a bien montré Michel Grossetti, les années 60 sont celles de l'institutionnalisation de la biochimie à l'université Paul Sabatier résultant d'une logique « d'essaimage des laboratoires parisiens » (Grossetti 1995)⁴¹⁰. En 1960, Jean et Cécile Asselineau, chercheurs à l'institut de Biologie Physicochimique à Paris sont recrutés par l'université Paul Sabatier de Toulouse⁴¹¹. La biochimie s'autonomise alors peu à peu, s'affirme définitivement avec la nomination de Asselineau en tant que professeur d'Université en 1963, ce qui entraîne la venue de Jean-Pierre Zalta, arrivant lui aussi de l'Institut de Biologie Physico-chimique. En 1972, le CNRS crée le centre de recherche de Biochimie et de Génétique Cellulaire qui deviendra l'un des fers de lance de Paul Sabatier. La spécialité génie biochimique de l'INSA et le laboratoire associé s'appuient alors sur le développement de cette filière d'enseignement constituée autour de la biochimie. Un certain nombre de modules d'enseignements plus théoriques, notamment la biologie moléculaire, sont ainsi ouverts aux étudiants de l'INSA même si les activités du laboratoire restent axées sur la fermentation et l'enzymologie⁴¹².

Les activités menées au sein du laboratoire ne sont alors attachées à aucun organisme national de recherche et les ressources dépendent essentiellement des collaborations avec les industriels. Comme l'indique Pierre Monsan :

« Pierre Monsan (...) y avait pas de fric, [...] on était associé à rien du tout, ni INRA, ni CNRS, Ni INSERM

Benjamin Raimbault: D'accord pas de tutelle...

PM: Que dal. C'était le western, c'était le farwest. Lui (Gibert Durand) il a débarqué, il a eu son poste de prof, il a monté son équipe de recherche et vogue la galère. (rire soufflé). Comme je vous dis. Il était assez

⁴⁰⁹ « En tant qu'ingénieur, on a découvert la biologie en 4^{ème} année, deux ans avant de sortir. Avant, on savait pas ce que c'était un sucre, une protéine, un acide aminé etc. » Extrait d'entretien réalisé auprès d'un ancien élève et professeur à l'INSA de Toulouse en fermentation, 4 mars 2015.

⁴¹⁰ La structuration de la biologie moléculaire à Paris entraîne une concurrence assez rude au sein de la capitale.

⁴¹¹ Jean Asselineau est recruté le premier et importe ses travaux sur l'étude des lipides chez le bacille tuberculeux. (Itinéraire d'un)

⁴¹² La proximité avec l'université permet également à Pierre Monsan et Gérard Goma de passer leur thèse d'Etat respectivement en 1977 et 1974.

paysan, donc il a dit « on n'a pas de fric donc on va chercher le fric là où il est' c'est à dire chez les industriels. »

Entretien avec Pierre Monsan, février 2015

De fait, les premières collaborations avec les industriels se mettent en place au début des années 70, en particulier avec la Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine (SNPA)⁴¹³ et le groupe Béghin-Say. Une fraction du montant des contrats passés avec les industriels (20 à 30%) est épargnée et réinvestie en bourse par une association créée pour l'occasion afin de financer les infrastructures nécessaires à la recherche. C'est ainsi qu'en 1977, le laboratoire, jusque-là hébergé dans des locaux de l'INSA, autofinance la construction d'un premier bâtiment sur le campus de l'INSA pour une valeur de 400 000 franc⁴¹⁴s. Quelques années plus tard, en 1987, un deuxième bâtiment mitoyen est construit en partenariat avec la région Midi-Pyrénées. Le laboratoire s'autofinance à hauteur de moitié sur le même principe. Plus qu'un simple support financier, ces partenariats ont également permis au laboratoire de s'équiper en matériel de base pour la recherche.

« Le labo on l'a équipé en piquant du matériel à ELF mais qu'un copain de Durand nous donnait. Mais quand on allait là-bas, les premiers pilotes, on les piquait (chez ELF), on les foutait dans ma voiture. »

Entretien avec Pierre Monsan, février 2015

La proximité avec l'industrie est également rendue visible par l'engagement des trois hommes qui cumulent les partenariats avec les industries, les activités de conseil et le dépôt de brevets. Entre 1969 et 1980, Monsan, Goma et Durand publient respectivement 12⁴¹⁵, 5⁴¹⁶ et 6 brevets à titre d'inventeur. En premier lieu, cette proximité avec les industriels est une conséquence de l'absence de soutien des institutions scientifiques traditionnelles (CNRS, INRA, INSERM) dont les canons, guidés par une vision pure et désintéressée de la recherche, invisibilisent les savoirs

⁴¹³ Pierre Monsan indique également que « ma première publication, je l'ai faite avec la SNAP. »

Entretien réalisé auprès de Pierre Monsan, le 2 février 2015

⁴¹⁴ Entretien réalisé par Thomas Tari auprès de l'un des fondateurs du laboratoire de génie biochimique.

⁴¹⁵ Ces brevets concernent l'immobilisation d'enzymes sur support solide pour la biocatalyse et sont exploités en partie par Béghin Say. <https://worldwide.espacenet.com/>

⁴¹⁶ Ces brevets concernent la production de méthane par fermentation anaérobie pour Elf Aquitaine. <https://worldwide.espacenet.com/>

produits pour l'industrie⁴¹⁷. En second lieu, cette proximité s'accompagne d'un éthos du scientifique dont les caractéristiques sont bien loin de celles de l'éthos mertonien. Goma et Monsan héritent d'une vision de la recherche défendue par Gilbert Durant qui se veut « intégrée » :

« Alors l'université, tu philosophes, mais en fait, tu fais des bulles de savon et elles pètent. Dans l'industrie, tu philosophes, mais tu fais des produits, tu te casses la gueule, eh bien tu es sanctionné. [...] Ce qui m'a amené, grâce aux réflexions avec Gilbert Durand et les industriels, à avoir une vision de la recherche et de l'enseignement intégré du système technologique. Un système technologique dans lequel tu intègres la recherche de base, la recherche de transferts technologiques et d'innovation, ou deux bâtiments, la formation initiale et la formation permanente. [...] le chercheur, il doit être libre. Il doit être libre, oui il est libre et c'est une bonne chose qu'il soit libre, mais c'est tout un problème qu'on va rencontrer dans notre vie, celui de l'équilibre entre les droits et les devoirs. Il y a le droit à la liberté et le devoir de restituer à la société la liberté qu'on te donne. Il ne faut pas profiter de la société en étant libre, en ayant une recherche d'extroversion où on fait le beau à droite et à gauche, et on ne respecte pas les principes de propriété industrielle ou de fixation d'emploi chez soi, c'est-à-dire dans notre pays. C'est presque du nationalisme économique C'est-à-dire, la première fois, elle [la société] te paye pour être libre, et la deuxième fois, elle va payer des royalties parce qu'une nation technologique va reprendre tes travaux et puis va faire des produits, des biens et des services et va te les faire repayer. »

Entretien avec Thomas Tari, mars 2009

La citation dépeint une figure du praticien concerné par ses réalisations techniques hors du laboratoire dont la circulation *via* les systèmes de production industriels garantit la crédibilité du savoir produit ainsi que la responsabilité du chercheur vis-à-vis de « la société ». Goma fait ainsi appel à « une citoyenneté du chercheur », une forme de contractualisme entre « le chercheur » et « la société » équilibrant les « droits » et « devoirs » du praticien (parmi les devoirs mentionnés on notera le « respect du principe de la propriété intellectuelle »). A l'autonomie radicale de la communauté scientifique décrite par Merton, Goma, Monsan et Durant lui substituent une continuité radicale où le chercheur est un acteur central dans un nationalisme

⁴¹⁷ « Ils [Goma, Monsan, Durand] construisaient des choses parce qu'il bossait avec les industriels. Qui est quelque chose que le CNRS ne faisait pas du tout. Aller discuter avec une industrie ne traversait jamais l'esprit d'un chercheur CNRS dans les années 70. » Entretien réalisé auprès d'un membre du laboratoire présent dans les années 80, le 17 février 2015

économique où la science et la technologie sont des sources de création d'emplois (« *Mon obsession, c'est l'emploi* »⁴¹⁸). Par le terme intégré, les fondateurs du LBB indiquent que le chercheur doit faire partie d'un ensemble (social et technique) cohérent dont les frontières sont cependant réduites aux grandeurs de la cité industrielle pour reprendre les termes de Laurent Thévenot et Luc Boltanski⁴¹⁹.

b Le m/v.irage des biotechnologies

En France comme dans les autres pays industrialisés, les années 80 marquent le début des premiers programmes nationaux en matière de biotechnologie (Gotweiss 1998). Plusieurs dizaines de millions de francs sont investis par l'Etat français à travers la mise en place de différents programmes comme le programme mobilisateur « Essor des biotechnologies » en 1982, le Programme National Biotechnologies en 1985, les « Sauts technologiques » en 1988 développés par le Fonds de la Recherche et de la Technologie (FRT) du Ministère de l'Industrie, et le Ministère de la Recherche (Branciard 1998). Déjà proche du ministère depuis 1979 au sein de la mission biotech sous Raymond Barre, Gilbert Durand est nommé secrétaire de la mission biotechnologies lancée en 1981 par Jean-Pierre Chevènement aux côtés de Pierre Gouzou, Philippe Kourilsky et Guy Paillotin :

« On a eu un coup de bol, c'est qu'en 79 Durand a été appelé au ministère. Il a été responsable de la mission BIOTECH, sous Barre, Barre et Giscard d'Estaing et il y est resté jusqu'en 1985. Et depuis grosso modo 80 jusqu'en 2004, je me suis tapé la responsabilité des structures. Il est évident qu'il y avait l'aide intellectuelle de Durand puisque au ministère et tout ça, mais il y avait d'un autre côté financièrement interdiction de lui demander un radis, éthique. Moralité, on a fait tout ce développement pendant qu'il était au ministère uniquement sur de l'argent contractuel avec l'industrie et de l'argent de région. Obligation de ne pas taper dans les caisses de l'Etat tant qu'il y était. »

Entretien avec Thomas Tari auprès de l'un des fondateurs du laboratoire de génie biochimique, mars 2009

Le contenu et le rôle de la mission biotechnologies dans l'institutionnalisation des biotechnologies et la restructuration de la recherche ont été analysés ailleurs de façon

⁴¹⁸ Entretien avec Pierre Monsan, février 2015

⁴¹⁹ Performance, fiabilité, fonctionnalité et la validité scientifique (Boltanski et Thévenot 1991).

très complète (Barré et Théry 2001). La mission biotechnologie signe notamment l'arrivée d'importants financements dédiés aux biotechnologies légitimées par l'impératif de la croissance économique et la menace d'un retard français⁴²⁰, une orientation des recherches fondamentales vers la biologie moléculaire et la création d'un nouveau statut pour le chercheur permettant « *la participation des fonctionnaires en qualité d'associé à la création d'une entreprise de valorisation*⁴²¹ ». En 1984, Pierre Monsan crée son entreprise, Bio-Europe, et quitte l'INSA de Toulouse quelques années plus tard pour se consacrer à ses activités entrepreneuriales. L'entreprise est spécialisée dans la production de compléments alimentaires issus de la conversion enzymatique de sous-produits de l'élevage. Le modèle de développement de l'entreprise n'est cependant pas celui de la start-up où le fonctionnement repose sur la capacité à valoriser la propriété intellectuelle et non sur la commercialisation de produits comme ce fut le cas pour BioEurope⁴²². Appelé auprès des instances gouvernementales en matières de biotechnologies, Gilbert Durand laisse la direction du laboratoire à Goma qui poursuit une politique de partenariat avec des industriels comme Beghin-Say, Tepral (Danone), Lesafre et évidemment Elf Bio-Recherche (Sanofi) qui fait construire un grand centre de recherche sur le site de Labège en 1985⁴²³. La même année, Goma bénéficie des aménagements de la loi sur la recherche de 1982 et est employé à tiers-temps par la société Saint-Gobain pour conseiller l'industriel sur la fermentation dans le cadre du développement d'une filière biotechnologique des activités de papeterie. A cette occasion, il se familiarise avec le monde des biotechnologies états-uniens au cours de ses nombreux voyages entre Toulouse et Boston⁴²⁴.

⁴²⁰ Entre 1982 et 1988, plus de 100 millions de francs sont ainsi distribués aux organismes de recherche, universités et industries (Bonneuil et Thomas 2009).

⁴²¹ Article 25-1 de la loi 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de la France.

⁴²² « Donc tout ça, ça a donné les produits très rapidement, on a construit une usine au pied des Pyrénées, à Saint Girons. Bon parce qu'il fallait bien fabriquer. Si vous voulez, vous partez du labo, vous savez faire 1 gramme de produit, vous en faites 10 grammes pour montrer que ça tient la route et on vous dit bon bah dans deux mois il m'en faut 500 kilos quoi. Bon voilà, voilà le genre de sport qu'on a à pratiquer quoi. » Entretien avec Pierre Monsan, février 2015

⁴²³ Le site emploiera jusqu'à 200 personnes avant d'être fermé par Sanofi en 2010 et les bâtiments détruits en 2013.

⁴²⁴ « En 85 quand j'ai été sollicité par Saint-Gobain pour le truc, je l'ai accepté mais au titre du tiers temps, c'est-à-dire la loi Chevènement dans la légalité la plus totale et là, j'ai été pris en 84 comme consultant. Il y a

Au sein du LBB, la loi de 1982 et les différents programmes dédiés aux biotechnologies ne transforment pas des pratiques de collaborations déjà très distribuées entre science et industrie mais ils contribuent à les faire reconnaître par les institutions scientifiques nationales⁴²⁵. En 1984, Nick Lindley, jeune microbiologiste formé en Angleterre est recruté par le CNRS sur un projet d'analyse du métabolisme du méthanol chez une souche de levure methylotrophique⁴²⁶ (*Kloeckera* sp. 2201)

« Je pense qu'il devait avoir peut-être une douzaine ou quinzaine de permanents enseignants chercheurs. C'était dans une logique d'analyse biochimique du microorganisme. Le labo avait de très forte réputation en fermentation et en enzymologie hein mais le côté biochimie, métabolique était pas trop présent, et notamment la génétique c'était plutôt un rêve que la réalité (rire) »

Entretien avec Nick Lindley, février 2015

Tout comme les collaborations avec l'industrie, les initiatives en faveur des biotechnologies ne bouleversent pas les pratiques de recherche centrées sur l'enzymologie et la fermentation qui n'intègrent pas les pratiques de biologie moléculaire, ceci pour au moins trois raisons. Premièrement, les fondateurs et jeunes chercheurs du LBB ont bénéficié d'une formation en biologie moléculaire superficielle et théorique qui vient compléter un socle de compétences centrées sur le génie chimique et les mathématiques appliquées. En 1980, un ancien élève de l'INSA de Toulouse spécialité génie biochimique, est recruté en tant que maître de conférences au sein de l'équipe fermentation. Le jeune maître de conférence rejoint le

eu un incident, j'avais recommandé quelque chose, ils n'ont pas voulu le faire et on m'a dit, 'Monsieur Goma, un conseiller conseille, un dirigeant dirige'. J'avais dit écoute-moi, comme ça, je démissionne. J'arrive, c'était à Bordeaux, j'arrive chez moi, on me téléphone, il m'a dit : écoutez Gérard, on t'embauche, et donc j'ai passé 10 ans chez Saint-Gobain dans le cadre de mon tiers temps et j'ai mené de front le développement de BIOTECH Papetière avec accès aux dossiers création de joint-venture aux États-Unis, c'est l'époque où je me tapais Toulouse - Boston en 2 jours, enfin une vie de fou mais passionnante parce que là, je me suis dépuclé. Ça, ça a commencé en 85 et j'ai rencontré un cabinet de consultants qui s'appelait SIARA à l'époque avec un gars dont on parle encore qui est le responsable chez GENENCOR à Palo Alto de BIOTEC qui était tout jeune sorti d'ESSEC. On a travaillé 2 ou 3 ans. Lui, il avait des besoins en technique, fermentaires des trucs comme ça sur des projets.» Entretien réalisé avec Gérard Goma

⁴²⁵ Sur l'engagement des chercheurs de l'INSA de Toulouse envers l'industrie voir l'article de Maurice Cassier (2002).

⁴²⁶ Désigne la capacité de certains microorganismes à pouvoir assimiler des molécules à un atome de carbone (méthane, méthanol).

LBB après un an de post-doctorat en génétique au sein d'un laboratoire de l'INSA de Lyon n'ayant cependant pas adopté les technologies d'ADN recombinant. De retour à Toulouse, il travaille à la caractérisation mathématique du « système fermenteur/micro-organisme » :

«On essaye de mettre le plus de mathématiques dans les systèmes vivants. Que ce soit pour la conduite des fermentations ou l'analyse des procédés. C'est-à-dire mettre la formation ingénieure un peu au service du vivant. [...] On avait cette approche holistique, c'est-à-dire intégrer un peu... Ne pas prendre le micro-organisme, puis le fermenteur, puis l'environnement du fermenteur mais d'entrée d'avoir cette vision où on a tout, tout le temps, l'environnement du micro-organisme, le fermenteur et le micro-organisme associés dans tout le développement ».

Entretien avec un professeur de fermentation mars 2015

Pour cela, il développe des activités de modélisation reposant sur une formalisation mathématique des étapes de transformations des associations des atomes de carbone depuis l'introduction dans le réacteur (sous la forme de glucose par exemple) jusqu'à la fin de la fermentation (produit d'intérêt). L'objectif est d'identifier des principes généraux de conduite de fermentation pour l'ensemble des micro-organismes autour de l'hypothèse qu'il existe un métabolisme primaire commun. On distingue deux types de modélisation, toutes deux centrées sur le calcul de flux métaboliques 1- la modélisation dites stœchiométrique reposant sur des axiomes proprement chimiques qui sont ceux de la conservation de matière (état stationnaire). Il s'agit alors de déterminer quelle quantité de matière apporter en entrée du système fermenteur/microorganisme pour maximiser la production de composés finaux. La modélisation repose sur la traduction de l'ensemble des réactions chimiques connues dans un microorganisme en un système de nombreuses réactions mathématiques linéaires. Le point clé est ici la connaissance exhaustive des réactions biochimiques existantes dans le micro-organisme⁴²⁷. Une telle mise en système du métabolisme permet de pouvoir déduire les flux d'un grand nombre de molécules à partir d'un nombre restreint de flux mesurés. ; 2- la modélisation cinétique reposant sur une vision dynamique de la production où il s'agit de déterminer à quel(s) moment(s) introduire la matière en entrée de fermenteur. Ce type de modélisation repose sur le principe que les réactions biochimiques sont plus rapides que la croissance des

⁴²⁷ En effet, la résolution mathématique est alors rendue possible par un calcul matriciel relativement simple.

microorganismes ou qu'une évolution des conditions physico-chimique du fermenteur. Autrement dit, les variations de compositions chimiques du mélange sont dues aux variations du métabolisme des microorganismes.

Deuxièmement, la proximité des équipes avec le monde industriel renforce la non adoption des technologies de biologie moléculaire et contraint le système expérimental autour du microorganisme. En effet, bien que connaissant les travaux de la biologie moléculaire, notamment les travaux de la régulation génétique qui ont offert les années de gloire à l'institut de Pasteur, les chercheurs en fermentation se montrent assez sceptiques quant à l'utilisation des méthodes de la biologie moléculaire pour mettre au point des procédés de production à l'échelle industrielle⁴²⁸. Les contraintes de production auxquelles sont soumises les souches microbiennes (gros volume, stabilité de production dans le temps) imposent un regard à l'échelle du microorganisme qui s'oppose au réductionnisme moléculaire qui est la norme de la biologie des années 80⁴²⁹. La focale épistémique sur la souche peut également s'expliquer par les pratiques d'appropriation des industriels de la fermentation. Alors que le brevet s'installe progressivement comme la pratique dominante dans la biologie moléculaire (Cassier et Gaudillière 1998), le secret reste une modalité d'appropriation encore largement pratiquée par les industriels exploitant la fermentation. En conséquence, l'équipe de fermentation ne travaille jamais sur la souche utilisée pour la production industrielle et doit développer des systèmes expérimentaux évitant d'impliquer la spécificité à l'échelle moléculaire.

«BR : Comment est-ce qu'ils [les industriels] apportent ce problème ? Ils viennent, ils donnent la souche et les conditions dans lesquelles elle produit ?

JU : La souche on l'a jamais [...] C'est pour ça qu'on s'intéresse qu'aux mécanismes majeurs. Même si c'est une souche voisine et qu'on arrive à leur montrer, qu'on arrive à reproduire ce qu'ils ont avec leur souche... Après c'est lui qui se débrouille de transposer. Moi j'ai jamais travaillé avec une souche industrielle. L'industriel il sort pas sa souche (rire).

⁴²⁸ « La plupart du temps les biologistes moléculaires quand ils rajoutent quelque chose, ils enlèvent du potentiel de production de la souche initiale et à l'arrivée on n'a pas une bête de compétition on a des bêtes crevardes. » Entretien réalisé le 4 mars 2015 auprès d'un professeur de fermentation,

⁴²⁹ Nous reviendrons en détails sur la manière dont les pratiques scientifiques et le micro-organisme sont conditionnés par l'environnement industriel.

Même en travaillant chez Lesafre il m'a pas donné la souche qu'il vend au boulanger. »

Entretien avec un professeur de fermentation, mars 2015

Troisièmement, la non-adoption des technologies de biologie moléculaire s'explique également par une polarisation du champ académique de la biologie autour de la biologie moléculaire. Ainsi, le professeur de fermentation ci-dessus et d'autres membres du LBB ont toutes les peines du monde à publier dans des revues académiques de biologie qui refusent à de nombreuses reprises les travaux de l'équipe fondés sur l'association modélisation/conduite de fermentation :

« J'ai encadré des thèses, excellentes, qui nous ont fait progresser, qui n'ont pas donné lieu à un seul papier. La démarche qu'on avait c'était celui-ci. On imagine un mécanisme biologique. On le modélise. On le simule. On prévoit un résultat expérimental. On fait la manip'. Vous obtenez la réponse prévue à 2 ou 3% près, vous vous dites l'idée du mécanisme doit être bonne et là le biologiste il vous dit « Ah mais vous me parlez du pH intracellulaire, vous l'avez mesuré ? Bah non, je sais pas le mesurer. Et les papiers sont rejetés : »

Entretien avec un professeur de fermentation, mars 2015

Les premières tentatives d'utilisation de la biologie moléculaire par l'équipe de fermentation se soldent également par un désintérêt de la part de la communauté des biologistes. En 1991, le professeur de fermentation publie un article avec un ancien camarade de régiment formé à la biologie moléculaire avec qui il a pu garder contact et qui a été recruté par le LBB à la fin des années 80. Les deux hommes cherchent à mettre au point des stratégies de modifications de souches adaptées à la production en fermenteur. Publiés mais peu cités, ces travaux sont cependant à l'origine de recherches financées par des fonds internes au LBB :

« Les constructions étaient faites de façon à ce que les souches ne perdent pas leur potentiel, on faisait de la sélection sans antibiotiques, sans auxotrophie, on gardait vraiment tout le potentiel du microorganisme quand même.[...] C'est plus facile à publier dans un brevet que dans une publi [...] Vous n'alliez pas avec un projet de ce type-là. Ça se faisait en interne. En interne et difficile de publier. Ça a été publié, mais c'est une citation qui a été citée qu'une fois. Et ici y'a eu une thèse. Et la personne qui a fait cette thèse [...] c'est le directeur de l'équivalent CNRS au Brésil (rire) Pas mal hein ! »

Entretien avec un professeur de fermentation mars 2015

A la fin des années 80, le laboratoire de génie biochimique de l'INSA de Toulouse s'illustre par sa grande singularité dans le paysage académique français qui lui vaut notre qualification de laboratoire endémique. Alors que la biologie moléculaire connaît ses heures de gloire à Paris, le LBB se concentre sur des thèmes peu valorisés par les grandes institutions scientifiques (CNRS, INRA, INSERM) comme la fermentation et l'enzymologie dont les savoirs sont centrés sur le microorganisme et non sur les macromolécules. La biologie moléculaire bien qu'enseignée, n'est cependant pas utilisée. Le caractère endémique est lié à la forme d'interaction contractuelle mais aussi informelle développée avec l'industrie (hors pharmaceutique) qui permet une autonomie vis-à-vis des tutelles en termes de ressources, entraîne une dépendance des objets épistémiques (souches microbiennes notamment) aux modes de production industrielle et qui valorise une production scientifique relativement aux conséquences économiques. Enfin, la figure du scientifique qui s'impose au sein du LBB est celle d'un chercheur dont l'engagement aux côtés de l'industrie est fort (dépôt brevet, collaboration, partenariats, consultance, création d'entreprise) et régulé par un nationalisme économique.

La partie précédente nous permet de dresser un parallèle entre les premières étapes du développement de l'ingénierie biochimique en France et aux Etats-Unis à partir des cas du MIT et de Toulouse. Dans les deux cas nous suivons des ingénieurs chimistes spécialisés en biologie du point de vue des procédés de production. La fermentation et l'enzymologie sont les savoirs centraux et la biologie moléculaire est marginale malgré le développement des premiers programmes d'ampleur de la part des administrations nationales. On observe cependant une différence importante du point de vue de la politique scientifique et du rapport à l'académie entretenu par ces ingénieurs. Aux Etats-Unis, c'est la *National Science Fondation* (NSF) qui, à travers le dispositif ERC, associe les perspectives d'autonomisation du génie biochimique de Daniel Wang, les intérêts de l'industrie chimique et le MIT. Bien que centré sur les applications, le BPEC est un centre de recherche financé sur des fonds fédéraux à partir desquels des cours et cursus universitaires se développent. En France, l'administration pourtant très active dans la stabilisation de la biologie moléculaire (Gaudillière 1991) est très peu présente dans le développement du génie biochimique

qui est cantonné à sa dimension applicative. La recherche n'est pas soutenue par les agences nationales et se développe dans des écoles techniques par et pour l'industrie.

C. Des molécules « roturières »

Après les quelques rappels historiographiques et la trajectoire du laboratoire de génie biochimique de l'INSA de Toulouse ; la dernière partie de ce chapitre est consacrée à une présentation des molécules que nous suivrons dans la suite de cette partie. Au cours des années 70, des procédés de fermentation partielle se sont développés permettant de développer une industrie de la synthèse de la plupart des acides aminés. L'objectif est d'utiliser certains micro-organismes dont le métabolisme permet d'effectuer certaines réactions spécifiques- on parle alors de bioconversion. Dans les années 70 et 80, ces microorganismes- modifiés ou non génétiquement- n'assurent généralement qu'une seule réaction chimique au sein de procédés de synthèse chimique de plusieurs étapes. La synthèse chimique, les savoirs associés au génie chimique ainsi que les infrastructures lourdes sont encore la règle pour la production et la distribution de ces molécules aux marchés stabilisés.

1) La méthionine

La méthionine est un acide aminé soufré découvert et caractérisé dans le laboratoire Liebig dans les années 20. Indispensable à la synthèse des protéines, cet acide aminé n'est pas produit par les animaux mais par les plantes et certains microorganismes qui le synthétisent naturellement. La méthionine peut exister sous deux formes structurales distinctes (isomères) : la forme D et la forme L. Cette dernière est la forme produite par les organismes même si les deux formes sont assimilables par les êtres vivants.

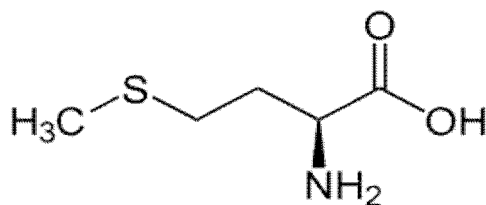


Figure 16: Formule topologique de la L ou S méthionine. Source: Wikipédia

A partir des années 50, l'importance de la méthionine dans l'alimentation animale est mise en évidence et les premiers procédés de synthèse chimique sont mis au point par l'entreprise allemande de chimie *Deutsche Gold-und Silber-Scheideanstalt* (devenu

aujourd'hui Evonik Degussa) avec des tonnages relativement faibles (360 tonnes/an)⁴³⁰. Du point de vue des études sur l'alimentation animale, la méthionine est identifiée comme étant le premier élément qualifié de « limitant⁴³¹ » dans la croissance du poulet et le troisième dans la croissance du porc. Ceci justifie son utilisation massive dans les élevages intensifs car il accélère considérablement la croissance du bétail. Georges Frémy, lauréat du prix de l'ingénieur de l'année 2013 pour ses travaux sur la méthionine et chercheur au sein d'Arkema déclare ainsi "*c'est très efficace sur la volaille. Introduit dans sa nourriture, cela permet à un poulet d'arriver à un poids adulte au bout de 47 jours au lieu de 120 ou 130 jours normalement.*"⁴³² La méthionine est ainsi un élément indissociable de l'élevage productiviste qui capte l'essentielle de la production (son usage est interdit en agriculture dite biologique dans la plupart des pays).

Dans les années 80, malgré des tentatives infructueuses pour une production de méthionine par fermentation partielle, la molécule est exclusivement produite par voie chimique. Si différentes voies d'accès à la méthionine sont envisageables par la synthèse chimique, seules deux d'entre elles⁴³³ ont donné lieu à des procédés industriels développés par Degussa, il y a une cinquantaine d'années: la synthèse de Bucherer et de Strecker. Ces procédés chimiques conduisent à un mélange des formes de méthionine (DL), ou mélange racémique, où il est admis que toutes deux sont assimilables par les êtres vivants. En 1982, Monsanto développe un nouveau procédé éponyme⁴³⁴. L'originalité du procédé Monsanto est de ne pas synthétiser la molécule active- la (DL) méthionine- mais un analogue de cette dernière, le DL-2-hydroxy-(4-méthylthio) acide butanoïque (HMTB) pouvant être assimilable par certains animaux comme le poulet. L'idée est donc de réserver l'ultime étape de synthèse du produit actif au métabolisme des animaux qui transforme *in vivo* l'analogue en méthionine après ingestion. Apparu sur le marché au début des années 80 cet analogue présente

⁴³⁰ Willke, T. (2014). Methionine production—a critical review. *Applied microbiology and biotechnology*, 98(24), 9893-9914.

⁴³¹ Un élément limitant condition la vitesse ou l'amplitude d'un phénomène plurifactoriel à un moment précis.

⁴³² «A Lacq, les chercheurs font pousser les poulets en 47 jours au lieu de 130 » La république des Pyrénées, article en ligne, 21 janvier 2014.

⁴³³ Passant par l'Aldéhyde méthylthiopropionique (AMTP) ou l'acide cyanhydrique.

⁴³⁴ <https://patents.google.com/patent/EP1120425A1/ru>

l'intérêt, contrairement à la méthionine qui est un solide (poudre), de pouvoir être commercialisé sous forme aqueuse et s'impose progressivement pour atteindre plus d'un tiers du marché. Si une controverse existe quant à l'efficacité relative de chacune de ces formes de méthionine (DL methionine, L Methionine, HMTB) cette dernière est relativement discrète et il est communément accepté que toutes aient une efficacité du point de vue nutritif qui peut différer selon les stades de développement.⁴³⁵ Durant les années 70 et 80, le marché se concentre auprès de quelques grands acteurs de la chimie mondiale. En France, l'entreprise Rhône-Poulenc devient le principal producteur de méthionine. L'entreprise rachète en 1971 l'entreprise historique de production de méthionine, la société Alimentation Equilibrée (AE) créée en 1939 à Commentry (Allier) et devenue la Société de Chimie Organique et Biologique (*AEC-SCOB*) et la transforme en le département alimentation animal de sa division Santé. La division animal-nutrition de Rhone-Poulenc est alors dotée de quatre usines (trois en France et une aux Etats-Unis) qui sont autant d'infrastructures très lourdes. En effet, les procédés chimiques utilisés pour la méthionine sont directement dépendants de l'industrie pétrolière et utilisent des produits extrêmement toxiques qui placent les usines de productions sous les normes Seveso⁴³⁶.

2) L'hydrocortisone

L'hydrocortisone (ou cortisol) est une hormone stéroïdienne appartenant à la famille des glucocorticoïdes produite naturellement par tous les mammifères. A cet égard et à la différence de la méthionine elle est classée comme une molécule du métabolisme secondaire. Les glucocorticoïdes sont ainsi nommés en raison de leur action sur le métabolisme glucidique où ils participent à l'inhibition de la consommation de glucose et à la stimulation des acides gras et aminés en glucose. L'hydrocortisone est très utilisée comme traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison) et surtout pour ses propriétés anti-inflammatoire utilisées en thérapeutique depuis la fin des années 40 suite aux travaux de l'équipe du biochimiste Philip Hench

⁴³⁵ Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point par la suite.

⁴³⁶ Willke, T. (2014). Methionine production—a critical review. *Applied microbiology and biotechnology*, 98(24), 9893-9914.

depuis la fondation Mayo, (qui lui vaudront le prix Nobel l'année suivante) (Chast 2013). Les premiers essais thérapeutiques s'accompagnèrent de la mise au point d'un procédé de synthèse du composé chimique pur, conformément au paradigme de la chimie organique, afin de tester l'effet des composés. Comme le note le pharmacien François Chast, le début des années 50 marque une véritable course à l'industrialisation d'un procédé de synthèse initié par les chimistes Pincus et Hechter depuis les laboratoires Searle. Le procédé de ces derniers était fondé sur la récupération de glandes adrénocorticotropes animales (bœuf) dont les extraits contiennent des précurseurs à la cortisone. Un autre procédé d'hémi-synthèse est mis au point en 1952 par la compagnie Upjohn (Etats-unis) utilisant un champignon (*Rhizopus nigricans*) pour réaliser la conversion de l'une des étapes clés de la synthèse chimique (progestérone en 11-hydroxyprogestérone). En France, le groupe Roussel s'impose rapidement comme l'un des leaders mondiaux du marché avec un procédé d'hémi-synthèse à partir de bile de bœuf élaborée et perfectionnée par des chercheurs industriels du centre de recherche et de production de Romainville. En quelques décennies, ces derniers améliorent régulièrement les rendements de la vingtaine d'étapes du procédé pour abaisser la quantité de matière première nécessaire : de 200kg à 3kg pour la production d'un kilo d'hydrocortisone. Retenons surtout que les procédés industriels qui se développent sont essentiellement des procédés d'hémi-synthèse où les étapes de synthèse chimique sont soit complétées par l'utilisation de micro-organismes pour la réalisation d'une étape particulièrement délicate soit initiées à partir d'un précurseur biologique. Au début des années 70 et avec une production annuelle de l'ordre de la centaine de tonnes, Roussel occupe entre la moitié et les trois quart du marché mondial d'hydrocortisone aux côtés de Upjohn⁴³⁷. Les corticoïdes sont une famille de molécules ayant été abondamment traités dans les enquêtes historiques sur la constitution de l'industrie pharmaceutique⁴³⁸ en Europe dans l'entre-deux-guerres et/ou après la seconde guerre mondiale. L'historienne britannique Quirke analyse ainsi la trajectoire de la cortisone au sein de l'entreprise pharmaceutique britannique Glaxo dans l'après seconde guerre

⁴³⁷ Société d'histoire de la pharmacie, <https://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=accueil>

⁴³⁸ D'autres travaux ont également choisi d'étudier la cortisone pour analyser les politiques impérialistes britanniques : (Cantor 1993)

mondiale, qui malgré une forte compétition, devient progressivement un leader dans la production mondiale de cortisone. Quirke montre deux points essentiels à savoir le rôle de l'état britannique dans la fabrication d'un champion de l'industrie et l'originalité de la stratégie de Glaxo qui repose sur l'acquisition de licence anticipant les stratégies de la pharmacie à partir du développement des biotechnologies à ADN (Quirke 2005). Jean-Paul Gaudillière étudie quant à lui les collaborations entre un centre académique dirigé par un éminent biologiste allemand (Butenandt) et l'industriel Schering dans la transformation des hormones sexuelles en médicaments dans les années 30. L'auteur engage une réflexion davantage épistémologique dont nous retiendrons principalement deux points. Premièrement, il montre que le rôle de Schering ne se limite pas à des ressources financières et que les nombreux échanges (matériels, savoirs) existants ont contribué à la trajectoire scientifique du Prix Nobel de Chimie de 1939⁴³⁹. Deuxièmement, le cas des hormones sexuelles montre une implication précoce des biologistes et des cliniciens conditionnant l'identification chimique, la production de la molécule et la construction de marchés (ceci tranche avec les travaux qui se focalisent essentiellement sur les savoirs de la chimie⁴⁴⁰).

3) L'acide glucarique

L'acide glucarique- appelé également acide saccharique- est une petite molécule chimique appartenant à la très large famille des sucres oxydés. Produit naturellement par certains organismes (on en trouverait ainsi dans la peau de certains fruits), l'acide glucarique a été pour la première fois synthétisé par le chimiste allemand Heinrich Kiliani en 1925 en procédant à l'oxydation du glucose par acide nitrique. Pendant trois décennies, la synthèse de l'acide glucarique⁴⁴¹ est l'objet de plusieurs études visant à maximiser le rendement et la productivité d'une réaction longue et peu efficace (les rendements rapportés dépassent à peine quelques pour cent à un maximum de 45%: obtenus par Haivorth et Jones en 1944. La molécule ne présente

⁴³⁹ *"Without the industrial culture and industrial resources brought to the table by Schering the biochemical knowledge produced in Dahlem would have certainly been different."* (Gaudillière 2005)

⁴⁴⁰ *"Sex steroids, which emerged out of the Schering-KWIB collaboration, were « biologicals » even if chemically characterized. Their isolation and production was in the first place a problem of operational linkage between biologists and the pharmaceutical industry."* (Gaudillière 2005)

⁴⁴¹ On lui préfère alors le nom d'acide saccharique. Le terme d'acide glucarique semble s'imposer à partir des années 90 sans que nous ne nous soyons penchés sur la carrière de la polysémie de la molécule.

alors aucune application immédiate mais certains scientifiques insistent déjà sur le fait qu'elle « *pourrait venir enrichir de manière considérable la liste des acides organiques utilisés désormais comme matières premières dans les procès industriels. Sous forme de sirop ou sous forme de monolactone cristallin, l'acide saccharique est un substitut potentiel de l'acide citrique, tartrique, lactique et gluconique dans le domaine des acides alimentaires. Enfin, un certain nombre des sels issus de l'acide saccharique trouvent une utilisation dans le domaine thérapeutique*⁴⁴². » (Mehltretter&Rist, 1953, p779, notre traduction⁴⁴³). En raison des difficultés⁴⁴⁴ de synthèse de l'acide glucarique et de son caractère intermédiaire, l'acide glucarique n'intéresse que très peu les industriels malgré les potentialités soulignées par les chimistes. Même s'il est possible d'augmenter le rendement de la synthèse chimique en ajoutant des catalyseurs dans le milieu de la réaction, ces derniers sont trop onéreux pour envisager une industrialisation de procédés. Au début des années 90, des dérivés de l'acide glucarique sont identifiés par une équipe états-unienne comme possédant des propriétés anti-cancérigènes⁴⁴⁵. L'acide glucarique occupe alors une position secondaire puisque la molécule est uniquement considérée comme la matière première qui doit être transformée à travers une succession de réaction pour être effective. A cet égard la molécule ne fait pas l'objet d'études directes et la carrière thérapeutique de l'acide glucarique ne décolle pas.

⁴⁴² Un brevet déposé par l'entreprise pharmaceutique George A Breon company mentionne le caractère « sans danger » de l'acide saccharique qui laisserait envisager une utilisation par injection (les effets ne sont cependant pas davantage spécifiés). <https://patents.google.com/patent/US2232411>

⁴⁴³ Mehltretter, C. L., & Rist, C. E. (1953). Sugar oxidation, saccharic and oxalic acids by the nitric acid oxidation of dextrose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1(12), 779-783

⁴⁴⁴ L'augmentation des rendements de la réaction peut être augmenté en augmentant les pressions et températures ce qui conduit cependant à des oxydations supplémentaires et non souhaitées du composé

⁴⁴⁵ Walaszek, Z., Szemraj, J., Narog, M., Adams, A. K., Kilgore, J., Sherman, U., & Hanausek, M. (1997). Metabolism, uptake, and excretion of a D-glucaric acid salt and its potential use in cancer prevention. *Cancer detection and prevention*, 21(2), 178-190.

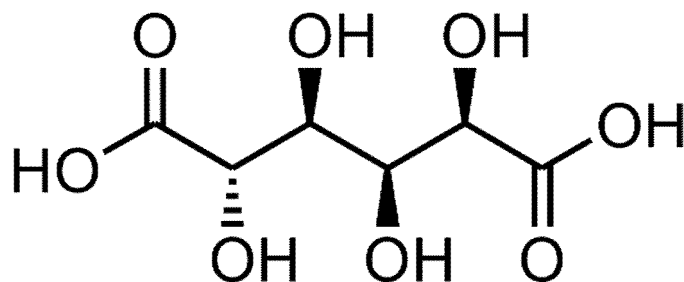


Figure 17: Formule topologique de l'acide glucarique (ou acide saccharique). Source : Wikipédia

Il faut attendre le début des années 2000 pour que la molécule redevienne un objet scientifique à part entière. En 2004, la molécule est identifiée comme l'un des 12 composants de base (« *building block* ») définis par le rapport « *Top Value Added Chemicals from Biomass Volume I—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas* ». Commandé par le *Department of Energy* (DOE), le rapport est le fruit du travail de deux laboratoires nationaux américains⁴⁴⁶. Défini comme étant « *des molécules avec des groupes fonctionnels multiples qui ont le potentiel de se transformer en de nouvelles familles de molécules utiles* »⁴⁴⁷, le concept de « *building block* » est directement inspiré de la chimie organique et de l'industrie pétrochimique. Si nous ne pouvons pas revenir pleinement ici sur la genèse et la fabrication d'un tel rapport, il faut indiquer que celui-ci s'inscrit dans la lignée d'un ensemble de politiques énergétiques d'ampleur prises aux Etats-Unis à l'entrée du 21^{ème} siècle ayant pour objet la biomasse. Ainsi, en 2000, le *Biomass R&D Act*⁴⁴⁸ (2000) est adopté par le congrès états-unien consacrant près de 50 millions de dollars au financement de la recherche et au développement pour la mise au point de procédés convertissant la « biomasse » en produits « biosourcés »⁴⁴⁹. Le programme est structuré en partie autour de la notion de bioraffinerie construite sur le modèle des raffineries pétrolières. L'idée est de développer des savoirs, des infrastructures et des procédés capables de purifier des chaînes de carbone complexes issues de l'agriculture ou de la foresterie pour les transformer en chaînes de carbone simples,

⁴⁴⁶ Le Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) et le National Renewable Energy Laboratory (NREL).

⁴⁴⁷ *Top Value Added Chemicals from Biomass Volume I—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas*, (2004), p1.

⁴⁴⁸ <http://www.iea.org/policiesandmeasures/pams/unitedstates/name-21020-en.php>

⁴⁴⁹ Le congrès états-unien alloue près de 50 millions de dollars sur une période de cinq années aux secrétariats de l'énergie et de l'agriculture.

pures et utilisables pour les procédés de l'industrie chimique ou bien pour le secteur de l'énergie⁴⁵⁰. Au-delà des aspects métaphoriques, l'identification des « *building block* » par le rapport du DOE est directement inspiré des savoirs et méthodes de l'industrie pétrolière⁴⁵¹ :

"La sélection finale de 12 blocs de construction a commencé avec une liste de plus de 300 candidats. La liste restreinte de 30 candidats potentiels a été sélectionnée selon un processus d'examen itératif basé sur le modèle pétrochimique des éléments constitutifs, des données chimiques, des données de marché connues, des propriétés, des performances des candidats potentiels et de l'expérience antérieure de l'équipe du PNNL et du NREL. Cette liste de 30 a finalement été réduite à 12 en examinant les marchés potentiels pour les blocs de construction et leurs dérivés et la complexité technique de Building bloquer les voies de synthèse. "

Top Value Added Chemicals from Biomass Volume I—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas ,(2004), p1.

Le statut de l'acide glucarique évolue puisqu'il n'est plus seulement considéré comme central dans les procès de l'industrie chimique mais également dans les voies de biosynthèse du vivant. La molécule est présentée comme l'opératrice d'un couplage entre des processus naturels et industriels dont il faut cependant souligner le caractère *potentiel*. Tout comme le 1,3 propanediol (la molécule star produite par une bactérie modifiée génétiquement par DuPont à partir de 2003 que nous serons amenés à rencontrer par la suite), les infrastructures de production de l'acide glucarique sont inexistantes bien que les usages finaux potentiels de la molécule soient légions.

⁴⁵⁰ Les bioraffineries concentrent l'attention des analyses et des pouvoirs publics sur la *Knowledge Bio-Based Economy* (KBBE) (Tari, 2015, Levidow, 2015)

⁴⁵¹ *"The final selection of 12 building blocks began with a list of more than 300 candidates. The shorter list of 30 potential candidates was selected using an iterative review process based on the petrochemical model of building blocks, chemical data, known market data, properties, performance of the potential candidates and the prior industry experience of the team at PNNL and NREL. This list of 30 was ultimately reduced to 12 by examining the potential markets for the building blocks and their derivatives and the technical complexity of Building block the synthesis pathways."* Top Value Added Chemicals from Biomass Volume I—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas ,(2004), p1

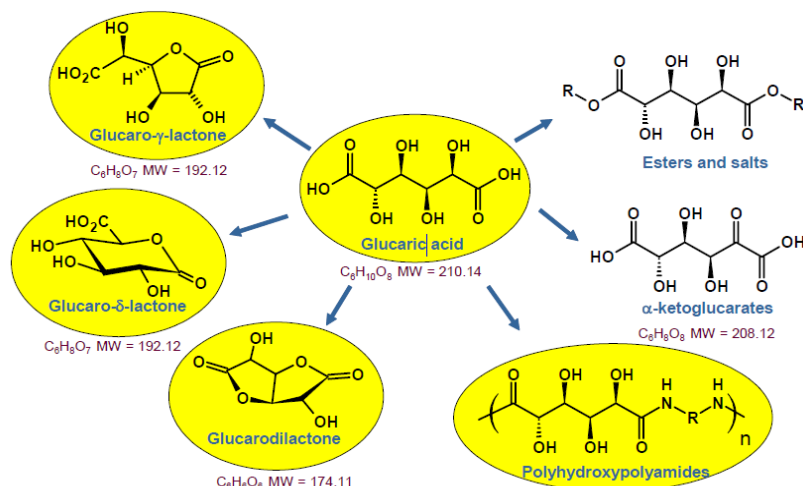


Figure 18: Représentation schématique du caractère modulaire de l'acide glucarique considéré comme l'un des 12 "building blocks" identifié par le Department Of Energy (DOE). Source: *Top Value Added Chemicals from Biomass Volume I—Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas*, p37

Les deux principaux acteurs qui se lancent dans la production d'acide glucarique sont de jeunes entreprises américaines ayant saisi l'opportunité du rapport pour se lancer dans le développement de procédés. Une première entreprise, *Rivertop Renewables*, est créée en 2008 par Donald E Kiely, un professeur de chimie organique ayant passé plus de 30 ans à enseigner à l'université du Montana. Basé à Missoula (Montana)⁴⁵², Rivertop a développé une nouvelle manière de réaliser l'oxydation par acide nitrique permettant d'augmenter les rendements de la réaction en utilisant des matières premières autre que le glucose comme le saccharose ou le xylose. En 2012, *Rivertop Renewables* s'associe à *DanChem Technologies & Innovations* pour la construction de la première usine produisant de l'acide glucarique à une échelle industrielle. Achevée en 2014, l'usine a débuté la production d'un dérivé de l'acide glucarique, le sodium de glucarate, (4 500 tonnes annuelles) qui est transformé sur place en trois produits : Riose® (détergent), Waterline® (utilisé pour le traitement de l'eau) et Headwaters® (un additif anticorrosion ajouté aux sels utilisés pour le déneigement). Les produits sont actuellement autorisés à la commercialisation par les principales agences de régulations européennes⁴⁵³ et états-uniennes⁴⁵⁴. En 2009, deux chimistes

⁴⁵² <https://www.bloomberg.com/profiles/companies/0395469Z:US-rivertop-renewables-inc>

⁴⁵³ L'agence européenne de la chimie a récemment enregistré le sodium de glucarate dans les listes de molécules autorisées et soumises à la réglementation REACH <http://biomassmagazine.com/articles/14457/rivertop-renewablesundefined-sodium-glucarate-achieves-reach-registration>

spécialisés dans la catalyse enzymatique, Thomas Boussie et Vincent Murphy⁴⁵⁵, fondent Rennovia qui s'établit en Californie (Santa Clara). En 2014, *Rennovia* licencie son procédé à la division procès du chimiste Johnson Matthey⁴⁵⁶ en vue de développer des pilotes de développement en vue d'industrialiser le procédé. Dans les deux cas, les start-ups travaillent au développement de procédés utilisant de la biomasse mais qui restent entièrement chimiques (pas d'utilisation de fermentation).

Ces présentations succinctes nous permettent de qualifier ces molécules de roturières, un qualificatif qui permet d'associer trois caractéristiques cruciales pour l'entreprise ouverte dans cette partie. En premier lieu, ces molécules sont roturières en tant qu'elles résultent une palette de savoirs dans l'ombre de la discipline reine qu'est la biologie moléculaire à savoir l'ingénierie chimique, la fermentation ou la microbiologie. En second lieu, ces molécules sont issues de relations et d'engagements mutuels entre l'académie et l'industrie. Alors que la noblesse d'une science pure est l'un des arguments structurant de l'organisation des institutions scientifiques au sortir de la seconde guerre mondiale, les molécules décrites ci-dessus sont l'œuvre d'une action concertée qu'il nous faut décrire. Enfin, ce sont des molécules communes dont l'existence et la circulation dépendent de réseaux sociotechniques déjà stabilisés. Si les corticoïdes se sont avérés être des molécules révolutionnaires dans la première moitié du 20^{ème} siècle, elles sont, dans les années 70, devenues des produits de grande consommation, existantes au-delà des espaces clos du laboratoire qui pénètrent largement les corps sociaux. En résumé, c'est en tant que ces molécules se présentent comme des entités communes, issues de savoirs en

⁴⁵⁴ L'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a également enregistré le sodium de glucarate comme étant l'une des molécules chimiques <http://www.rivertop.com/solution/waterline/>

Le département de l'agriculture (USDA) a également attribué à Waterline le label volontaire BioPreferred® récompensant les bioproduits <https://www.biopreferred.gov/BioPreferred/faces/catalog/Catalog.xhtml>

⁴⁵⁵ Les deux trajectoires des fondateurs sont sensiblement similaires. Après des études de chimie à l'université de Berkeley, Boussie passe plus de 15 années dans l'industrie chimique où il associe rédaction d'articles scientifiques et le dépôt de brevets (plus de 60). Britannique, Vincent Murphy suit également un cursus de chimie à l'université de Manchester avant de rejoindre les Etats-Unis pour suivre un post-doctorat entre le géant Exxon Mobil et l'université de Colombia.

⁴⁵⁶ Fondée en 1817, l'entreprise chimique Johnson Matthey emploie aujourd'hui près de 10 000 individus. <https://matthey.com/>

marge de la biologie moléculaire et de relations hybrides entre académie et industrie qu'elles constituent un terrain propice à notre enquête.

Conclusion du chapitre 1

Ce chapitre introduit les éléments nécessaires pour comprendre les enjeux et objets de la constitution de l'ingénierie métabolique tels que nous avons choisi de les développer dans les deux prochains chapitres. Alors que les années 70-80 annoncent une période de transformations massives pour les sciences du vivant, nous avons pris le parti de suivre la manière dont certains ingénieurs chimistes investissent la biologie à l'époque de l'ADN recombinant. Notre étude sur le MIT et le LBB témoignent surtout d'une forte continuité de savoirs, lieux, figures et entités qui s'inscrivent classiquement dans l'ingénierie chimique (Tableau 7). Il en est de même pour les molécules dont nous proposons la trajectoire et pour lesquelles le développement de l'ADN recombinant ne transforme pas les modes d'existence : elles sont synthétisées par des procédés chimiques au sein d'infrastructures couteuses et massives détenues par de grands groupes pharmaceutiques. Aux Etats-Unis, nous avons également insisté sur la naissance d'un travail conceptuel initié par des ingénieurs chimistes américains (Bailey, Stephanopoulos), porté par la NSF, qui tente d'intégrer les techniques d'ADN recombinant à l'ingénierie chimique *via* les enzymes. En France, l'INSA de Toulouse soutient la création d'un laboratoire de génie biochimique fondé par des ingénieurs agronomes et chimistes. L'état est peu présent dans le développement du laboratoire qui développe des savoirs sur la fermentation et la microbiologie aux côtés de certains groupes industriels. Dans les deux cas, le tournant biotechnologique n'est pas un tournant pratique dans le sens où la biologie moléculaire est très secondaire mais il offre un espace d'opportunité pour la normalisation des engagements entre publics et privés ainsi que pour la formalisation de programmes académiques (BPEC). En un mot, notre souhait a été d'équiper le lecteur pour entrer pleinement dans la genèse de l'ingénierie métabolique et les interactions entre biologie et ingénierie chimique qui seront les objets des deux prochains chapitres.

Tableau 7:Tableau récapitulatif à l'issu du chapitre introductif.

Période	1980-1990
<i>L'ingénierie comme...</i>	Ingénierie chimique
<i>Savoirs/pratiques</i>	Ingénierie chimique/Fermentation/Microbiologie
<i>Figures</i>	Chercheurs académique en collaboration avec l'industrie/ chercheurs industriels
<i>Organisations</i>	<i>Etats-Unis</i> : BPEC (NSF-MIT) <i>France</i> : LBB (INSA Toulouse)
<i>Industrie/Marché</i>	<i>Industrie chimique, Produits aux marchés stabilisés, brevet de procédés.</i>

Chapitre 2 : Ingénieriser le métabolisme dans l'ombre du Projet Génome Humain: L'essor de l'ingénierie métabolique sur le modèle du génie chimique (1991-2003)

*“Come gather Metabolic Engineers ’cross the land
At MEIII we’ll take command
Of cells that are too slow to produce or grow.
If it’s higher fluxes you’re needin’
Then we’ll shift the controls, and block bad outflows.
For the times, they are a changin’*

*Do you need a new molecule or neutraceutical
The Metabolic Engineer has the answers for you.
We’ll import new pathways, and shuffle them too.
Is your lead compound library fadin’?
We’ll give new adducts to your old natural products
For the times, they are a changin’.
Metabolic Engineers have all the tools—
Biology, computing, and engineering rules,
Knowledge, experience, perspective on detail.
Let’s help Metabolic Genomics to set sail.
Opportunity’s here . . . but now it’s time for a beer!
For the times, they are a changin’.”*

*The (Metabolic Engineering) Times, They Are A ’Changin’ de Jay
Bailey, Octobre 2000, reprenant la chanson de Bob Dylan, The
(Metabolic Engineering) Times, They Are A ’Changin’ lors de la
troisième conférence internationale d’ingénierie métabolique*

Bien que recouvrant la temporalité du Projet génome Humain (PGH), le chapitre que nous ouvrons ne s’inscrit pas frontalement dans les profondes transformations de la biologie évoquées ci-dessus. Il prolonge les initiatives des ingénieurs chimistes décrites précédemment en retraçant la constitution d’un réseau de pratiques que nous regroupons sous le terme d’ingénierie métabolique. Ce terme recouvre certes un domaine scientifique qui s’établit principalement aux Etats-Unis, mais plus largement une manière de savoir entre l’académie et l’industrie. L’argument principal du chapitre est qu’il existe des homologues entre la stabilisation des façons de savoirs et produire de l’ingénierie chimique et celles de l’ingénierie métabolique. Ces

homologies ne sont pas saisies comme une convergence nécessaire mais comme un travail social et technique qui s'effectue dans l'ombre des biotechnologies à ADN, entre l'académie et l'industrie et centrés autour de l'enzyme et du métabolisme.

Pour cela le chapitre est organisé en trois temps. Dans un premier temps, nous revenons sur les étapes initiales de la constitution de l'ingénierie métabolique en tant que discipline académique, ce qui nous amène principalement à détailler le travail conceptuel et social de quelques ingénieurs chimistes américains prenant appui sur le modèle du génie chimique. Dans un second temps, nous nous penchons sur l'appropriation des pratiques de l'ingénierie métabolique au sein du laboratoire de génie biochimique de l'INSA de Toulouse. Nous montrons alors en quoi cette appropriation est également celle des technologies d'ADN recombinant. Enfin dans un dernier temps, nous nous plaçons du côté des industriels en suivant le développement d'un projet dirigé par Roussel-Uclaf visant à la mise au point d'un procédé de synthèse d'une hydrocortisone entièrement biologique par la levure. Un tableau récapitulatif clôt le chapitre et résume les caractéristiques des premières étapes de l'investissement des ingénieurs chimistes en biologie et de la « biologisation » de ces derniers.

A. Genèse de l'ingénierie métabolique comme discipline: un développement sur le modèle du génie chimique

Au début des années 90, on assiste à une première formalisation académique de l'ingénierie métabolique par certains ingénieurs chimistes américains. Ce paragraphe décrit à la fois le travail conceptuel et social réalisé pour associer l'ingénierie chimique et la biologie. En effet, cette association n'est possible qu'à la condition de construire certaines homologues épistémiques et sociales entre une ingénierie chimique déjà constituée, dont nous avons évoqué les principales caractéristiques dans le chapitre précédent, et une biologie molécularisée. Ainsi, l'investissement de la biologie par l'ingénierie chimique ne peut faire l'économie d'une définition du vivant compatible avec les pratiques, normes et valeurs de l'ingénierie chimique qu'il faut cependant adapter. Dans la lignée de notre approche visant à concilier les échelles d'analyse, un tel travail d'association est distribué entre scientifiques stratégiques, agences gouvernementales, universités et industries.

Pour cela, nous nous fondons principalement sur les méthodes traditionnelles pour l'étude de la constitution d'un nouveau domaine scientifique, à savoir l'étude : (1) d'une série d'articles et d'ouvrages programmatiques publiés entre 1991 et 2003, (2) des programmes de la conférence internationale biannuelle « Metabolic Engineering » qui constitue l'un des principaux lieux de sociabilité de la communauté émergente ainsi que (3) des articles issus de la revue « *Metabolic Engineering* » entre 1998 (date de création) et 2003.

1) Principes fondateurs de l'ingénierie métabolique : moléculariser un métabolisme en réseau: les enzymes au cœur de la discipline

En 1991, la célèbre revue *Science* fait paraître deux articles considérés comme fondateurs pour l'ingénierie métabolique (Bailey, 1991, SCIENCE; Stephanopoulos, 1991, SCIENCE). Publiés par Jay Bailey et Gregory Stephanopoulos, les deux articles ont pour objectif de formaliser des pratiques éparses autour de plusieurs hypothèses de travail et nouveaux concepts où le métabolisme et les enzymes sont centraux.

La paternité du terme d'ingénierie métabolique revient à Bailey qui en donne la définition suivante « *l'ingénierie métabolique est l'amélioration des activités cellulaires par la manipulation des fonctions enzymatiques, de transport et de régulations de la cellule à travers l'utilisation des technologies d'ADN recombinant.* »⁴⁵⁷. L'article est éminemment programmatique puisque Bailey se propose de « *codifier* » des pratiques éparses en un véritable domaine scientifique. Sa définition est alors moins théorique que pratique. Elle se fonde sur la mise en place d'un cycle ingénieur itératif constitué de trois phases : 1- modification génétique ; 2- analyse des conséquences de la modification; 3- conception (*design*) de nouvelles modifications pour optimiser la souche. Si rien ne restreint la signification de l'optimisation dans les définitions génériques, les exemples mentionnés dans l'article illustre un réductionnisme autour de l'optimisation de production. Optimiser, c'est, en dernière analyse, optimiser le procédé de production d'un produit industriel tout comme dans le génie chimique. L'article, divisé en trois grands moments, cherche à

⁴⁵⁷ Bailey, J. E. (1991). Toward a science of metabolic engineering. *Science*, 252(5013), 1668-1675.

agréger un ensemble de travaux de biochimistes utilisant les nouvelles technologies d'ADN recombinant en indiquant les grands enjeux à venir. Le premier moment, « *Recruter les activités hétérologues pour l'amélioration de souches* », est consacré au recensement des possibilités que les technologies de l'ADN recombinant ouvrent à la modification du métabolisme qui est considéré comme un ensemble de voies métaboliques en réseau : hybridation ou extension des voies métaboliques existantes, création de nouveaux produits, modification de la physiologie des cellules en insérant plusieurs gènes (permettant la production en milieu aérobique par exemple). Le deuxième moment de l'article est dédié à la « *redirection des flux* », c'est à dire à l'optimisation des voies métaboliques modifiées. Bailey insiste ici sur le fait que l'insertion d'un vecteur d'ADN recombinant modifiant une voie métabolique modifie alors l'ensemble du système de réactions chimiques permises par l'organisme⁴⁵⁸. Le troisième et dernier moment, « *compléter le cycle de l'ingénierie métabolique, potentialités et périls du design rationnel* », est consacré aux limitations et perspectives pratiques du domaine. Ce faisant, il insiste sur le travail concernant la mise en place de dispositifs instrumentaux spécifiques indissociables de la focale épistémique liée à l'ingénierisation du métabolisme. Selon l'auteur, les deux priorités portent sur la mise au point « d'outils [*tools*] » génétiques permettant de modifier de nouveaux micro-organismes et sur l'utilisation d'instruments permettant de mesurer la concentration des métabolites au cours du temps⁴⁵⁹. Peu de temps après cet article, Bailey quitte le Caltech pour rejoindre l'école polytechnique fédérale de Zurich où il passera plus de huit années à former de nombreux étudiants avant de disparaître, victime d'un cancer.

L'article de Bailey est associé à un autre article publié par Stephanopoulos, alors encore directeur de la recherche au *Biotechnology Process Engineering Center*, intitulé "*Network rigidity and metabolic engineering in metabolite*

⁴⁵⁸ La vision que Bailey propose est celle d'un enchevêtrement de voies métaboliques qui s'entrecroisent, qui sont en interaction permanente et qui débouchent sur la production d'une molécule, qui est bien souvent un produit d'intérêt. Un flux de matière continue irrigue le réseau métabolique de façon différenciée. Certaines voies métaboliques sont peu empruntées alors que d'autres le sont massivement. L'enjeu est alors de favoriser l'expression de voies métaboliques qui débouchent sur des produits d'intérêt industriels voire d'autonomiser certaines voies du métabolisme de la cellule.

⁴⁵⁹ Ces instruments sont issus de la chimie analytique et permettent de mesurer la concentration de petits composés.

*overproduction*⁴⁶⁰. Dans cet article, Stephanopoulos propose d'analyser le métabolisme comme un réseau où toutes les réactions biochimiques d'un organisme sont reliées entre elles et structurées par un métabolisme dit primaire- c'est-à-dire l'ensemble des réactions biochimiques assurant les fonctions vitales d'un organisme. Le réseau fournit les éléments conceptuels à la différenciation du métabolisme. Partant du principe que l'évolution a conservé ce métabolisme primaire de façon à ce qu'il « *coordonne une distribution relativement uniforme de composants [building blocks] métabolites et énergétiques* », il est difficile de spécialiser un micro-organisme dans la production d'un composé particulier. Malgré la grande diversité des mécanismes de contrôle dans le règne vivant, Stephanopoulos propose d'en identifier trois considérés comme les plus généraux. A chaque mécanisme est associé un nœud- c'est-à-dire un métabolite à l'intersection pouvant être utilisé dans plusieurs voies métaboliques- qui peut être flexible, faiblement rigide ou fortement rigide en fonction de son degré de contrôle⁴⁶¹ (Figure 19). A partir de ce formalisme, Stephanopoulos propose de cartographier le métabolisme en identifiant la rigidité de chaque nœud afin d'identifier les voies et les métabolites les plus facilement utilisables pour la production d'un composé d'intérêt.

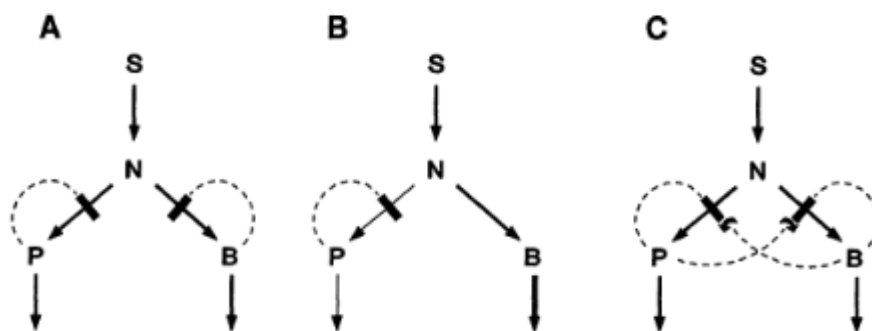


Figure 19: Schéma illustrant les différents types de nœuds identifiés par Stephanopoulos. En (A) est présenté un nœud flexible, en (B) un nœud faiblement rigide et en (C) un nœud très rigide aux modifications de flux. Les lignes en pointillés indiquent un effet rétro-inhibiteur sur la synthèse du composé. Source: Stephanopoulos, G., & Vallino, J. J. (1991). Network rigidity and metabolic engineering in metabolite overproduction. *Science*, 252(5013), 1675-1681

⁴⁶⁰ Stephanopoulos, G., & Vallino, J. J. (1991). Network rigidity and metabolic engineering in metabolite overproduction. *Science*, 252(5013), 1675-1681

⁴⁶¹ Des nœuds flexibles (indiquant que le flux se sépare de manière homogène en raison d'une affinité proche des enzymes en aval du nœud), faiblement rigides (le flux en aval est dominé par une branche), très rigides (dont la modification provoque un effet majeur sur la production finale du composé).

Pour ce faire, il propose d'associer la modélisation mathématique (stoechiométrique et cinétique, voir chapitre précédent) du métabolisme et l'analyse de flux. Il s'agit alors de comparer le résultat d'un flux théorique déterminé par modélisation et de mesurer l'écart à partir de l'instrumentation de la chimie analytique après avoir provoqué une perturbation sur une enzyme. Comme Bailey, Stephanopoulos prône une méthode itérative « d'essai-erreur » entre la modélisation mathématique et la mesure précise de composés chimiques (Figure 20).

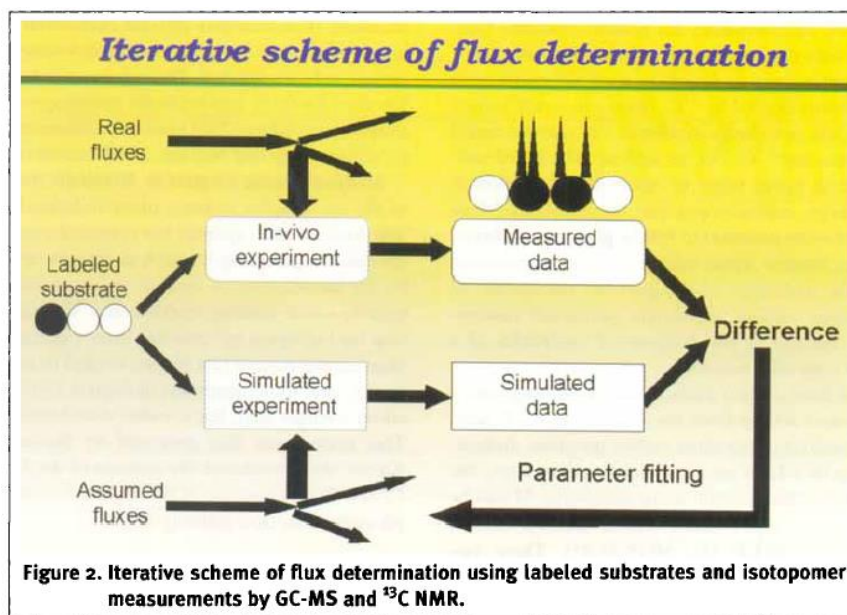


Figure 20: Schéma issu d'une publication datant de 2002 reprenant la méthode itérative décrite en premier lieu en 1991 entre la modélisation de flux et la mesure "réelle" de flux. La légende mentionne l'importance des technologies de marquage d'atome mentionnées dans le motif 1 ainsi que l'instrumentation issue de la chimie analytique. Stephanopoulos, G. (2002). *Metabolic engineering: perspective of a chemical engineer*. *AIChE journal*, 48(5), 920-926.

Notons que les perturbations⁴⁶² ne sont pas nécessairement induites par modifications génétiques, ce qui rend secondaire l'utilisation des technologies d'ADN recombinant. Tout comme Bailey, Stephanopoulos met l'accent sur les capacités d'analyse du métabolisme, la mesure des concentrations de petites molécules exigeant une instrumentation spécifique détaillée dans le motif 1. Cette formalisation est réalisée à partir d'un cas, celui de la lysine, depuis le BPEC et avec l'aide des collègues du centre financé par l'ERC comme en atteste les remerciements de l'article :

⁴⁶² Stephanopoulos relève quatre types de perturbations enzymatiques : 1- introduction d'un inhibiteur, 2- utilisation d'ADN recombinant pour inhiber ou multiplier une enzyme, 3- perturbation environnementale (source de carbone) et 4- dérégulation d'un autre métabolite.

Acknowledgments

We acknowledge the contributions of Professor A. J. Sinskey and Dr. M. Fiebig of the MIT Department of Biology in our work on the analysis of *C. glutamicum* metabolism. Financial assistance was provided by the National Science Foundation, in part through a PYI Grant (No. CBT-8514729) and in part through the MIT Biotechnology Process Engineering Center. Lysine fermentations were conducted in equipment donated by Sulzer Biotech Systems. The DOS-based computer program, Bionet, written for the construction, singularity analysis, consistency analysis, and calculation of flux distributions in metabolic networks, can be obtained free of charge by contacting the corresponding author or via anonymous ftp from lupine.mbl.edu in the /pub/bionet directory.

Figure 21: Extrait des remerciements de l'article *Network rigidity and metabolic engineering in metabolite overproduction*. Stephanopoulos, G., & Vallino, J. J. (1991). *Science*(Washington), 252(5013), 1675-1681.

Stephanopoulos se montre plus engagé dans la structuration de l'ingénierie métabolique que ne l'est Bailey. Peu de temps après son premier article, il fait paraître aux côtés de Tony Sinskey un second article de revue "*Metabolic engineering- methodologies and future prospects*"⁴⁶³ qui cherche à stabiliser un glossaire et les futures orientations du domaine. Toute une typologie de nœuds est développée pour décrire le réseau métabolique⁴⁶⁴. Les techniques de biologie moléculaire sont mentionnées mais là encore de façon secondaire, en tant qu'elles permettent de modifier le réseau mais seulement une fois que les voies métaboliques ont été caractérisées, c'est à dire que les nœuds centraux ont été identifiés. Le problème majeur est bien l'analyse des voies métaboliques, la capacité à mesurer ou prédire de façon précise et dans le temps la concentration d'un composé chimique particulier⁴⁶⁵.

C'est cependant en 1998 que Stephanopoulos et deux autres chercheurs (Aristidou, Pr au MIT et Nielsen, Professeur à l'université Technique du Danemark (DTU)) publient le premier manuel d'ingénierie métabolique "*Metabolic engineering: principles and*

⁴⁶³ Stephanopoulos, G., & Sinskey, A. J. (1993). *Metabolic engineering—methodologies and future prospects*. *Trends in biotechnology*, 11(9), 392-396.

⁴⁶⁴ Des nœuds flexibles (indiquant que le flux se sépare de manière homogène en raison d'une affinité proche des enzymes en aval du nœud), rigides (le flux en aval est dominé par une branche), centraux (dont la modification provoque un effet majeur sur la production finale du composé).

⁴⁶⁵ "We believe that a rational approach to metabolic engineering must examine bio-reaction network characteristics before specific genetic modifications are attempted." Stephanopoulos, G., & Sinskey, A. J. (1993). *Metabolic engineering—methodologies and future prospects*. *Trends in biotechnology*, 11(9), 392-396.

methodologies⁴⁶⁶ (Stephanopoulos, 1998, METABOLIC ENG PRINCI), devenu aujourd'hui incontournable dans le domaine⁴⁶⁷. Le chapitre introductif propose de revenir sur les principaux concepts du domaine (réseau⁴⁶⁸, voie⁴⁶⁹ et flux⁴⁷⁰ métabolique). Ces définitions renvoient directement au partage méthodologique proposé par les auteurs entre synthèse et analyse. La faisabilité d'une voie métabolique correspond au versant « synthétique » permis par les technologies d'ADN recombinant, c'est-à-dire l'introduction de nouvelles séquences d'ADN codant pour une enzyme catalysant une réaction biochimique du chemin. Le pluriel, suggéré, de l'expression « réactions biochimiques » indique une nouveauté dans ce qu'on appelle les bioprocédés qui utilisaient déjà les technologies d'ADN recombinant pour modifier un micro-organisme afin que ce dernier soit en mesure de réaliser une conversion chimique particulièrement délicate. L'ingénierie métabolique ambitionne d'introduire plusieurs étapes, c'est à dire, plusieurs gènes grâce aux technologies d'ADN recombinant :

« Je crois qu'un aspect novateur important de l'ingénierie métabolique est l'accent mis sur les voies métaboliques intégrées par opposition aux réactions individuelles. À ce titre, l'ingénierie métabolique s'intéresse aux réseaux de réactions biochimiques complets et aux questions de la synthèse des voies, de la faisabilité thermodynamique, du flux des voies et du contrôle du flux. Nous assistons ainsi à un changement de paradigme, passant des réactions enzymatiques individuelles aux interactions de réactions biochimiques participant à un réseau métabolique. »

Stephanopoulos, G. (1999). Metabolic fluxes and metabolic engineering. Metabolic engineering, 1(1), 1-11. Stephanopoulos, 1999, METAB ENG ;

⁴⁶⁶ Stephanopoulos, G. N., Aristidou, A. A., & Nielsen, J. Metabolic engineering: principles and methodologies. 1998. San Diego:

⁴⁶⁷ Nous avons d'ailleurs croisé à de multiples cet ouvrage, trônant bien souvent dans la bibliothèque des différents laboratoires d'accueil.

⁴⁶⁸ « L'ensemble des voies métaboliques d'une cellule. »

⁴⁶⁹ « N'importe quelle séquence réalisable [feasible] et observable d'étapes de réactions biochimiques connectant un ensemble spécifique d'entrée et de sortie de métabolites. »

⁴⁷⁰ « Le taux selon lequel les métabolites en « entrée » sont transformées en métabolites en « sortie » »

Le versant « analytique », complémentaire, correspond au développement d'outils de mesure et de quantification des flux. C'est sur cet aspect analytique que les auteurs font porter tout le sens du terme « ingénierie » désignant une rationalisation des voies métaboliques qui sont ensuite introduites dans le métabolisme de l'organisme hôte à travers des technologies d'ADN recombinant. Indiquant que cette introduction modifie les différentes interactions déjà existantes du réseau métabolique, notamment celles fondamentales pour la physiologie des microorganismes, les auteurs proposent alors d'associer modélisation stœchiométrique et techniques d'analyse fine (chromatographie liquide ou gazeuse) pour « contrôler » le flux d'une voie métabolique, et cela de manière *in vivo* (Ce point est d'importance pour le dispositif expérimental puisqu'il impose de conserver les microorganismes vivants pour quantifier les métabolites).

Le point le plus frappant du chapitre introductif de l'ouvrage est l'analogie directe proposée par les auteurs entre ingénierie métabolique et ingénierie chimique :

«L'ingénierie métabolique offre l'un des meilleurs moyens d'engager utilement les ingénieurs chimistes dans la recherche biologique, car elle permet l'application directe des principaux thèmes de la cinétique, du transport et de la thermodynamique à l'analyse des réactions des réseaux métaboliques. Dans ce contexte, ces derniers peuvent être considérés comme des usines chimiques dont les unités sont les enzymes individuelles, avec des problèmes similaires de contrôle de la conception et d'optimisation. [...] De même que le génie chimique a émergé au tournant du siècle en tant qu'applications industrielles autour de la chimie, on peut envisager un nouveau domaine d'ingénierie biochimique (ou métabolique-biologique) évoluant dans le but de développer des applications de biologie moléculaire

Metabolic Engineering, Principles and Methodology, p.10-13

Du point de vue conceptuel, 1- les réseaux métaboliques sont équivalents à des usines ; 2- tout comme, dans l'ingénierie chimique, une usine est considérée comme l'association de procédés de production, un réseau métabolique est composé de voies métaboliques ; 3- si les procédés chimiques sont composés d'opérations unitaires, les voies métaboliques sont composées d'enzymes qui constituent l'élément paradigmatique de l'ingénierie métabolique ; 4- l'ingénierie métabolique est définie dans la même relation vis-à-vis de la biologie moléculaire que l'ingénierie chimique l'a été pour la chimie.

Par ce jeu de correspondance, Stephanopoulos propose un cadre conceptuel permettant d'autonomiser l'ingénierie métabolique de l'ingénierie chimique à partir de la spécificité de la biologie qu'il définit depuis les enzymes et leur capacité à catalyser des réactions très spécifiques. Autrement dit, les enzymes, tout comme les opérations unitaires, constituent le socle conceptuel de l'ingénierie métabolique. Si la biologie moléculaire est présente, elle ne l'est que de façon secondaire en tant qu'elle permet l'expression des enzymes sans pour autant être déterminante dans leur forme, qui est le cœur de leur spécificité. Nous insistons sur ce point car la centralité des enzymes dans les théories du vivant est historiquement au cœur de la naissance de la biochimie. Comme l'indique l'historien Robert Kohler, *“La théorie enzymatique était la caractéristique de la nouvelle biochimie; C'était un programme de recherche biochimique qui constituait le terrain d'entente du groupe diversifié d'hommes qui, vers 1900, se mit à appeler eux-mêmes des «biochimistes». Cette unité intellectuelle fournit une base pour des études ultérieures sur l'établissement de la biochimie comme profession dans les années 1900-1920.”* (Kohler 1973). Or, nous avons déjà évoqué que le développement de la biologie moléculaire impose une vision informationnelle du vivant qui occulte la pluralité ontologique du vivant visible dans les luttes entre biochimistes et biologistes moléculaires au moment de la stabilisation de la biologie moléculaire dans les années 50-60. Ainsi, à travers le développement de l'ingénierie métabolique, et tout en intégrant les savoirs de la biologie moléculaire, Stephanopoulos actualise un paradigme fondateur de la biochimie tombé en désuétude face à l'essor de la biologie moléculaire et de la théorie informationnelle du vivant.

En résumé, ce paragraphe montre que l'autonomisation épistémique de l'ingénierie métabolique n'est possible qu'à travers un travail de conceptualisation consistant à biologiser l'ingénierie chimique et inversement, ingénieriser la biologie depuis une perspective provenant de l'ingénierie chimique. Ce travail repose sur l'enzyme qui est à la fois l'équivalent du paradigme de l'ingénierie chimique et l'entité fondamentale du vivant.

D'un côté, la biologie est saisie depuis un paradigme chimique et non informationnel. Ce sont bien l'ensemble des réactions biochimiques permis par la spécificité des enzymes (formes) qui sert de base pour définir le vivant. L'ingénierie métabolique se base sur ce paradigme pour importer les représentations de l'industrie à la cellule et

donner un horizon théorique à l'ingénierie métabolique à savoir le contrôle et l'optimisation des flux métaboliques. Au-delà d'une puissance symbolique indéniable qui assimile la cellule à une usine, la conceptualisation de l'ingénierie métabolique ouvre un champ expérimental vaste, inexistant en biologie moléculaire et dépendant de l'instrumentation (chimie analytique) et des compétences de l'ingénierie chimique (modélisation mathématiques).

De l'autre côté, la conceptualisation de l'ingénierie métabolique permet également de se distinguer de l'ingénierie chimique. Avec l'ingénierie métabolique, il ne s'agit pas seulement de plaquer des représentations industrielles sur la biologie en considérant les cellules comme des usines et les enzymes comme des opérations unitaires mais également de biologiser les processus industriels qu'il s'agirait d'optimiser et de réguler à la façon d'un organisme vivant. Les discours de Stephanopoulos ne cessent de chercher à convaincre les ingénieurs chimistes de la spécificité de l'ingénierie métabolique en montrant en quoi la biologie permet de dépasser des limites existantes dans le génie chimique. Dans un article de revue de l'année 2002, il écrit ceci :

« Alors pourquoi donc les ingénieurs chimistes devraient-ils s'intéresser à l'ingénierie métabolique ? [...] Tous les systèmes biologiques doivent leurs propriétés exceptionnelles à des réactions chimiques spécifiques catalysées par des enzymes qui, dans un nombre croissant de cas, peuvent être uniquement prescrites à partir d'informations génomiques. La génomique fournit les moyens de définir les étapes spécifiques du système de réactions chimiques qui peuvent ensuite être analysées à l'aide des outils de l'ingénierie métabolique. Ceci est une différence profonde par rapport aux systèmes réactifs chimiques typiques où la définition des étapes de réaction réelles est un défi majeur ».

Stephanopoulos, G. (2002). Metabolic engineering: perspective of a chemical engineer. AIChE journal, 48(5), 920-926.

Cette dernière citation témoigne du fait que la construction de cette autonomie épistémique s'effectue dans l'ombre des biotechnologies à ADN et d'une vision informationnelle du vivant sans pour autant s'y opposer, ce qui appelle un dernier commentaire. Le génome n'est que l'une des dimensions du métabolisme redéfini par les ingénieurs chimistes comme le réseau des réactions chimiques d'un organisme. Ceci permet aux ingénieurs métabolistes de pouvoir s'appuyer sur la génomique naissante sans pour autant y être assujettis. Comme nous le verrons, le séquençage du génome et la constitution de bases de données de séquence d'ADN permet en effet de

constituer potentiellement un vaste répertoire (*library*) de nouvelles enzymes dont la combinaison permettrait de remplacer tous les procédés chimiques existants, et ceci de façon plus efficace (voir Chapitre 2, Partie 2).

2) Développement de l'ingénierie métabolique depuis l'académie

Dans le chapitre introductif, nous décrivons la naissance du génie chimique à partir de deux modalités intimement liées : une modalité épistémique (le paradigme des opérations unitaires) et une modalité sociale à savoir que le domaine s'est constitué entre l'académie et l'industrie. De même, les pionniers de l'ingénierie métabolique ne se contentent pas d'adapter les approches théoriques du génie chimique à la biologie, ils travaillent également à construire une communauté de praticiens depuis l'académie, intégrant l'industrie, à l'image de celle existante pour le génie chimique.

Si Jay Bailey est considéré comme l'un des pionniers du domaine de l'ingénierie métabolique, Stephanopoulos en est certainement le principal architecte. L'activisme de Stephanopoulos pour l'établissement de l'ingénierie métabolique ne se cantonne pas aux publications académiques. En parallèle d'une légitimité scientifique croissante, Stephanopoulos cumule les honneurs et récompenses décernées par les institutions du génie chimique à partir desquelles il travaille à construire l'environnement institutionnel pour le développement de l'ingénierie métabolique. En 1992, Stephanopoulos préside la branche "*Food, Pharma & Bioengineering Division*" de l'association séminale du génie chimique, l'AICHE. La diminution- puis la levée définitive en 1998- de ses fonctions au BPEC accélèrent son implication dans les organisations séminales de l'ingénierie métabolique. Le 6 octobre 1996 à Danvers (Massachusetts), Stephanopoulos préside la première conférence internationale d'ingénierie métabolique⁴⁷¹ initiant ainsi un cycle de conférences biannuelles qui se prolonge encore aujourd'hui et qui devient l'événement scientifique où se rencontre et se stabilise la communauté des ingénieurs métaboliques. En 1999, soit un an après la publication du premier manuel d'ingénierie métabolique, Stephanopoulos co-fonde⁴⁷² l'*International Metabolic Engineering Society* (IMES). L'IMES devient l'une des

⁴⁷¹ La conférence porte alors le titre suivant "Recombinant DNA biotechnology: focus on metabolic engineering".

⁴⁷² Aux côtés de Jim Liao (Université de Californie, Los Angeles), Sang Yup Lee (KAIST, Corée du Sud), Vassily Hatzimanikatis (EPFL, Suisse) et Jens Nielsen (DTU, Danemark).

nombreuses branches de l'AIChE et permet à Stephanopoulos de lancer la première revue scientifique dédiée au domaine « *Metabolic Engineering* » en janvier 1999. La revue s'ouvre sur un article de Stephanopoulos qui résume les points développés dans le paragraphe précédent : l'importance à accorder à l'analyse de flux qui porte le caractère ingénieur à la différence des biotechnologies à ADN et de leur « imprécisions ⁴⁷³».

Dans ce paragraphe, nous fondons notre analyse sur l'étude des programmes des cinq premières conférences internationales du cycle « *Metabolic Engineering* » organisées entre 1996 et 2004 ainsi que des 24 numéros de la revue « *Metabolic Engineering* » parus dans la même période⁴⁷⁴. Trois éléments méritent d'être alors indiqués conformément à notre objectif de montrer en quoi la communauté d'ingénierie métabolique s'établit sur le modèle du génie chimique (ANNEXE II).

a Un domaine polarisé par les Etats-Unis

Premièrement, on peut constater une internationalisation du domaine qui reste très largement dominée par les Etats-Unis. Sur les 194 articles de la revue, 107 sont publiés par des scientifiques états-uniens (55%). De même, les universités états-uniennes sont les principaux centres de productions d'articles avec six universités dans les dix premières institutions dont l'université de Rice⁴⁷⁵ (1^{ère}) et le MIT (3^{ème}). Enfin, la productivité et l'influence des auteurs états-uniens est de loin la plus importante avec six auteurs parmi les plus prolifiques et cinq parmi les plus cités, en particulier Stephanopoulos et Bailey qui culminent respectivement aux 1^{ère} et 2^{ème} places entraînant par la même leurs étudiants (Vallino et Szyperski par exemple). Les Etats-Unis sont également le lieu qui accueille trois des cinq premières conférences internationales où l'on peut noter la participation d'acteurs que nous avons déjà rencontrés et que nous retrouverons par la suite comme Jay Keasling (Université de Berkeley), Adam Arkin (Stanford) ou encore Kristala Prather (alors encore employée

⁴⁷³ " However, despite widespread acceptance and many successes, mutagenesis remained essentially a random process where science was complemented with elements of art" Stephanopoulos, G. (1999). *Metabolic fluxes and metabolic engineering*. *Metabolic engineering*, 1(1), 1-11.

⁴⁷⁴ Pour cela, nous mobilisons la plateforme CorText dans un usage purement descriptif. Le chapitre suivant propose une analyse quantitative plus fine durant laquelle nous aurons le souci de présenter les méthodes et le fonctionnement de la plateforme.

⁴⁷⁵ Ces éléments restent indicatifs et il faut noter que malgré l'importance de la production scientifique, les travaux de l'université de Rice sont peu cités.

par le groupe pharmaceutique Merck). L'Allemagne (29 articles), les Pays-Bas (15 articles) et le Danemark (14 articles) prolongent le classement avec des recherches menées dans de grands instituts techniques comme l'Université Technique du Danemark (DTU) ou encore l'Université Technique de Delf (Pays-Bas). L'Allemagne offre une vision plus distribuée et académique avec une production provenant d'instituts Max Planck et du Centre de Recherche *Hermann von Helmholtz* (Berlin). Enfin, il faut noter que la place de la Suisse dans ce classement doit beaucoup à la venue de Jay Bailey au sein de l'école polytechnique de Lausanne. La France est 5^{ème} avec huit publications réparties entre deux lieux : le [Laboratoire Réactions et Génie des Procédés](#) de Institut National Polytechnique de Lorraine (Nancy) avec les travaux menés par Jean-Louis Goergen et Jean Marc Engasser (deux articles, une participation aux conférences) et le laboratoire de Génie Biochimique de l'INSA de Toulouse avec les travaux de Nick Lindley (trois articles), Stéphane Guilhouet, qui passe deux années en post-doc auprès de Tony Sinskey (MIT), et Philippe Soucaille, maître de conférence à l'INSA. Il est frappant de relever l'homologie entre le génie chimique et l'ingénierie chimique naissante. On retrouve en effet les mêmes lieux centraux (MIT pour les États-Unis⁴⁷⁶, Toulouse et Nancy pour la France) ainsi qu'un développement académique pour les États-Unis (création de revues, de parcours étudiants avec le soutien de la part des universités ou de certaines agences comme la NSF (Motif 1, Partie 1).

b Une participation active des chercheurs industriels à la stabilisation du domaine

Le second point insiste sur le caractère hybride de la communauté et sur l'omniprésence de chercheurs industriels aux côtés de chercheurs académiques dans les comités organisateurs des conférences et les publications. L'un des acteurs industriels clés dans le développement du génie chimique est le géant DuPont représenté par David Anton, vice-président de la R&D de Dupont et co-organisateur de la conférence inaugurale en 1996. Le rôle d'Anton, comme celui des sept autres chercheurs qui participent aux cinq premières conférences, n'est pas celui d'un figurant. Il organise et présente les recherches menées au sein de la R&D de DuPont

⁴⁷⁶ Notons l'absence de la participation de Douglas Lauffenburger, ingénieur chimiste du MIT concentré sur la création du département de bioingénierie du MIT).

qui trouvent dans l'ingénierie métabolique une appellation académique propice. L'espace de la discipline est investi par DuPont comme une manière de prolonger et de réaffirmer des modalités de collaborations avec le MIT établies depuis des décennies. Le 1^{er} janvier 2000, le DuPont-MIT Alliance est lancé en fanfare⁴⁷⁷, célébrant un partenariat de 35 millions de dollars entre les deux organisations qui marque une nouvelle étape dans l'implication de DuPont vis-à-vis des sciences du vivant. En effet, à la fin des années 90, DuPont crée une nouvelle unité de recherche dédiée aux « *biosciences industrielles* » qui se construit peu à peu, notamment en rachetant d'autres entreprises spécialisées dans la production d'enzymes acquérant ainsi les compétences et la propriété intellectuelle nécessaire⁴⁷⁸. La compagnie tisse également d'étroites collaborations avec des entreprises de biotech comme Genencor (issu de la fusion entre Genentech et Corning Incorporated) avec qui elle s'associe autour d'un projet de plusieurs années pour la mise au point d'un procédé de biosynthèse pour le 1,3 propanediol, une molécule très utilisée en chimie organique en tant que molécule plate-forme, c'est-à-dire qui peut être utilisée pour la synthèse de nombreux polymères. Peu courante avant le milieu des années 90 en raison de son coût de synthèse, le 1,3 propanediol devient progressivement une molécule de plus en plus employée dans l'industrie chimique suite à la mise au point d'un nouveau procédé chimique développé par DuPont. L'industriel mène en parallèle une autre stratégie de synthèse du 1,3 propanediol par biosynthèse. En 2003, deux chercheurs de DuPont et de Genencor publient un court article dans *Current Opinion in Biotechnology* retraçant plusieurs années de recherche menant à la construction d'une voie métabolique permettant de transformer le glucose en 1,3 propanediol dans E Coli⁴⁷⁹. Le travail est très vite considéré comme une étape clé, une preuve de concept qu'il est possible de détourner le métabolisme des microorganismes à l'aide de la biologie moléculaire pour produire des composés chimiques sans utiliser d'énergies fossiles. Malgré la durée du projet (plusieurs années), les travaux sont peu publiés dans l'espace académique ; il faut attendre 2002 pour que les chercheurs de DuPont ne

⁴⁷⁷ Stephanopoulos est l'un des artisans de ce partenariat.

⁴⁷⁸ <http://biosciences.DuPont.com/our-story/history/>

⁴⁷⁹ Nakamura, C. E., & Whited, G. M. (2003). Metabolic engineering for the microbial production of 1, 3-propanediol. *Current opinion in biotechnology*, 14(5), 454-459.

communiquent sur le 1,3 propanediol durant la conférence. DuPont est loin d'être la seule industrie chimique qui envoie ses chercheurs à la conférence et on notera la présence dans les participants de membres de chez Roquette, Amylum-Orsan, BASF ou encore Cargill. L'une des originalités de l'ingénierie métabolique par rapport au génie chimique réside dans la présence d'un autre type d'acteurs industriels : l'industrie pharmaceutique, ce qui bien évidemment, ne doit pas nous surprendre compte-tenu des liens organiques liant industrie chimique et pharmaceutique. Déjà présent lors de la création du BPEC au milieu des années 80, le géant de la pharmacie états-unienne Merck est particulièrement actif dans la stabilisation du domaine. Les laboratoires de R&D de Merck publient plusieurs articles dans la revue *Metabolic Engineering* (4) et participent à l'organisation des premières conférences internationales en particulier à travers la présence de Barry Buckland. Formé à l'ingénierie biochimique dans les années 70 à l'Université Collège de Londres, Buckland rejoint les laboratoires du groupe pharmaceutique Merck en 1980 pour y mener une carrière qui l'amènera à devenir vice-président de la recherche sur les procédés. Chercheur industriel, Buckland est cependant reconnu par les institutions académiques et la communauté des ingénieurs chimistes au point d'être nommé membre de la *National Academy of Engineering* (NAE) en 1997 et classé parmi les 100 ingénieurs chimistes les plus importants de la seconde moitié du 20^{ème} siècle par l'AICHE⁴⁸⁰. Buckland est même l'invariant du comité organisateur des trois premières conférences qu'il co-préside respectivement aux côtés de Stephanopoulos, Reuss, Bailey et Sinskey. Les articles de Buckland oscillent entre la présentation de résultats menés au sein de la R&D de Merck et les prises de position de Merck pour l'avenir de l'ingénierie métabolique. Dans un article paru en 2000, s'il rappelle l'importance grandissante des nouveaux traitements sur les marchés pharmaceutiques, en particulier des vaccins, il insiste sur le fait que le cœur de l'activité de l'industrie pharmaceutique reste la découverte et la production de petites molécules chimiques. L'ingénierie métabolique est alors appelée à collaborer avec l'industrie autour de cet axe central :

« L'aspect novateur de l'ingénierie métabolique est l'accent mis sur les voies métaboliques intégrées par opposition aux réactions individuelles. »

⁴⁸⁰ <https://www.aidhe.org/sites/default/files/cep/20081075.pdf>

[...] de telles procédés exigent des technologies très différentes (fermentation) de la synthèse chimique mais fournissent également les moyens d'introduire la chiralité et les procédés multi-étages.»

Chartrain, M., Salmon, P. M., Robinson, D. K., & Buckland, B. C. (2000). *Metabolic engineering and directed evolution for the production of pharmaceuticals*. *Current Opinion in Biotechnology*, 11(2), 209-214

En ne se cantonnant pas sur la mise au point d'une étape chimique réalisée par une enzyme (bioconversion) mais sur tout une voie métabolique, l'ingénierie métabolique permettrait de remplacer certains procédés chimiques qui constituent la base de la production des produits pharmaceutiques. La spécificité biologique telle que définie par les ingénieurs métaboliques-dont nous avons vu qu'elle était portée par l'enzyme-est ici fondamentale pour l'industrie. A la différence d'un procédé chimique, une synthèse réalisée entièrement par des enzymes permet de s'affranchir des mélanges dits racémiques où la molécule d'intérêt est produite en proportion égale avec une molécule identique à l'exception d'une différence de configuration spatiale d'un carbone entraînant une non-fonctionnalité (voir une toxicité). Or, la capacité de produire un mélange non-racémique est l'une des premières propriétés attribuées aux enzymes. L'intérêt d'une synthèse biosynthétique pour l'industrie permettrait d'obtenir des mélanges purs, ce qui a une double conséquence. Premièrement, du point de vue des procédés, plutôt que d'avoir deux formes identiques très difficiles à purifier dont seulement l'une d'entre elles est active, la synthèse par catalyse enzymatique produit uniquement la molécule d'intérêt. De plus, il ne s'agirait pas de remplacer terme à terme les étapes chimiques par autant d'enzymes mais de simplifier des procédés existants. Buckland illustre son propos en mentionnant une collaboration menée entre Stephanopoulos et Sinskey autour de la simplification de procédé du CRIVAN, une molécule inhibitrice de protéase utilisée contre le VIH. Deuxièmement, du point de vue de la régulation, la pureté est un critère décisif pour passer les épreuves d'autorisation de mises sur le marché exigées par les agences réglementaires comme la *Food and Drug Administration* (FDA) ou encore l'Agence européenne des médicaments (AME). De plus, l'utilisation d'enzyme dans les procédés apparaît également comme une manière de renouveler la propriété intellectuelle de certaines molécules dont les procédés de synthèse sont amenés à être placés dans le domaine public. L'ingénierie métabolique ouvrirait ainsi la porte aux dépôts de nouveaux

brevets sur les procédés et, par la même, et à la conservation des positions sur les marchés existants comme nous le verrons à la fin de ce chapitre.

Le caractère hybride de la communauté ne se traduit pas uniquement par les nombreuses collaborations entre chercheurs académiques et des chercheurs industriels. Si les acteurs distinguent nettement les différences entre l'académie et l'industrie du point de vue-entre autres- des ressources disponibles ou de l'organisation du travail, la distinction n'affecte pas la valeur du savoir et l'identité du praticien. Les deux mondes ne s'excluent pas comme en témoigne les trajectoires de certains membres de la communauté qui circulent aisément entre l'industrie et le monde académique comme le montrent les trajectoires de deux chercheurs que nous retrouverons par la suite : Kristala Prather et Philippe Soucaille. Formée à l'ingénierie chimique (option biochimie) au MIT avant de réaliser une thèse encadrée par Jay Keasling à Berkeley, Prather rejoint Merck en 2000 où elle s'engage dans l'ingénierie métabolique au point de remplacer Buckland dans la représentation de Merck à la 4^{ème} conférence d'ingénierie métabolique. Prather reste quatre années au sein de Merck avant d'obtenir une place de tenure au sein du département chimique du MIT en 2004 (chapitre 2 de cette partie). De même, alors maître de conférence à l'INSA de Toulouse, Soucaille est recruté à la fin des années 90 par DuPont pour travailler sur le projet 1,3 propanediol. Après deux années passées en Californie, Soucaille réintègre l'INSA de Toulouse. A son retour, il est l'un des rares chercheurs français à participer aux conférences pendant lesquelles il ne représente cependant pas l'INSA mais l'entreprise *Metabolic Explorer*, entreprise pour laquelle il a été nommé directeur scientifique en plus de son poste académique.

c Mesurer les flux de matière intracellulaire

Le troisième point concerne les méthodes et objets épistémiques les plus centraux⁴⁸¹ que nous résumons autour du triptyque voies métaboliques composée d'enzymes/microorganisme/petites molécules chimiques auquel répond celui de l'ingénierie chimique chaîne d'opérations unitaires/usine/produit. Ce qui frappe à la lecture des titres des présentations, c'est la diversité des micro-organismes utilisés.

⁴⁸¹ Une autre lignée de travaux est présente mais moins visible, il s'agit des travaux sur les cellules de mammifères pour la production de protéines thérapeutiques.

On retrouve les organismes modèles utilisés en biologie moléculaire (*Escherichia Coli*, *Baccillus Subtilis*, *Saccharomyces Cerevisiae*) mais d'autres moins utilisés par les biologistes moléculaires et cruciaux pour les industriels comme *Corynebacterium glutamicum*, *Penicillium notatum*, *Chlamydomonas reinhardtii* ou encore *Clostridium acetobutylicum*. Comme le mentionnait Buckland un peu plus haut, l'utilisation de ces microorganismes est liée à l'introduction des technologies de fermentation permettant d'envisager une production de molécules d'intérêt à l'échelle industrielle et de rendre crédible l'ingénierie métabolique auprès des industriels. La fermentation permet de travailler sur un système fermé à partir duquel il s'agit de mesurer et optimiser les flux de matières.

Les premières conférences et articles se concentrent donc sur la mise au point de techniques expérimentales pour la mesure de carbone marqué (^{13}C) permettant de déduire les flux de matière. En effet, nous avons déjà évoqué que l'alternance entre la modélisation et la mesure de flux était une alliance particulièrement prescrite par Bailey et Stephanopoulos dans les articles fondateurs. Or, au début des années 90, certains ingénieurs chimistes impliqués dans la formalisation de l'ingénierie métabolique mettent au point une nouvelle technique d'analyse de flux (ou MFA pour *Metabolic Flux Analysis*) centrée sur l'utilisation d'un carbone radioactif, le ^{13}C , permettant de tracer les flux métaboliques. Le principe est d'introduire dans le fermenteur une molécule « entrée » du métabolisme (le glucose habituellement) dont les atomes de carbone sont marqués afin de pouvoir voir les étapes de transformation de la matière au cours du métabolisme. Par la suite, il s'agit, à l'aide d'instruments d'analyse comme la NMR ou les chromatographies d'identifier dans quelles molécules l'atome de carbone marqué a été distribué. L'analyse au niveau chimique du métabolisme doit être complétée avec la mesure de flux extérieurs à la cellule (CO_2 dégagé par exemple) rendue possible par le fermenteur. L'idée est qu'en couplant ces deux méthodes (mesures de flux extérieurs aux microorganismes et identification des molécules intracellulaires ayant intégré le carbone marqué) avec la modélisation, il est possible de déduire l'ensemble des flux du métabolisme. Il est important de noter que les flux métaboliques internes aux microorganismes ne sont pas directement mesurés mais *déduits* de la mesure de flux extérieur à partir de la

modélisation stœchiométrique⁴⁸². Plusieurs présentations de la 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} conférence sont ainsi dédiées à la méthode de labellisation de ¹³C qui devient une méthode primordiale pour la communauté. Au-delà des articles fondateurs de Bailey et Stephanopoulos, qui sont les articles les plus cités de la revue, l'article le plus cité du corpus est un article détaillant les avancées de la méthode de labellisation par ¹³C publié par l'équipe allemande du centre Jülich (Figure 22).

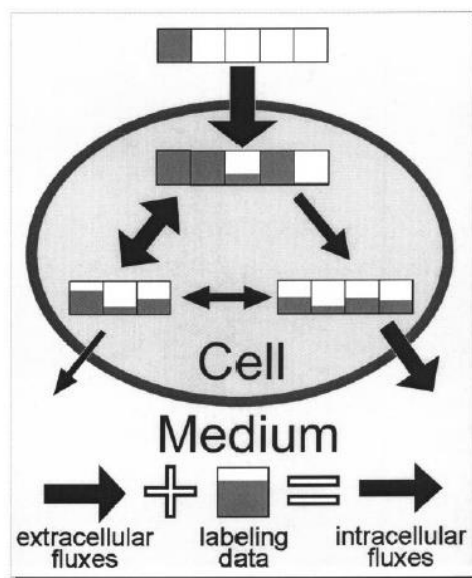


FIG. 4. Principle of ¹³C metabolic flux analysis. The intracellular forward and backward fluxes must be determined from the measured extracellular fluxes and the measured intracellular labeling information.

Figure 22: Extrait d'un article de revue sur la méthode de labellisation par carbone 13 publié en 2001 dans la revue *Metabolic Engineering* par l'équipe allemande du centre Jülich. Wiechert, W. (2001). *13C metabolic flux analysis*. *Metabolic engineering*, 3(3), 195-[Wiechert, 2001, METAB ENG](#)

Ainsi, les technologies d'ADN recombinant ne sont pas au cœur des préoccupations de la communauté car considérées comme très génériques et trop hasardeuses et surtout sans prise pour la mesure des flux qui détermine le génie de l'ingénierie métabolique. Même si les procédés chimiques sont intériorisés dans les microorganismes comme autant de voies métaboliques, ils ne sont pas encore l'objet d'un travail de rationalisation directe : on ne contrôle ni l'endroit où s'insèrent les gènes étrangers, ni le nombre de copies de ces gènes, ni le degré d'expression de ces derniers etc.

⁴⁸² Ceci insiste encore davantage sur l'importance des fermenteurs dans le système expérimental.

Les premières étapes de la constitution de l'ingénierie métabolique comme discipline permettent d'apprécier les différences avec les biotechnologies à ADN ainsi que les ressemblances avec le développement du génie chimique (Tableau 8). Ce travail n'est pas que le fruit d'initiatives personnelles. Au-delà de Bailey, Stephanopoulos ou Sinskey il faut également noter l'importance du MIT, des industries de la chimie et de la pharmacie ainsi que de la NSF qui *via* le dispositif ERC façonne les homologues entre le génie métabolique et chimique. Ces dernières sont autant sociales qu'épistémiques et sont permises par la centralité de l'enzyme qui réunit à la fois une vision moléculaire du vivant et un ensemble de compétences et d'instruments de chimie analytique issu du génie chimique. Bien qu'issue de l'ADN, l'enzyme est la source de la spécificité du vivant et ce qui permet de réorienter les flux de matières de la cellule vers la synthèse de produits d'intérêt. Enfin, l'introduction de plusieurs enzymes *via* les technologies d'ADN recombinant est indissociable d'une vision industrielle partagée par les ingénieurs académiques et industriels qui y voient la possibilité d'une biologisation des procédés chimiques.

Le caractère peu visible du développement de l'ingénierie métabolique et sa constitution dans l'ombre des biotechnologies ADN et du projet génome humain peuvent être expliqués par l'association entre la centralité de l'enzyme, le rôle primordial de l'industrie ainsi que la nature même des produits d'intérêt dont on cherche à biologiser les procédés de synthèse. En effet, l'innovation autour de ces molécules repose principalement sur le procédé de fabrication (synthèse par un microorganisme au lieu de processus chimique) et non sur la molécule en elle-même. Autrement dit, ces molécules sont déjà bien stabilisées par des réseaux et infrastructures de fabrication (usines), de distribution (marchés), consommation et réglementation (agences sanitaires) préexistants.

Nous n'avons cependant enquêté que sur le versant académique de la genèse de l'ingénierie métabolique, ce qui nous a principalement focalisé sur les Etats-Unis. Or, les études sur le génie chimique indiquent que pour le cas français, l'espace académique est relativement peu investi. De plus, nous sommes restés assez éloignés des pratiques, en particulier des pratiques d'appropriation de la biologie moléculaire par les ingénieurs chimistes qui concentrent leurs discours sur la quantification ainsi que sur les pratiques industrielles. On peut en effet s'interroger sur l'apparente facilité avec laquelle les ingénieurs chimistes déclarent mobiliser la biologie

moléculaire. Nous quittons donc les Etats-Unis pour retrouver le laboratoire de Génie Biochimique de Toulouse dont nous venons de voir qu'il est l'un des deux seuls centres français à interagir avec la communauté états-unienne.

B. Développement de l'ingénierie métabolique et appropriation des biotechnologies à ADN au sein de l'INSA de Toulouse

« En 91 une équipe proprement dite incorporait ce qui est aujourd'hui l'équipe 4 et l'équipe 3 et qui avait pour titre « physiologie microbienne et ingénierie métabolique ». On était dans les toutes premières équipes à se lancer dans l'ingénierie métabolique. L'autre qui était concurrent en termes de positionnement de l'époque, même si son domaine d'activité était totalement différent, c'était Denis Pompon, qui à l'époque était à Paris, à Gif. [...] avec des objectifs un peu différents. Denis était plutôt dans le métabolisme secondaire, et ici c'était l'exploitation du métabolisme primaire⁴⁸³. [...]. A l'époque on travaillait sur les bactéries lactiques et avec les bactéries qui accumulaient les acides aminés, les vitamines. C'est des choses dérivées plus facilement de réseaux de métabolisme primaires, intermédiaires. Cette logique s'est développée, ensuite le labo a accueilli l'équipe de Mr François pour avoir une approche probablement un peu plus moléculaire mais surtout sur le côté levure. Nos activités étaient dominantes bactéries plutôt que levure. Et ça a progressé avec une importation en ingénierie métabolique assez forte. L'avantage de l'ingénierie métabolique, ce qui fait que c'était alléchant à l'époque dans l'ingénierie métabolique c'est que c'est quelque chose qui est construit à partir d'une connaissance. Et on fait des modifications dites rationnelles, de réseaux, pour produire mieux. »

Entretien avec Nick Lindley, alors directeur du LISBP (anciennement le LBB), février 2015

Comme l'indique l'extrait ci-dessus, les années 90 correspondent à l'introduction de la biologie moléculaire au sein du laboratoire de l'INSA de Toulouse à travers le recrutement d'une nouvelle génération de chercheurs et la constitution d'une équipe dédiée à l'ingénierie métabolique qui progressivement intègre les pratiques et savoirs de la biologie moléculaire pour produire des molécules d'intérêt industriel. Cette deuxième partie est consacrée à l'appropriation des pratiques de l'ingénierie métabolique au sein du LBB qui est également l'appropriation de la biologie moléculaire *via* la trajectoire d'un chercheur Philippe Soucaille. Là encore, nous serons particulièrement vigilants à prendre la trajectoire de cet acteur relativement aux organisations qu'il traverse et dont il incorpore les règles pour les mobiliser dans

⁴⁸³ Le métabolisme primaire désigne l'ensemble des molécules qui sont « directement impliquées dans la croissance, le développement et la reproduction normale d'un organisme » https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolite_primaires

le développement de l'ingénierie métabolique. Ce paragraphe est fondé sur plusieurs entretiens effectués lors de notre séjour à Toulouse au cours duquel nous avons passé une dizaine de jours dans l'équipe actuel de Philippe Soucaille. Un travail bibliographique sur la production littéraire de JM François et Philippe Soucaille a également été mené.

1) Appropriation de la biologie moléculaire via la caractérisation du métabolisme : Philippe Soucaille et l'ingénierie métabolique

Formé à l'INSA, Philippe Soucaille est nommé maître de conférences à l'INSA en 1989 peu avant de soutenir sa thèse sur le métabolisme anaérobie de la bactérie *Clostridium acetobutylicum* sous la direction de Gilbert Durand. Le microorganisme est connu de longue date pour ses capacités de production de solvants organiques comme l'acétone, le butanol et l'éthanol par fermentation (ABE fermentation). Isolé par le britannique Charles Weizmann en 1916, le micro-organisme est mis à contribution pour participer à l'effort de guerre de l'empire⁴⁸⁴. Son isolation s'accompagne de la mise au point d'un procédé de fermentation permettant de produire de l'acétone utilisée pour fabriquer la cordite, un explosif abondamment utilisé pendant la première guerre mondiale. Le procédé est cependant abandonné dans les années 50 et remplacé par une synthèse pétrochimique⁴⁸⁵. Le choc pétrolier des années 70 ravive l'intérêt pour la synthèse biologique de solvant organique et *C. acetobutylicum* redevient un objet de recherche autour duquel se constitue une communauté de praticiens.

Durant sa thèse, Soucaille étudie la physiologie et le métabolisme de la souche ATCC 824, considérée comme la souche de référence⁴⁸⁶ pour *C. acetobutylicum*, en particulier le rôle des autobactériocines (des petites molécules produites par le microorganisme qui provoquent la mort cellulaire de ce dernier). Les travaux sont financés par le Programme interdisciplinaire de recherche sur les sciences pour l'énergie et les matières premières (PIRSEM) voté en 1982 dont le CNRS est le

⁴⁸⁴ A cette occasion, Charles Weizmann brevète le procédé de fermentation. <https://www.google.com/patents/US1315585>

⁴⁸⁵ https://en.wikipedia.org/wiki/Clostridium_acetobutylicum

⁴⁸⁶ La souche de référence est fixée par le *Code International de la Nomenclature Bactérienne* créé en 1958 et mis en vigueur en 1976.

principal contributeur⁴⁸⁷. En étudiant la physiologie du micro-organisme et l'influence de petites molécules sur cette dernière, Soucaille s'inscrit parfaitement dans la lignée des travaux visant à caractériser la production de solvant et ses régulations. Ces derniers s'accordent pour découper la fermentation de *C. acetobutylicum* en deux phases dépendantes du pH : une phase d'acidogénèse (fort pH, la bactérie produit du butyrate et de l'acétate) et une phase de solvantogénèse (pH faible, création d'acétone et de butanol à partir du butyrate et de l'acétate). Les recherches portent alors sur la compréhension de ce changement de phase et la manière de maximiser la production des composés d'intérêt (acétone et butanol) par une conduite de fermentation, c'est-à-dire par un contrôle des conditions physico-chimique du fermenteur. En 1990, Soucaille rejoint le département d'ingénierie chimique et biologique de l'université de *Northwestern* (Chicago) au sein de l'équipe du professeur Papoutsakis⁴⁸⁸ pour se former aux techniques de biologie moléculaire sur *C. acetobutylicum*. Depuis la fin des années 80, le chercheur américain se concentre en effet sur la caractérisation moléculaire du procédé de fermentation en étudiant les structures et cinétiques des enzymes responsables de la transformation des acides produits dans la première phase en solvant (acétone, butanol). Formé à l'ingénierie chimique de l'université de Rice, Papoutsakis fait partie des quelques scientifiques réunis autour de Stephanopoulos et Buckland pour l'élaboration du programme scientifique de la première conférence du cycle d'ingénierie métabolique (1996) dont il sera un participant assidu. L'interprétation moléculaire du phénomène de fermentation implique de traduire le changement de phase depuis un changement d'expression du génome de l'organisme (induction). Au début des années 90, cette interprétation est tâtonnante : non content de ne pas être caractérisées, les chercheurs ne savent pas exactement combien d'enzymes sont impliquées. De plus, bien que les outils de modification de génome soient communément utilisés dans les laboratoires de biologie, ils ne concernent que les organismes modèles (*E. Coli*, *B. Subtilis*, *S. Cerevisiae*). Durant son séjour (91-92), Soucaille apprend et met au point des outils de

⁴⁸⁷ « En 1982, le budget du PIRSEM est de 36,5 millions de francs. Les principales sources de financement sont le CNRS (10 MF), le ministère de la Recherche et de l'Industrie (6 MF), le COMES, puis l'AFME (19,5 MF) et enfin EDF (1 MF). » <https://francearchives.fr/findingaid/a08196d7a59bae573b31de323a4e8c459e2640ff>

⁴⁸⁸ En 1983, Papoutsakis édite avec Stephanopoulos un ouvrage fondateur pour l'ingénierie biochimique. Blanch, H. W., Papoutsakis, E. T., & Stephanopoulos, G. (Eds.). (1983). *Foundations of Biochemical Engineering: Kinetics and Thermodynamics in Biological Systems*. American Chemical Society.

manipulation du génome de *C. acetobutylicum* aux côtés de doctorants du laboratoire comme le coréen Sang Yup Lee⁴⁸⁹. Le travail est considérable car les vecteurs utilisés habituellement pour *E. Coli* sont systématiquement détruits par *C. acetobutylicum*⁴⁹⁰. A son retour à l'INSA, Soucaille élabore divers projets oscillant entre la caractérisation physiologique et moléculaire du métabolisme de *C. acetobutylicum* en se concentrant sur quelques composés d'intérêt du microorganisme. Il se lance dans la caractérisation des enzymes impliquées dans la formation du butanol. Si l'influence de la régulation génétique est timidement mentionnée dans les premières publications⁴⁹¹ (Soucaille, 1994), la biologie moléculaire n'est cependant pas la voie privilégiée pour enquêter sur le métabolisme de *Clostridium*. Soucaille prolonge la démarche de caractérisation du métabolisme du micro-organisme depuis la conduite de fermentation et l'enzymologie. Parallèlement, Il entame une caractérisation moléculaire du métabolisme qui reste hésitante comme l'atteste le titre d'une des premières publications en 1996 "*Molecular Characterization and Transcriptional Analysis of the Putative Hydrogenase Gene of Clostridium acetobutylicum ATCC 824*". Les difficultés de manipulation du micro-organisme sont fortes, dues au manque d'outils dédiés aux *Clostridium*⁴⁹² ainsi qu'aux conditions expérimentales à respecter pour faire analyser les gènes du micro-organismes. Si le coût d'entrée de la

⁴⁸⁹ Nous reparlerons de Sang Yup Lee qui deviendra le directeur d'un des plus importants centres de recherches en Corée, le En décembre 1991, Lee publie sa thèse, encadrée par Papoutsakis, sous le titre: "*Construction of Escherichia coli-Clostridium acetobutylicum vectors and transformation and characterization of Clostridium acetobutylicum strains using these vectors*"

⁴⁹⁰ « *The dramatic improvement in transformation efficiency using DNA with host specific methylation shows that restriction is a formidable barrier to transformation, and our data suggest that the inability to transform strain ATCC 824 with plasmids high contain large segments of E. Coli DNA is probably due to the number of Cac8241 restriction sites within these plasmids.*” Mermelstein, L. D., Welker, N. E., Bennett, G. N., & Papoutsakis, E. T. (1992). Expression of cloned homologous fermentative genes in *Clostridium acetobutylicum* ATCC 824. *Nature biotechnology*, 10(2), 190-195.

⁴⁹¹ "*In contrast, ethanol production seems to be [nous surlignons] controlled at the genetic level via a higher expression of ethanol dehydrogenase*" or "*As these two genes form an operon (4, 22), it is tempting to speculate that ATP regulates their level of expression (Fig. 4). Obviously, as soon as an in vitro transcription system is available, this will need to be verified.*" Vasconcelos, I. S. A. B. E. L., Girbal, L. A. U. R. E. N. C. E., & Soucaille, P. H. I. L. I. P. P. E. (1994). Regulation of carbon and electron flow in *Clostridium acetobutylicum* grown in chemostat culture at neutral pH on mixtures of glucose and glycerol. *Journal of bacteriology*, 176(5), 1443-1450.

⁴⁹² Ceci conduit à des stratégies d'analyse fondées sur l'homologie de séquences d'AND avec des micro-organismes proches. "*It was therefore tempting to speculate that the C. acetobutylicum hydrogenase gene would exhibit sequence similarity with the C. pasteurianum hydI gene. Attempts to amplify the hydrogenase gene of C. acetobutylicum ATCC 824 by PCR were thus performed with primers with sequences from conserved domains of [Fe] hydrogenase genes. However, this approach was not successful, and so the hydrogenase gene was cloned by genomic library screening by using the [Fe] hydrogenase I gene (hydI) of C. pasteurianum as a probe. A 0.7-kbp fragment of the hydrogenase gene of C. pasteurianum*" [nous surlignons]

biologie moléculaire est peu élevé d'un point de vue matériel (nombreux services disponibles, matériel de paillasse peu onéreux) les caractéristiques des *Clostridium* rendent les pratiques plus complexes que sur les micro-organismes conventionnels. L'analyse moléculaire d'un métabolisme anaérobique (sans oxygène) force les praticiens à réaliser certaines opérations classiques de biologie moléculaire dans des stations de travail étanches à l'oxygène présent dans l'air ambiant (mesure de l'activité des enzymes par exemple) (Figure 23).

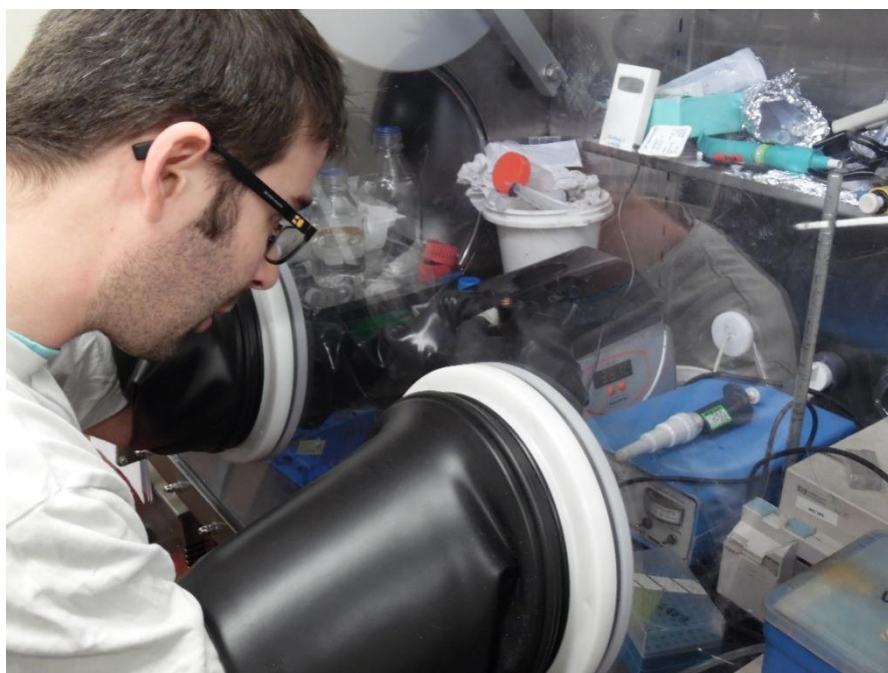


Figure 23: Un membre de l'équipe de Philippe Soucaille en train de manipuler une enzyme de *Clostridium* (février 2015)

A partir de 1994, Soucaille commence à s'intéresser à une autre molécule, le 1,3-Propanediol (PDD). Cette molécule est naturellement produite à partir du glycérol par des espèces proches de *C. acetobutylicum* comme *C. Butyricum*. En 1994, il identifie une souche cousine de *C. acetobutylicum*, *C. Butyricum*, capable de synthétiser du PDD à partir du glycérol. Le chercheur est alors contacté par le géant DuPont qui cherche à s'appuyer sur les connaissances de l'équipe de Soucaille envers le microorganisme :

« A l'époque Dupont envisageait de produire cette molécule [PDD] par voie biologique. Donc j'ai été contacté au départ par Dupont. On a pas mal discuté ensemble et on était sur le point de signer un contrat. Il m'avait invité à aller aux Etats-Unis, j'avais été à Wellington [un des centres de recherche du géant de l'industrie chimique], j'avais reçu un contrat, j'étais prêt et puis au dernier moment ils ont dit ça se fera pas.

On ne peut pas vous dire pourquoi mais vous le comprendrez rapidement depuis quelques temps et en fait... ce qui s'est passé c'est qu'un an plus tard ils ont lancé un partenariat avec Genencor. Au lieu d'avoir un projet d'avoir un projet de collaboration avec un universitaire, ils ont mis en place un projet beaucoup plus ambitieux avec beaucoup plus de moyens [10 personnes de chez DuPont et 10 de chez Genencor]. [...] Au départ ils devaient financer deux chercheurs au sein de notre équipe pour travailler sur l'ingénierie métabolique de la bactérie qui produisait cette enzyme en question. [...] Le fait qu'il n'ait pas travaillé avec notre labo c'était simplement sur la base de cette matière première, le glycérol, c'était pas suffisamment disponible pour qu'on puisse produire en termes de tonnage à la fin alors ils ont dit ' On va partir sur une matière première glucose. '»

Entretien avec Philippe Soucaille, mars 2015

Soucaille et son équipe poursuivent leur recherche sur le métabolisme des Clostridium en particulier concernant la caractérisation moléculaire de ces derniers. Pour cela, Soucaille participe à la cartographie de restriction de *C. acetobutylicum* avec Papoutsakis et à l'identification de l'opéron du chemin métabolique pour la formation d'acétone et de butanol. Soucaille tente ainsi de *projeter* sur le génome les voies métaboliques identifiées par la fermentation, de les situer et de discrétiser les réactions chimiques en autant de gènes codant pour des enzymes⁴⁹³. Cette molécularisation du métabolisme de Clostridium est stabilisée par la mise en place d'outils moléculaires spécifiques, de publications académiques mais également de brevets. En 1999, Soucaille brevète la séquence d'ADN codant pour une enzyme de Clostridium butyricum : la glycérol déshydratase dont l'activité catalytique est indépendante de la présence de coenzyme B12 (une molécule très onéreuse et nécessaire pour la fermentation du glycérol chez les autres micro-organismes) :

« Je suis rentré dans l'aspect ingénierie métabolique par une publication et un brevet. [...] Fin des années 90 et brevet aussi déposé à cette époque-là. On avait identifié une nouvelle enzyme qui permettait de faire du 1,3 propane diol (1999). On a à nouveau été contacté par Dupont en 99 plus tellement pour faire un projet de recherche mais pour avoir accès à ce brevet ou évaluer en tous les cas l'enzyme. A l'époque je leur avais dit que j'étais à la recherche d'une année sabbatique. Dupont m'avait dit pas de problème, on vous finance un an à Wellington et vous allez regarder cette enzyme peut présenter un avantage et donc ça

⁴⁹³ Cornillot, E., Nair, R. V., Papoutsakis, E. T., & Soucaille, P. (1997). The genes for butanol and acetone formation in Clostridium acetobutylicum ATCC 824 reside on a large plasmid whose loss leads to degeneration of the strain. *Journal of bacteriology*, 179(17), 5442-5447.

permettra d'avoir quelqu'un expert dans cette enzyme qui travaille sur ça. Moi Wellington j'avais pas du tout envie d'y aller [...] Là Dupont a dit pas de problème, on vous paie toujours, on vous finance toujours mais pour aller chez notre partenaire Genencor à Palo Alto. [...] Initialement j'étais parti pour un an. Alors l'enzyme en question, elle avait des propriétés catalytiques très intéressantes mais elle avait un gros défaut c'est qu'elle était sensible à l'oxygène et donc dans le procédé qui était développé par Dupont ça n'a pas marché. [...] Après les 6 premiers mois passés là-bas [...] Genencor m'a proposé de prendre la direction du projet. [...] Je me suis engagé pour deux ans pour terminer le projet. »»

Entretien avec Philippe Soucaille, mars 2015

En premier lieu, la citation ci-dessus illustre bien en quoi Soucaille s'inscrit dans une manière de savoir où le travail scientifique est distribué entre l'académie et l'industrie comme ce fut le cas pour le génie chimique et pour l'ingénierie métabolique outre Atlantique. Soucaille entre dans l'ingénierie métabolique *via* ses collègues américains du projet 1,3 propanediol dont nous avons pu voir qu'ils étaient déjà impliqués dans la communauté scientifique du domaine. C'est d'ailleurs à partir de son retour en France que Soucaille s'investit dans les institutions du domaine en participant aux conférences en ingénierie métabolique⁴⁹⁴. En France, Soucaille ne cherche cependant pas à académiser l'ingénierie métabolique en développant de nouveaux cursus ou en sollicitant les tutelles nationales de recherche. Aux côtés de son activité de recherche au sein de l'INSA, il poursuit ses collaborations avec le monde industriel en devenant consultant auprès de plusieurs entreprises dont *Metabolic Explorer* dont il prendra la direction scientifique en 2003 (chapitre suivant).

En second lieu, les propos du chercheur toulousain sont particulièrement riches pour comprendre en quoi l'appropriation de la biologie moléculaire s'accompagne de l'adoption de pratiques allant au-delà d'une dimension purement technique. Hormis le caractère hybride de l'engagement entre académie et industrie que nous venons de mentionner, et qui est la règle au sein du LBB mais également au sein du génie chimique, l'entrée de Soucaille dans l'ingénierie métabolique traduit l'apparition d'une transformation de l'engagement du chercheur envers l'industrie, un

⁴⁹⁴ En 2004, il participe à la 5ème conférence d'ingénierie métabolique qui a lieu aux alentours de Los Angeles. <http://www.engconf.org/pastconf/4ayfin.pdf>

attachement beaucoup plus lâche que les partenariats menés au sein du LBB ou dans les exemples mentionnés précédemment. Premièrement, Soucaille ne tisse pas un partenariat avec DuPont mais il dépose un *brevet* et pas de n'importe quel type : un brevet concernant la séquence nucléique de l'ADN codant pour l'enzyme (Figure 24) :

Description

[0001] This invention relates to a process for the preparation of 1,3-propanediol from a carbon-containing substance, said process comprising a step involving the culture of a recombinant micro-organism not producing coenzyme B12 in the absence of the addition of coenzyme B12 or of one of its precursors.

[0002] The invention also relates to a nucleic acid coding for a glycerol dehydratase, the catalytic activity of which is independent of the presence of coenzyme B12 or of one of its precursors as well as a nucleic acid coding for a 1,3-propanol dehydrogenase implicated in the synthesis of 1,3-propanediol.

Figure 24: Figure extraite du brevet déposé par Philippe Soucaille en 1999 représentant un fragment du 1,3 propanediol. Les flèches désignent les réactions chimiques catalysées par les enzymes dont le nom est indiqué au-dessus. "The invention concerns a method for preparing 1,3-propanediol from a carbon-containing substance, said method comprising a step which consists in culturing a recombinant micro-organism not producing coenzyme B12 in the absence of coenzyme B12 or one of its precursors. The invention also concerns a nucleic acid coding for a glycerol dehydratase whereof the catalytic activity is independent of the presence of coenzyme B12 or one of its precursors and a nucleic acid coding for a 1,3-propanol dehydrogenase intervening in the synthesis of 1,3-propanediol. The invention further concerns recombinant vectors and host cells comprising said nucleic acids and the polypeptides coded by the latter." Source: Extrait du brevet déposé par Philippe Soucaille le 9 juillet 1999 <https://www.google.com/patents/US20090029431?dq=soucaille+1999&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjeusPxxcnUAhVBB8AKHReSDZwQ6AEIJzAA>

D'un point de vue économique, il est fréquent de distinguer les brevets de procédés et des brevets de produits. Les premiers ont pour vocation d'être appliqués dans des processus de production par des industriels *via* l'exploitation de licence. Dans ce cas, l'inventeur est rarement un entrepreneur. Les seconds, plus connus dans les biotechnologies mais également plus controversés, concernent des produits (séquences de gènes par exemple). Ils ouvrent la possibilité à l'inventeur d'accumuler du capital *via* la création d'une entreprise de type start-up. Si les brevets des ingénieurs chimistes rencontrés jusqu'ici concernent principalement des procédés, le brevet que dépose Soucaille a pour objet la séquence codante de l'enzyme qui intéresse DuPont (la glycerol Dehydratase). Le brevet de séquence n'est pas utilisé pour agréger du capital mais pour obstruer la voie métabolique convoitée par DuPont

et obliger l'industriel à associer Soucaille à l'élaboration de la voie métabolique produisant du 1,3 propanediol. Deuxièmement, à Palo Alto, le chercheur français se familiarise avec une nouvelle organisation du travail de recherche qui l'enthousiasme : le projet :

« C'est quelque chose que je n'avais jamais fait [...] On était une douzaine de personnes avec des compétences différentes, beaucoup de moyens donc c'était vraiment bien pour mettre en place ses idées, avec des objectifs, très différents du système universitaire. Dans le système universitaire on rémunère les gens d'une certaine manière avec des publis et de l'ego bon là le succès c'est un projet, avec des milestones, y'a pas trop de systèmes d'ego et ça marche bien. »

Entretien avec Philippe Soucaille, mars 2015

Soucaille oppose un monde académique où la pratique et le statut d'auteur de publications scientifiques individualisent la reconnaissance à un monde industriel par projet où la reconnaissance est collective et indexée sur des objectifs intermédiaires appelés *milestones*. Ces objectifs intermédiaires sont orientés vers la stabilisation d'un bio-objet, la voie métabolique fonctionnelle produisant du 1,3 propanediol, appelée preuve de concept (PoC)⁴⁹⁵.

2) Jean-Marie François et la levure de boulanger

La seconde équipe introduisant les techniques de biologie moléculaire est celle dirigée par Jean-Marie François que nous suivrons plus particulièrement dans le second chapitre de cette partie. Ingénieur agronome avant de se lancer dans une thèse en chimie biologique⁴⁹⁶ à L'université Catholique de Louvain sous la direction d'André Goffeau, François poursuit sa carrière dans plusieurs post-docs en Belgique, France et Brésil où il se forme aux techniques de biologie moléculaire et à la physiologie de la levure avant de rejoindre l'INSA de Toulouse en 1993 :

« Benjamin Rimbault : Vous arrivez au moment où les outils de biologie moléculaire étaient introduits... »

⁴⁹⁵ Comme nous le verrons par la suite lorsque nous serons amenés à discuter la construction de la crédibilité dans l'ingénierie métabolique, la PoC le critère central dans l'établissement de cette preuve est sa capacité à franchir les épreuves industrielles.

⁴⁹⁶ Jean-Marie François insiste beaucoup sur ce terme, nous verrons dans la partie 2 en quoi il résonne avec des rivalités historiques entre biologistes moléculaires et biochimistes.

JM Francois : Absolument. Je suis arrivé à la transition. [...] Donc j'arrive en 93-94, j'avais un projet européen, cell factory. [...] C'était des projets du framework 4⁴⁹⁷ qui s'appelaient cell factory. Nous on avait un projet qui nous a permis de partir et de démarrer. L'idée c'est d'utiliser la bio comme usines cellulaires pour produire d'autres molécules. Déjà à cette époque! On avait pas de génome. En fait la base de cell factory c'était vraiment de comprendre la gestion énergétique de la cellule et des métabolites. C'était une compréhension plus qu'une application. »

Entretien avec Jean-Marie François, février 2015

François est recruté pour ses connaissances sur le métabolisme sur un micro-organisme très connu dans le monde académique et industriel mais encore peu étudié et manipulé au sein de l'INSA : la levure de boulanger (*Saccharomyces Cerevisiae*). Dès la fin des années 80, François consacre ses recherches sur le contrôle du métabolisme du glycogène, une molécule énergétique fondamentale pour la levure et pour de nombreux autres êtres vivants. Dans un premier temps, François et ses co-auteurs enquêtent sur l'effet des petites molécules (glucose, nitrogène, peptones, dinitrophénol) en adoptant une approche du contrôle ne faisant pas intervenir de mécanismes moléculaires⁴⁹⁸⁴⁹⁹. Il s'agit alors de proposer des interprétations physiologiques et métaboliques au phénomène de la régulation. Au début des années 90, François est recruté en tant que post-doctorant au département de microbiologie de l'université de Caroline du Nord chez un spécialiste de biologie cellulaire, Kelly Tatchell. Il se familiarise alors avec les outils de biologie moléculaire (« *avant dans ma carrière [thèse] j'avais fait quoi ? 5 PCR ?* ») et participe à la caractérisation moléculaire du contrôle du métabolisme du glycogène⁵⁰⁰⁵⁰¹. Peu de temps après être recruté à l'INSA, JM François collabore à un projet européen d'ampleur dans le cadre

⁴⁹⁷ Mr François parle ici du Programme-cadre européen pour la recherche numéro 4 (PCRD 4 entre 1994 et 1998).

⁴⁹⁸ FRANÇOIS, J., VILLANUEVA, M. E., & HERS, H. G. (1988). The control of glycogen metabolism in yeast. *European journal of Biochemistry*, 174(3), 551-559.

⁴⁹⁹ François, J., & Hers, H. G. (1988). The control of glycogen metabolism in yeast. 2. A kinetic study of the two forms of glycogen synthase and of glycogen phosphorylase and an investigation of their interconversion in a cell-free extract. *European journal of biochemistry/FEBS*, 174(3), 561-567.

⁵⁰⁰ Francois, J., Higgins, D. L., Chang, F., & Tatchell, K. (1991). Inhibition of glycogen synthesis in *Saccharomyces cerevisiae* by the mating pheromone alpha-factor. *Journal of Biological Chemistry*, 266(10), 6174-6180.

⁵⁰¹ Francois, J. M., Thompson-Jaeger, S., Skroch, J., Zellenka, U., Spevak, W., & Tatchell, K. (1992). GAC1 may encode a regulatory subunit for protein phosphatase type 1 in *Saccharomyces cerevisiae*. *The EMBO journal*, 11(1), 87.

du Programme-Cadre Recherche 4 (FP 4), section biotechnologie⁵⁰². Le projet se nomme « *integrated cell factories* » (usines cellulaires intégrées) et réunit des chercheurs de sept universités⁵⁰³ et deux industries (Nestlé et Unilever) pendant deux années (96-98). Le descriptif du projet insiste sur la mixité des acteurs et organisations, à la fois en termes d'académie et d'industrie, mais également en termes de compétences où l'on dissocie explicitement les ingénieurs des microbiologistes/généticiens "The overall consortium (50 % engineers and 50 % microbiologists & geneticists) consists of 10 research groups from 7 universities/research institutes and 2 industries (Nestle and Unilever) from 8 European countries."⁵⁰⁴ L'horizon du projet repose sur le séquençage complet de *Saccharomyces cerevisiae* sur lequel travaillent plus de 600 scientifiques de par le monde et qui, au milieu des années 90, arrive à son terme⁵⁰⁵ :

« L'achèvement, dans quelques années, du séquençage du génome de Saccharomyces cerevisiae fournira une base solide pour l'exploitation commerciale de la levure en tant que cellule-usine. La reprogrammation rationnelle de cette cellule-usine pour fabriquer des produits à haute valeur ajoutée nécessite une description quantitative et intégrée du métabolisme (c'est-à-dire de gène à produit). Par analogie avec l'industrie des procédés chimiques, cette description devrait être basée sur les flux massiques et énergétiques et leur contrôle à chaque étape du processus. Ce projet fournira une telle description quantitative du réseau métabolique de Saccharomyces cerevisiae par rapport à la production de protéines hétérologues. Les voies métaboliques centrales du réseau seront étudiées par rapport à l'environnement industriel à grande échelle (effets de la dynamique de mélange sur la formation des produits et des sous-produits) et en fonction de l'expression du génome (relation entre les flux in vivo contrôlés par les gènes et activités enzymatiques, conséquences de la compartimentation métabolique). »

Extrait du projet Integrated Cell factories

⁵⁰² Lancé en 1984 par l'Union Européenne les programmes-cadres, budgétisés par la Communauté européenne, sont des enveloppes financières distribuées aux acteurs de la recherche européenne par un mécanisme d'appel à projets.

⁵⁰³ L'INSA de Toulouse, représenté par JM François, est la seule université française.

⁵⁰⁴ http://cordis.europa.eu/project/rcn/31092_en.html

⁵⁰⁵ En 1996, le séquençage coordonné par André Goffeau (l'ancien directeur de thèse de JM François) s'achève et les 13 millions de paires de base sont rendues publics.

Le travail scientifique est alors réparti en cinq axes centrés sur la quantification et la modélisation (cinétique et stœchiométrique) des flux métaboliques⁵⁰⁶. L'extrait ci-dessus révèle la diversité des interprétations, complémentaires cependant, que recouvre le terme d'« intégré ». En premier lieu, il s'agit d'intégrer l'académie et l'industrie conformément aux attentes du programme dont le coordinateur (Etienne Magnien) affirme que « *la participation des partenaires industriels est même l'un des critères discriminatoires (et révélateur)* »⁵⁰⁷ En second lieu, le programme cherche à associer deux communautés de praticiens distinctes : les ingénieurs (spécialistes de la fermentation et de la production) et les généticiens/microbiologistes. Enfin, dans le projet, le réseau métabolique opère la jonction entre les conditions industrielles du fermenteur et le génome (dont il est une fonction). Autrement dit, le métabolisme, devenu réseau, rend commensurable des phénomènes moléculaires internes à la levure et des phénomènes externes à la levure soumise aux conditions industrielles. Ainsi, c'est la représentation même de la levure qui est transformée et qui passe de l'être-vivant dont l'action est centrale pour le processus de la fermentation industrielle à la micro usine dont la compréhension des phénomènes biologiques est similaire à celle du fonctionnement d'une usine.

L'implication de Soucaille dans l'ingénierie métabolique et le recrutement de François sont indissociables de l'arrivée des pratiques de biologie moléculaire au sein du LBB, ce qui nous permet d'identifier trois points centraux dans l'appropriation des technologies d'ADN recombinant par les ingénieurs chimistes.

Premièrement, il faut insister sur le caractère *spécifique* de la molécularisation du métabolisme portant sur quelques organismes modèles (*Clostridium*, levure de boulanger) de *Clostridium* qui implique d'autres connaissances que celles de la biologie moléculaire, en amont de cette dernière. Il s'agit de connaissances physiologiques et métaboliques qui permettent de cultiver le micro-organisme et

⁵⁰⁶ "1 Improved analytical tools for evaluating metabolism at time scales from seconds to minutes; 2 Yeast strains, genetically modified in important junctions of central carbon and nitrogen metabolism; 3 Quantitative information on metabolic compartmentation and in-vivo control of enzyme activities; 4 Validated stoichiometric and kinetic mathematical models of the metabolic network in relation to product and byproduct formation; 5 User-friendly mathematical tools for use in process optimization and education." *Ibid.*

⁵⁰⁷https://www.lesechos.fr/06/02/1991/LesEchos/15822-110-ECH_les-biotechnologies-changent-de-braquet.htm#9MFeVvdLrzTX32LQ.99

changent-de-

d'orienter les caractérisations moléculaires⁵⁰⁸. L'identification moléculaire des gènes codants pour certaines étapes du métabolisme est issue d'observations proprement physiologiques. Cette connaissance du micro-organisme est bien évidemment créée et portée par une communauté de praticiens qui s'organisent à l'échelle internationale à partir de la fin des années 80. En 1990, la première conférence internationale dédiée aux *Clostridia* a lieu en Angleterre au sein du laboratoire militaire de microbiologie appliquée de *Porton Down*. La molécularisation du micro-organisme est également une ressource pour organiser et aligner des pratiques et des praticiens. Comme l'atteste le texte conclusif de la conférence réunissant une vingtaine de chercheurs, les présentations de la première rencontre internationale ont insisté sur le développement d'outils de manipulations du génome des micro-organismes appelant à des réunions biennuelles pour partager les résultats⁵⁰⁹. Soucaille est un membre actif de cette communauté au point qu'il est chargé de l'organisation de la quatrième rencontre qui se tient dans les locaux de l'INSA en 1998.

Deuxièmement, cette molécularisation est indissociable de la condition industrielle du micro-organisme. Du point de vue épistémique, la caractérisation moléculaire de *Clostridium* est permise par l'étude de la physiologie de la bactérie lors de la production. En 1997, Soucaille et Papoutsakis publient un article très cité par la suite intitulé "*The Genes for Butanol and Acetone Formation in Clostridium acetobutylicum ATCC 824 Reside on a Large Plasmid Whose Loss Leads to Degeneration of the Strain*". Dans cet article, les auteurs affirment avoir identifié et localisé les gènes responsables de la synthèse d'acétone et de butanol. Cette identification a été permise à travers l'observation d'un processus de dégénérescence observée lors de la mise en production du micro-organisme qui perd certaines

⁵⁰⁸ L'évolution de la composition chimique du fermenteur est interprétée comme résultant en partie de l'activité des microorganismes. En identifiant une réaction chimique catalysée par le micro-organisme, on cherche alors une séquence correspondant à une enzyme catalysant cette même réaction auprès d'organismes proches. Voir le cas de l'hydrogenase plus haut.

⁵⁰⁹ "At the end of the meeting, a decision was taken to hold separate meetings devoted to clostridia of biotechnological and clinical importance, to prevent the meetings from becoming too large. The biotechnological group has met every two years since, and has succeeded in maintaining an informal atmosphere which has done much to foster free exchange of information and the establishment of fruitful research collaborations." <http://www.clostridia.net/Clostridium.htm>

capacités de production après un certain nombre de cycles reproductifs⁵¹⁰. Ensuite, la constitution de la communauté académique à partir des années 90 est explicitement reliée aux capacités de production d'acétone et de butanol du microorganisme⁵¹¹. Enfin, le laboratoire industriel est également un des lieux de cette molécularisation comme en témoigne l'expérience de Soucaille aux Etats-Unis au sein des laboratoires de DuPont et Genencor.

Troisièmement, cette molécularisation est stabilisée, non pas uniquement par des procédés conduisant à la production d'un produit commercialisable, mais également par des brevets. Si l'identification de la séquence d'ADN codant pour l'enzyme permet la projection du métabolisme sur la molécule d'ADN, dont nous avons montré les conséquences du point de vue du système expérimental, c'est le caractère breveté de la séquence qui participe à la transformation de l'engagement du chercheur académique vis-à-vis de l'industrie (partenariat à participation aux projets). La projection du métabolisme sur le génome permet de s'approprier à nouveau des procédés de fermentation préalablement centrés sur le secret ou l'environnement strictement matériel de la production. Le brevet participe également de façon conjointe à une individualisation plus forte du praticien et de l'enzyme qui, en vertu des règles sur la brevetabilité des séquences d'acides nucléiques mises en place dans les années 80, peut-être réduit à sa séquence d'acide aminé. Ainsi, le brevet déposé par Soucaille en 1999 sur la glycerol déshydrogénase opère comme un point de passage obligé forçant⁵¹² à la fois le carbone à passer par la réaction glycérol → 3HBA et DuPont à procéder à une nouvelle stratégie d'exploitation de l'expertise scientifique centrée sur l'enzyme et son « inventeur », Philippe Soucaille. Le géant

⁵¹⁰ Cornillot, E., Nair, R. V., Papoutsakis, E. T., & Soucaille, P. (1997). The genes for butanol and acetone formation in *Clostridium acetobutylicum* ATCC 824 reside on a large plasmid whose loss leads to degeneration of the strain. *Journal of bacteriology*, 179(17), 5442-5447.

⁵¹¹ "Research into the field of Solvent and Acid-forming Clostridia was stimulated following the fuel crisis of the early 1970's, a logical result of the realization of the fickle nature of oil as a chemical feedstock. The acetone-butanol fermentation of *Clostridium acetobutylicum*, pioneered by Chaim Weizmann, stood out as an example of the industrial success of biological fermentations, and the 1980's saw a concerted effort to improve understanding of the physiology of this and related bacteria. In 1990, researchers came together for the first time at a specialist meeting organised by Nigel Minton, Palmer Rogers and David Woods. It is their legacy that this meeting spawned the "Clostridium" series of meetings." <http://www.clostridia.net/Clostridium.htm>

⁵¹² Nous faisons référence ici à l'étape de problématisation décrite par Callon dans la sociologie de la traduction "La problématisation, outre la définition des acteurs qu'elle implique, possède donc des propriétés dynamiques: elle indique les déplacements et détours à consentir et pour cela les alliances à sceller." (Callon, 1986)

chimique entreprend alors non plus de financer l'équipe de Soucaille pour des travaux réalisés à l'INSA mais de recruter l'individu-Soucaille dans un projet de recherche au sein de laboratoires internes.

3) Reconnaissance institutionnelle du LBB dans la continuité des années 80

L'introduction de l'ingénierie métabolique par Soucaille dans les années 90 va de pair avec un mouvement d'expansion et de reconnaissance du LBB à l'échelle nationale. S'il nous est impossible d'étudier de façon exhaustive les transformations d'un laboratoire qui passe d'une dizaine de membres au milieu des années 80 à plusieurs centaines de membres à la fin des années 2000, il est possible d'identifier à travers l'évolution des trajectoires de certains responsables les éléments les plus marquants⁵¹³. Nous voudrions insister sur le fait que ce mouvement d'expansion s'appuie sur des relations historiques avec certains industriels qui se perpétuent et s'intensifient jusque dans les années 2000 auxquelles il faut ajouter le soutien des agences et institutions publiques dont le soutien est décisif.

Entre 1991 et 2004, Gérard Goma prend la direction du LBB pour prolonger le projet initié par Durand⁵¹⁴. Lors de sa prise de position, l'axe fermentation travaille à la production d'alcool à vocation énergétique. Après avoir bénéficié des politiques scientifiques élaborées en réaction aux chocs pétroliers dans les années 80 (PIRDES mentionné plus haut), l'axe fermentation du LBB subit le contre-choc pétrolier et réoriente ses recherches vers les procédés pharmaceutiques jusqu'à la fin des années 90. Durant cette période, l'équipe de fermentation augmente ses effectifs avec le soutien du CNRS et de l'industrie (Lesafre et Beghin Say notamment) au point d'atteindre jusqu'à une cinquantaine de membres. A la disparition de Durand, en 1993, Monsan reprend le poste de son ancien professeur « *un peu par fidélité* »⁵¹⁵ et prend la direction des activités d'enzymologie au sein du LBB. De retour dans le monde universitaire, il accepte de prendre un poste de professeur en biotechnologie à

⁵¹³ Nous confortons ainsi notre choix analytique de ne pas retracer de façon exhaustive l'évolution organisationnelle du laboratoire sans pour autant omettre le rôle d'organisations très structurantes dans la stabilisation des collectifs et savoirs.

⁵¹⁴ « Avec Pierre [Monsan], c'est pareil d'ailleurs. Tous les deux, on vénère Durand parce qu'on a eu du pot de tomber sur un patron comme ça. » Extrait d'entretien avec Gérard Goma.

⁵¹⁵ Entretien réalisé auprès de Pierre Monsan le 2 mars 2015.

l'Ecole d'ingénieur des Mines de Paris (1993). A partir de la fin des années 90, le LBB trouve un fort soutien de la part de l'INRA qui reconnaît le laboratoire en tant qu'Unité Mixte de Recherche (UMR)⁵¹⁶ :

« Professeur de fermentation : A une époque, c'était les individus qui étaient identifiés. Mettons Gérard Goma était reconnu par l'INRA, pas moi. Ca a mis du temps avant que l'équipe de fermentation ne soit reconnue. Petit à petit, elle s'est faite comme ça la reconnaissance de la fermentation. Mais je crois qu'en enzymo ils étaient reconnus parce que ça se faisait que là. Mais ici [fermentation], l'INRA a mis ses billes quand plus personne n'en faisait chez eux hein.

Benjamin Raimbault : Y'a pas une politique pro-microbio de la part de l'INRA ?

Professeur de fermentation: Non, enfin si l'INRA s'intéressait à la physiologie que faisait Nick [Lindley] sur les bactéries lactiques, c'était centré produit mais à l'INRA y'avait pas... sauf que, dans l'équipe de Nick, quand on leur a dit de s'intéresser à la flore intestinale, tout le monde a laissé tomber les bactéries lactiques pour s'intéresser à la flore intestinale. Parce que l'INRA a dit. [...] Nous [à la fermentation] on n'est pas très tutelle. C'est-à-dire qu'on joue mais va pas se plier aux directives de tutelles pour gagner. Parce qu'on sait très bien qu'il y'aura toujours un marché de la recherche pour notre activité, avec les industriels.»

Entretien avec Professeur en fermentation depuis les années 80, février 2015

La reconnaissance de l'INRA est fortement différenciée selon les équipes du LBB. Ainsi, si l'équipe enzymologie de Pierre Monsan est assez vite reconnue (ou encore l'équipe de Nic Lindley), l'équipe de fermentation peine à se faire attribuer des postes de permanents. Le témoignage ci-dessus indique également que la reconnaissance de l'INRA (comme du CNRS) est moins décisive pour la fermentation que pour les autres équipes, et bien moins que pour d'autres laboratoires plus académiques, du fait des collaborations avec les industriels.

Dans la lignée de la politique initiée par Gilbert Durand, les relations avec l'industrie sont au cœur du projet et de la vie scientifique de Monsan et Goma. En plus d'une

⁵¹⁶ « On va être clair. C'est pour ça que je n'avais pas que des amis à l'INSA et à l'éducation. C'est qu'à l'éducation, pour 12 étudiants tu as un enseignant chercheur. Tu ne peux pas avoir de croissance recherche uniquement avec l'université. À partir du moment où la règle c'est ça... C'était dans un temps où finalement, l'accroissement de personnel, nous l'avons fait grâce à l'INRA. » Entretien réalisé par Thomas Tari, mars 2009

forte production académique, les deux hommes entretiennent une intense activité de publications de brevets (plusieurs dizaines de brevets sont déposés dans les années 90⁵¹⁷) essentiellement concernant des procédés industriels. L'engagement des chercheurs du LBB envers l'industrie est marqué par une continuité avec les années 80. Durant les années 90, Goma cumule la fonction de directeur de laboratoire du LBB, responsable de la diversification biotechnologie papetière chez Saint-Gobain (jusqu'en 1995) et de membre du conseil scientifique de Rhône-Poulenc (1994-2000). La conservation de ces fonctions lui permet de ne pas « *se couper de la vie industrielle* » pour avoir une « *vue de synthèse du métier* » de chercheur. En 1992, la start-up fondée par Monsan, Bio-Europe, est revendue en 1992⁵¹⁸ sans pour autant avoir atténué la dynamique entrepreneuriale du scientifique. D'ici la fin de la décennie, Monsan cofonde deux autres start-ups, Biotrade (traitement des eaux usées) en 1996 et Genibio (compléments alimentaires) en 1998. La multiplication des structures juridiques ne doit pas masquer une relative continuité en termes d'infrastructures et de savoirs (« *L'usine de Saint Girons on l'a repris avec un ancien de BioEurope en montant une autre boîte qui s'appelle GéniBio qui est basée à Saint Girons et qui fait des additifs alimentaires.* » Pierre Monsan). Ces entreprises n'épousent pas le modèle start-up alors en plein essor dans les biotechnologies à ADN dans le sens où leur modèle économique est orienté vers la production de produit directement commercialisable ou intégrable dans un procédé de production et non vers la production de savoirs brevetés. Lorsqu'il revient sur le campus de l'INSA, Monsan entend bien prolonger la vision de la recherche « intégrée » de Durand en créant le « centre de bio-ingénierie Gilbert Durand », un centre de transfert de technologie hébergé au sein de l'INSA:

« J'avais mis ça au centre de transfert que j'avais créé. A l'origine c'était un CRITT (Centre Régional d'innovation et de recherche de technologies) qui est en même un CRT un CRT c'est un Centre de Ressources Technologiques. Ça permet d'avoir des financements publics ça. Bon on a mis en place CRITT/CRT au niveau du labo à l'INSA parce que justement ça nous permet de faire des preuves de concepts ! Si vous voulez l'idée c'était de faire en sorte que les chercheurs fassent du boulot

⁵¹⁷ <https://worldwide.espacenet.com/>

⁵¹⁸ BioEurope est rachetée par Solabia « Plus de 20 ans après, c'est la division recherche de ce groupe Solabia. Donc Bioeurope a déménagé en Normandie, donc maintenant c'est basé en Normandie » Pierre Monsan.

de chercheurs et puis qu'il y ait des gens qui fassent du boulot de développeur. C'est à dire que quand un chercheur a fait quelques milligrammes de produits ou quelques centigrammes de produits bon lui ça marche. On va pas lui demander d'avoir des grammes ou des dizaines de grammes. Si c'est le chercheur qui fait ça, moi je pense qu'il ne fait pas son boulot. Et dans beaucoup de labo c'est comme ça. Faute de moyens, faute de personnels, bon c'est le chercheur qui quand il a fait centaines de milligrammes, s'il veut vraiment pousser son sujet vers l'application, c'est lui qui est obligé d'aller faire la suite, et donc on a mis en place cette structure pour que ça soit d'autres personnes qui soient dédiées au travail répétitif. »

Entretien avec Pierre Monsan, février 2015

En 1989, le campus de l'INSA accueille le CRITT-Bioindustrie qui succède à la cellule technologique du Centre de Transfert en Biotechnologies et Microbiologie, mis en place en 1983 sous l'impulsion de Gilbert Durand. Comme l'atteste la citation ci-dessus, le centre occupe une place centrale dans le positionnement et la crédibilité du laboratoire. En effet, le CRITT héberge des infrastructures qualifiées de préindustrielles (fermenteur de deux à plusieurs centaines dizaines voire centaines de litres) où sont testées des souches microbiennes modifiées dans le laboratoire en conditions industrielles. Le passage dans le fermenteur est une épreuve que bon nombre de bactéries modifiées génétiquement dans des conditions de laboratoire académique ne franchissent pas :

« Quand les gens qui font du génie génétique, développent des microorganismes, ils les développent sur ce qu'ils appellent des plateformes: ils travaillent sur Escherichia Coli, ils travaillent sur Bacillus Subtilis, ils travaillent sur la levure, c'est des microorganismes qui sont, enfin dont un tas de techniques sont connues pour les modifier, y a toute une bibliographie derrière. Mais ces microorganismes de laboratoire utilisés justement parce qu'ils sont plus faciles que les autres ou mieux connus c'est pas pour autant que c'est des microorganismes industriels. Donc nous quand on les reçoit ceux-là, il faut qu'ils résistent aux conditions qu'on va mettre en œuvre pour les faire croître. Donc de l'agitation, de l'aération, il faut qu'ils croissent avec des rendements et des productivités intéressantes. Parce qu'ils peuvent très bien croître dans un erlenmeyer et puis dès qu'on les met dans un volume beaucoup plus grand, ne pas apprécier du tout. Ou se limiter en taux de croissance, pour obtenir quelques grammes par litre de bactérie alors que le projet ne pourrait être rentable que si on produisait plusieurs dizaines voire centaines de grammes, centaines de grammes on n'y est pas, mais jusqu'à une centaine de grammes on peut y aller. D'autres, font des microorganismes qui ont été génétiquement modifiés peuvent très mal pousser en fait. Et donc c'est à ce moment-là quand on les récupère

et qu'on va vouloir faire une démonstration de faisabilité qu'on va s'apercevoir qu'ils montent pas au-dessus de 0,2g/L... Donc... il faut réévaluer éventuellement leur rentabilité ou la faisabilité de la production à grande échelle de ces micro-organismes-là. »

Entretien avec responsable du CRITT Bio-Industries, février 2015

L'enjeu du CRITT est alors chargé d'évaluer le potentiel de production en conditions industrielles mais également de lisser les différences entre les conditions de laboratoires et les conditions industrielles qui sont à la fois matérielles, économiques et réglementaires. En un sens, le CRITT est un opérateur de commensurabilité entre le monde industriel et le monde académique. Le caractère public de cet opérateur doit être mentionné afin d'insister sur l'instrumentalisation du dispositif par le LBB en vue d'obtenir des financements publics hors du circuit des instituts de recherche publics traditionnels. De plus, ce caractère public montre l'activisme des puissances publiques dans le rapprochement entre science et industrie face à la passivité latente de l'expression « transfert de technologie ». Enfin, la dimension régionale de la structure reflète un positionnement du LBB envers les puissances publiques privilégiant l'échelle régionale.

Si nous avons fortement insisté sur le rôle des industriels dans la constitution du laboratoire, y compris dans ses dimensions matérielles, il ne faut pas omettre le rôle de la région Midi-Pyrénées qui participe entre autres à la construction du second bâtiment du LBB. L'échelle régionale est par ailleurs très investie par Monsan et Goma qui occupent des fonctions centrales dans l'administration. En 2004, Goma quitte la direction du laboratoire pour prendre le poste de délégué régional à la recherche et à la technologie (DRRT) qu'il occupera jusqu'en 2007⁵¹⁹. La même année, Monsan devient président du comité consultatif au service de la recherche en Midi-Pyrénées (CCRRT), un organe consultatif créé en 1982 pour structurer la recherche au niveau local. Monsan cumule également des fonctions et distinctions à l'échelle nationale mais qui sont davantage honorifiques (membre fondateur de l'Académie des Technologies en 2000, lauréat du prix Chaptal des Arts Chimiques de la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale en 1998, Chevalier (puis Officier) de l'Ordre des Palmes académiques en 2002 (puis 2007).

⁵¹⁹ Fonction créée en 1983, le DRRT est chargé de mettre en œuvre la politique du Gouvernement en matière de recherche et d'innovation.

L'importation de l'ingénierie métabolique par Philippe Soucaille et Jean-Marie François au sein du LBB de l'INSA de Toulouse renforce un peu plus notre hypothèse selon laquelle le domaine se stabilise sur le modèle du génie chimique. Au-delà d'une similitude du point de vue géographique, l'importation de l'ingénierie métabolique est le fait d'individus isolés (Soucaille principalement) qui, après plusieurs voyages outre-Atlantique, notamment dans les laboratoires industriels de DuPont, importe également une discipline en cours de stabilisation aux Etats-Unis. On est ainsi loin du développement d'un domaine sur le modèle de la discipline comme ce fut le cas, entre autre, pour la biologie moléculaire (Gaudillière, 1991). Les institutions ne restent cependant pas sans apporter leurs soutiens au LBB mais elles empruntent d'autres canaux afin d'inciter la collaboration avec les industriels (programme PIRCEM du CNRS notamment).

Le mimétisme envers le génie chimique n'est cependant pas total et la biologie imprime également sa spécificité dont l'enzyme est le cœur. Premièrement, l'importation de l'ingénierie métabolique va de pair avec l'appropriation des technologies d'ADN recombinant peu utilisées auparavant⁵²⁰. A la différence de ce que les articles fondateurs de l'ingénierie métabolique avançaient, il ne s'agit pas seulement d'importer des techniques déjà stabilisées mais de mettre au point de nouvelles technologies de manipulation de l'ADN *spécifiques* au micro-organisme, centrés sur les enzymes et qui dépendent de connaissances du microorganisme lui-même (physiologie, métabolisme). Deuxièmement, l'appropriation des technologies à ADN *via* l'ingénierie métabolique normalise des modes d'engagement des chercheurs entre industrie et académie préexistant tout en introduisant de nouvelles modalités. En effet, paradoxalement, la présence de Gilbert Durand au sein du « Programme mobilisateur des biotechnologies » n'a pas entraîné l'introduction de nouvelles pratiques liées à la biologie moléculaire au sein du LBB. Cependant l'ensemble des dispositifs et réglementations mises en place dans cette période de transformations majeures des politiques scientifiques autour des biotechnologies normalisent des pratiques de recherche et de collaborations entre académie et industrie préexistantes

⁵²⁰ Notons bien que si la plupart des membres du LBB possédaient des connaissances et des pratiques en matière de biologie moléculaire, ces dernières n'étaient pas ou peu exploitées dans leurs recherches centrées sur le métabolisme et la physiologie.

conduisant à la reconnaissance du laboratoire par certaines tutelles nationales (INRA, CNRS). Si le dépôt de brevet reste principalement restreint aux procédés, Soucaille introduit également des pratiques de dépôt de brevets de séquences conduisant à des collaborations avec l'industrie plus individualisées et flexibles.

C. Biologiser quelques procédés de production de l'industrie chimique: le cas de l'hydrocortisone

Bien que nous venions de voir comment s'établissait l'ingénierie métabolique aux Etats-Unis ainsi que la façon dont le domaine était approprié au LBB de Toulouse, les industriels ne sont présents qu'en négatif et l'on sait trop peu de choses sur les pratiques existantes depuis le versant de l'industrie.

La dernière section de ce chapitre est consacrée à la trajectoire d'un projet industriel mené par Roussel-Uclaf (qui deviendra Sanofi-Synthelabo en 2004 puis Sanofi en 2011) dont l'objectif est la mise au point d'un procédé de synthèse d'hydrocortisone par voie biologique entre 1991 et 2003. A travers ce projet, nous offrons une perspective de la stabilisation des pratiques de l'ingénierie métabolique depuis l'industrie qui sera développée en deux temps. Rappelons que notre regard s'attarde ici principalement sur la production de savoirs et la dimension épistémique du projet. Si nous insistons sur la nature industrielle de cette production de savoirs, nous ne pouvons offrir en si peu d'espace, une analyse exhaustive des enjeux du projet comme pourrait le faire une approche de sociologie économique. Pour cela nous nous fondons sur une série d'entretien réalisée auprès des principaux chercheurs du projet, sur les interactions et discussions que nous avons pu avoir lors de notre séjour d'observation auprès de l'équipe de Denis Pompon, ainsi que sur la lecture d'articles académiques et de documents de présentation du projet.

1) Faire produire à un micro-organisme « l'aspirine du système immunitaire ». Genèse du projet Universal Corticosteroid Intermediate project : Un partenariat de long terme centré sur les cytochromes P450

« La levure s'ennuyait: on ne lui demandait, depuis des millénaires, que des tâches de routine, du pain, du vin, de la bière... Dans des temps plus récents, c'est vrai, l'homme, son ami, l'avait mise au défi de fabriquer pour lui des substances plus nobles (encore que, question noblesse, cela était loin de faire l'unanimité), des protéines que l'homme lui-même et les animaux ne savaient fabriquer qu'en petite quantité... Qui lui demanda des cytokines, qui des antigènes, qui de l'hirudine... Mais cela n'était pas à la hauteur de ses ambitions ; au fond, un procaryote tout bête, un Escherichia coli minable, avait pu, souvent, réussir les mêmes choses. La levure rêvait d'être un jour appelée à une grande entreprise.

[...] Quand, un beau jour ensoleillé de l'automne 1991, des biotechnologistes d'une entreprise romainvilloise, accompagnés d'autres éminents collègues de Strasbourg et de Gif-sur-Yvette lui demandèrent de l'aide pour fabriquer des tonnes d'hydrocortisone à un prix défiant toute concurrence, *S. cerevisiae* n'hésita pas un instant: «Je suis prête - dit-elle simplement - les P450, je m'y connais». Ainsi commença l'aventure du projet UCI. »

Dumas, B., & Spagnoli, R. (2003). Synthèse totale de l'hydrocortisone dans la levure de boulanger. *médecine/sciences*, 19(11), 1059-1061.

En 1991, Roussel-Uclaf, alors troisième groupe pharmaceutique français, est en pleine restructuration. Le groupe adopte une stratégie de concentration des sites de production qui voit diminuer le nombre d'usines en Europe de 10 à 3, dont 1 en France (à Compiègne)⁵²¹. La question de la fin des droits de propriété intellectuelle du groupe inquiète et la crainte de voir se développer des usines de production dans des pays- que l'on qualifiera rapidement- du Sud est grande. Appartenant aux produits phares de Roussel-Uclaf, l'hydrocortisone est l'objet d'une vive attention et le groupe cherche à renouveler la propriété intellectuelle lui permettant de conserver sa position dominante sur le marché. La R&D, dont le rôle est évidemment central, adopte une stratégie à deux entrées. D'un côté, la recherche interne de Roussel-Uclaf se concentre principalement sur l'optimisation des procédés chimiques. A la fin des années 80, l'industriel acquiert un brevet de bioconversion développé par Gist Brocades (aujourd'hui DSM) permettant de simplifier le procédé chimique de 20 à 8 étapes en démarrant la synthèse depuis un stérol de plantes (soja)⁵²² qui remplace la bile de bœuf. La propriété intellectuelle repose sur le micro-organisme responsable de la bioconversion, une mycobactérie sélectionnée sans utilisation du génie génétique. De l'autre côté, l'acquisition du brevet de bioconversion oriente une seconde voie de recherche consacrée à l'utilisation de la biologie moléculaire pour remplacer intégralement le procédé chimique. La stratégie de recherche est alors radicalement différente du fait du manque d'expertise et d'infrastructures en interne de Roussel-Uclaf en matière de biologie moléculaire. Pour ces raisons, et pour des raisons financières d'un processus d'externalisation de la recherche déjà très bien renseigné, le groupe décide d'adopter une organisation de la recherche par projet en lançant le *Universal*

⁵²¹ https://www.lesechos.fr/22/05/1991/LesEchos/15892-039-ECH_roussel-uclaf-ne-conserve-que-3-de-ses-10-usines-europeennes.htm

⁵²² Microbiological preparation of 9-alpha-hydroxy-17-keto steroids, EP0322081 A1, brevet déposé le 23 décembre 1988.

Corticosteroid Intermediate project (projet UCI par la suite). Deux chercheurs de chez Roussel Uclaf sont missionnés pour le projet : Roberto Spagnoli, directeur scientifique du centre biotechnologie, et Bruno Dumas, responsable du projet. Après une thèse en physique sur les supraconducteurs, Spagnoli se convertit à la microbiologie et rejoint un centre industriel en Italie avant de postuler auprès de Roussel-Uclaf. Il rejoint l'industriel en 1983, travaille quelques années sur les procédés de bioconversions de la pharmacutique avant de prendre la direction de l'un des trois centres de recherche interne de Roussel-Uclaf au début des années 1990. A cette époque, l'expertise en biologie moléculaire est restreinte à l'étude de l'organisme modèle E Coli :

«Membre du projet auprès de Roussel-Uclaf Comment ça s'est passé ? C'est un problème d'emploi au départ. Si Roussel-Uclaf faisait plus de stéroïdes, ils fermaient la boutique. Donc là, même si c'était vachement exploratoire, c'était une question de vie ou de mort pour Roussel-Uclaf. C'est pour ça qu'ils ont pris les choses très très en amont. [...] C'étaient des gens visionnaires qui se disaient, le prix des médicaments baisse, donc il faut continuellement baisser le prix des procédés industriels. C'était une question de vie ou de mort pour une petite société à l'époque, on était 600 employés environ. En 1991, Roussel-Uclaf a dit il faut faire quelque chose dans le domaine de la biologie moléculaire, on a besoin de partenaires, on a rien- pas de labo, rien- et ils m'ont demandé d'être le scientifique qui allait faire ça. On a cherché des partenaires et à l'époque Denis Pompon était très connu pour les P450.

Benjamin Raimbault : Parce ce que vous aviez déjà dans l'idée que ça devait passer par les P450 et la levure ?

Membre du projet pour Roussel Uclaf: Au début on savait pas vraiment que ça serait dans la levure, c'est au bout de 6 mois que l'on a su mais la levure ressemble beaucoup aux cellules eucaryotes qui synthétisent l'hydrocortisone donc c'était le raisonnement de départ. Donc c'est nous qui sommes allés chercher Denis Pompon, ce n'est pas l'inverse. On s'est mis aussi avec Transgène pour des raisons stratégiques dans le sens que Transgène cherchait des partenaires, ils avaient des laboratoires qui travaillaient avec des micro-organismes mais ils n'avaient pas de projet et ils étaient un peu au bout du rouleau. C'était Jean-Pierre Lecoq, le patron de Transgène mort dans un accident au début même du projet [...] c'était une histoire d'hommes. Ils ont vu ce qu'on pouvait faire. Mais on avait besoin d'un industriel forcément, parce que Pompon c'est pas un industriel et on a besoin d'avoir quelqu'un qui raisonne comme un industriel : y'a des contraintes de PI, de milieux, de taille d'usine etc. C'est pas le CNRS qui apprend ça ! Et il fallait les avoir dès le début du projet. »

Entretien avec membre du projet UCI pour Roussel-Uclaf, avril 2017

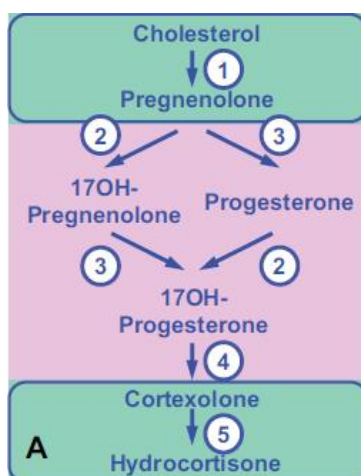


Figure 25: Schéma de la voie naturelle de synthèse d'hydrocortisone à partir de cholestérol. La couleur mauve indique que les réactions ont lieu au sein du réticulum endoplasmique lisse (sER) alors que la couleur verte indique que les réactions ont lieu dans la membrane interne des mitochondries. Source: Brocard-Masson, C., & Dumas, B. (2006). *The fascinating world of steroids: S. cerevisiae as a model organism for the study of hydrocortisone biosynthesis*. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 22(1), 213-252.

En raison des nombreux travaux dont elle fait l'objet depuis les années 30, la voie de biosynthèse de l'hydrocortisone des mammifères est particulièrement bien connue et conservée. Un ensemble de cinq réactions chimiques est ainsi traditionnellement identifié comme étant la « voie naturelle » qu'il s'agit d'intégrer au sein d'un micro-organisme (Figure 25). Sur ces cinq réactions, quatre sont catalysées par une famille d'enzymes appelée cytochrome P450 qui va sceller les alliances et conditionner la dynamique de l'UCI. Les P450 sont très atypiques et possèdent des propriétés qui s'écartent des propriétés génériques de la plupart des enzymes. En effet, la convention biologique veut que le nom des enzymes traduise la spécificité de la réaction qu'il catalyse⁵²³. Or les P450 se caractérisent par une très grande capacité de promiscuité, c'est à dire que la famille d'enzymes est impliquée dans de très nombreuses et très diverses réactions chimiques (plus de 200). Paradoxalement, cette capacité à multiplier les liens entraîne une grande spécificité de l'expertise et la constitution d'une communauté centrée sur les P450. De plus, d'un point de vue pratique, les P450 sont réputées comme étant particulièrement difficiles à étudier et extrêmement fragiles. Ces difficultés et la spécificité de la famille enzymatique

⁵²³ Par exemple les hydrogénases sont des enzymes qui catalysent de façon réversible la conversion des ions H⁺ (« protons ») en dihydrogène.

entraînent le fait que ni Transgène, ni Roussel-Ucal ne possèdent d'expertise sur les P450. Le groupe industriel se lance alors à la recherche d'une collaboration avec une équipe académique spécialisée dans la famille d'enzymes. Une seule équipe française travaille à cette époque sur les P450 : l'équipe de Denis Pompon, chercheur CNRS au centre de génétique moléculaire de Gif sur Yvette qui est l'un des rares scientifiques dans le monde à avoir, dès 1988, réussi à exprimer un cytochrome P450 d'origine humaine dans la levure de boulanger⁵²⁴⁵²⁵. En mai 1991, Spagnoli contacte Pompon en lui expliquant brièvement qu'il aimerait discuter d'une éventuelle collaboration en lien avec les travaux menés par son équipe, dans le cadre d'un projet visant à faire produire de l'hydrocortisone par voie biosynthétique. Bien que la nature de la collaboration reste floue, le chercheur accepte l'invitation de Spagnoli de se rendre sur le site de Romainville où le centre de recherche de Roussel-Uclaf côtoie le centre production. Quelques jours plus tard, une luxueuse berline allemande avec chauffeur est affrétée par l'industriel auprès de Pompon et l'un de ses proches collaborateurs, pour conduire les deux chercheurs dans les espaces raffinés des négociations commerciales de l'industrie :

« On a été reçu avec tous les honneurs c'était assez impressionnant : voiture de maître avec chauffeur à casquette et tout le tralala [...] Pour signer l'accord on a été reçu au salon marron, situé au pavillon d'honneur de Roussel-Uclaf- le pavillon d'honneur c'est là où Roussel-Uclaf signait tous les grands contrats. On était Denis et moi, les gens de Roussel et puis bien sûr les gens de chez Transgène. On devait être 15-16 à table avec chacun un serveur derrière soi. »

Entretien avec un collaborateur de Denis Pompon, mars 2017

Une fois la confidentialité des échanges assurée, Spagnoli et le reste des chercheurs industriels exposent les objectifs du projet à savoir traduire et intégrer les procédés de synthèse chimique au sein du métabolisme d'un microorganisme *via* les technologies d'ADN recombinant. Le projet est, à double titre, extrêmement ambitieux. En premier lieu,

⁵²⁴ Cullin, C., & Pompon, D. (1988). Synthesis of functional mouse cytochromes P-450 P1 and chimeric P-450 P3-1 in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene*, 65(2), 203-217.

⁵²⁵ « Ils [Roussel-Uclaf] avaient besoin d'un savoir-faire sur l'expression de cytochromes P450 actif dans la levure de boulanger, c'est sûr. Transgène ne l'avait pas. C'est une connaissance qui n'est pas facile, qui demande un certain... doigté et ça ne marche pas à tous les coups. Beaucoup s'y sont cassées les dents d'ailleurs. Vous secouez trop la cuve et hop, ils perdent leurs activités.» Membre de l'équipe de Denis Pompon, Entretien réalisé le 22 mars 2017

il s'agit d'introduire toute une voie de biosynthèse qui n'existe naturellement que chez les mammifères, ce qui implique une transgénèse multiple à une époque où les travaux se concentrent principalement sur des transgénèses simples :

« Je me rappelle, j'étais scié d'entendre cette proposition et je crois que Denis a fait répéter la question : 'Vous voulez introduire toute la voie biosynthèse dans la levure ?' C'est plusieurs P450 différents. Ça, nous à l'époque on y aurait jamais pensé. Au maximum c'était un P450 hétérologue par levure et c'était tout ! Alors exprimer plusieurs d'un coup... même dans les plans qu'on tirait sur la comète on n'y pensait pas. Et là on tombe sur un industriel qui veut en mettre 4-5, on était stupéfaits. »

Entretien avec un collaborateur de Denis Pompon, mars 2017

De plus, les connaissances à l'échelle du génome sont extrêmement lacunaires (« On n'avait rien, pas de génome, rien »⁵²⁶). En second lieu, le procédé de synthèse chimique industriel de Roussel-Uclaf est alors extrêmement efficace, ce qui ajoute au défi scientifique, des contraintes de rentabilité qui sont l'objet de quelques tensions. Si la voie naturelle de synthèse de l'hydrocortisone est très bien connue, la voie chimique est très empruntée ce qui fait de l'hydrocortisone une molécule assez bon marché pour un produit pharmaceutique :

« Sur ces molécules-là, les stéroïdes, c'est toujours le prix de revient : c'est l'aspirine du système immunitaire. C'est pas cher comme molécule pharmaceutique. Le tube avec que des stéroïdes ça coûte trois euros... [...] Je ne suis pas un économiste de ça mais j'ai vu un gars qui nous disait 'Vous voulez faire de l'hydrocortisone dans la levure ? Voilà le rendement qu'il faut atteindre.' Et en deux minutes il nous disait le rendement à atteindre»

Entretien avec un membre du projet UCI pour Roussel-Uclaf, avril 2017

La temporalité du projet est en miroir de son caractère exploratoire puisqu'au terme du dîner, Spagnoli annonce un partenariat de 10 ans, renouvelable chaque année sous réserve de résultats. Si la majorité des financements est assurée par l'industriel, le projet est également soutenu par le Ministère de la Recherche et de la Technologie (MRT) à travers le programme « Saut technologique » assurant 40% des dépenses des trois premières années. L'alliance est cependant initialement assez précaire. La volonté d'intégrer la voie

⁵²⁶ Entretien avec le collaborateur de Denis Pompon, le 22 mars 2017

naturelle-composée essentiellement de P450- et le caractère industriel du projet font de l'équipe de Pompon un partenaire nécessaire mais dont l'association se fait par défaut. Les chercheurs industriels se méfient de l'étiquette CNRS sur laquelle ils projettent un ethos scientifique qu'ils jugent incompatible avec le projet. A l'inverse, en acceptant de collaborer avec l'industrie, l'équipe de Pompon gagne une certaine hostilité auprès de leurs collègues de Gif sur Yvette :

« Y'avait encore des réticences de la part des industriels à travailler avec des gens du CNRS. Pour la même raison que lorsque l'on a commencé le projet, des collègues du CNRS sont venus nous voir en disant : 'Monsieur, c'est une honte ce que vous faites, vous vous prostituez à l'industrie. Vous vous prostituez. Si j'étais en charge du CNRS vous seriez viré.' »

Entretien avec un collaborateur de Denis Pompon, mars 2017

L'histoire du centre de génétique moléculaire (CGM) de Gif sur Yvette est en effet à bien des égards, rattachée à une grande tradition de « fondamentaliste ». Créé en 1969 sous l'impulsion de la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (DGRST), le CGM est d'abord dirigé par Piotr Slonimski, ancien élève du généticien Boris Ephrussi, qui s'inscrit dans le mouvement de molécularisation du vivant mené par les pasteurien. Cependant, à la différence de ces derniers, l'organisme modèle choisi n'est pas la bactérie *Escherichia Coli* mais la levure du boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, un être vivant classé chez les eucaryotes. Comme le montre l'historien des sciences Jean-François Picard (, la levure devient l'organisme modèle du centre et oriente les recherches vers la génétique cytoplasmique, notamment la génétique des organites (ADN des mitochondries)⁵²⁷, entraînant une excellente connaissance de la physiologie de la levure. On ne déplace pas un organisme modèle comme cela et si, initialement, le projet ne mentionne aucun micro-organisme en particulier, le choix de la levure sonne très vite comme une évidence :

« Le choix de la levure c'est tout simplement parce que le laboratoire travaillait dessus (rire) on allait pas choisir un autre organisme. Et puis bon l'autre argument était que la voie naturelle, la voie la plus connue, était présente dans bon nombre d'organismes eucaryotes et comme la levure est un eucaryote on s'est dit bon peut-être que le plus simple c'est de se rapprocher de ce qui existe. En plus les gens avaient commencé à faire des essais sur les bactéries et ça marchait pas. »

⁵²⁷ En biologie cellulaire, une mitochondrie est un procaryote ou un organite entouré d'une double membrane retrouvée chez la plupart des cellules eucaryotes (non présente chez les érythrocytes).

La signature de l'accord de partenariat entraîne une séparation du travail entre Transgène et le laboratoire de Pompon qui est tranché par la voie naturelle qu'il s'agit d'intégrer dans la levure :

« Ça c'est fait de manière assez bête, on a pris la voie dans l'ordre. Bon on a pris le départ parce qu'on avait une certaine expérience dans les précurseurs [...] de l'ergostérol jusqu'à la progénolone et puis la société Transgène avait pris la suite. On s'était partagé le travail comme ça. Ceci dit les travaux étaient très synchronisés, on avait des réunions mensuelles... Aussi Transgène avait pris la suite simplement parce qu'il y avait beaucoup plus de constructions. Eux ils pouvaient mettre beaucoup plus de moyens techniques. »

Entretien avec Denis Pompon, mars 2017

Depuis sa stratégie d'*outsourcing*⁵²⁸, Roussel-Uclaf n'implique qu'un seul de ces membres à temps plein, Bruno Dumas. Formé à la biologie moléculaire à l'institut Pasteur par Philippe Kourilsky avec qui, il passe sa thèse en 1982, Dumas est recruté par Roussel-Uclaf alors qu'il est encore en post-doctorat au *Massachusetts General Hospital* de Boston. Il travaille quelques années sur les possibles applications de la biologie moléculaire à l'industrie des stéroïdes en interne avant de participer à l'UCI. Sans infrastructures au sein du centre de recherche de Roussel-Uclaf, Dumas est l'intermédiaire entre les laboratoires de Transgène et le laboratoire de Pompon. Il circule entre Strasbourg, Gif sur Yvette (dans lequel il passe deux années) et Romainville où participe à la constitution du système expérimental.

Si Roussel-Uclaf ne fournit ni personnel, ni laboratoire, l'industriel met à disposition des ressources essentielles qui vont participer à construire un système expérimental distribué et hybride, croisant les approches chimique, enzymologique et biotechnologique (au sens de l'utilisation d'ADN recombinant). Au-delà de la plus évidente de ces ressources qui est sans nul doute les moyens financiers considérables que Roussel-Uclaf est en mesure de fournir (et qui intéresse particulièrement la jeune société Transgène), le géant de la pharmacie fournit au laboratoire du CNRS une instrumentation de très grande qualité qui est encore conservée et utilisée de nos jours par Pompon plus de 25 ans après. Il s'agit principalement d'instruments de chimie analytique du type de ceux que nous avons déjà

⁵²⁸ *L'idée qui était innovante, en tout cas à l'époque, parce qu'aujourd'hui on parle que d'out sourcing mais j'étais le seul de Roussel qui travaillait là-dessus, on avait payé des gens pour faire ça. J'étais dans un labo de Transgène mais à l'époque c'était innovant. On a fait un bon mix entre industriel, petite boîte pour le dynamisme et puis Pompon pour l'innovation. »*

rencontrés⁵²⁹ et qui permettent une identification de composés chimiques avec une grande précision. Bien que très onéreux, ces instruments restent relativement standards. Roussel met cependant à disposition de Transgène et de l'équipe de Pompon une ressource unique qui va être centrale dans le système expérimental : la bibliothèque de produits chimiques constituée depuis des décennies au sein de la recherche interne.

« Collaborateur Pompon : Roussel fournissait son énoorme bibliothèque de produits chimiques, de stéroïdes variés. Ils avaient la plus grande bibliothèque de molécules au monde. A l'époque. Donc on a eu accès à des stéroïdes, des cristaux de stéroïdes, purs, qui étaient impossibles à trouver par ailleurs.

Benjamin Raimbault : Et en quoi c'était utile dans le projet ?

Collaborateur Pompon : Parce que ces stéroïdes rares sont des intermédiaires de biosynthèse de l'hydrocortisone. Comme on reproduisait l'étape de biosynthèse naturelle étape par étape. On a introduit la première étape et puis on a vu si ça marchait. On a introduit la 2^{ème} étape et puis on a vu si ça marchait etc. En introduisant des étapes préliminaires on fabriquait des dérivés qui étaient des intermédiaires de biosynthèse de l'hydrocortisone. Donc il nous fallait des produits purs pour qu'on puisse être sûrs que la levure proposait bien ces intermédiaires en comparant les propriétés des produits intermédiaires produits par la levure avec les propriétés du produit pur qu'on savait être telle ou telle substance.

BR : Et cette comparaison elle était faite pas chromatographie ?

Collaborateur Pompon : Oui ! Par chromato gazeuse, sur papier, de toutes sortes, par spectres et on comparait. Par ce que des fois on avait des grosses surprises.

BR : Comme quoi ?

Collaborateur Pompon : On introduisait des enzymes étrangers et ça marchait pas, il fallait savoir pourquoi. Ça a pris beaucoup de temps. Une fois qu'on arrivait à faire fonctionner l'enzyme étranger et bien parfois le produit produit par l'enzyme était modifié par un enzyme endogène de la levure. Qu'on connaissait pas. Que personne n'avait étudié. Parce qu'on avait pas le génome. Et même si on avait eu le génome... Vous savez comme moi, la plupart des gènes séquencés on sait pas à quoi ils servent ! Donc on se rendait compte qu'à peine produit

⁵²⁹ Il s'agit principalement de chaînes HPLC ou de spectromètre de masse.

par l'enzyme, le produit était utilisé pour faire autre chose. Et que cet autre chose n'était pas utilisable pour faire l'hydrocortisone. Donc il fallait voir ce que c'était, identifier l'enzyme responsable et puis l'éliminer de la levure. »

Entretien avec un collaborateur de Denis Pompon, mars 2017

La citation ci-dessus éclaire parfaitement la stratégie de recherche du projet, les obstacles récurrents rencontrés ainsi que l'alliance entre l'enzymologie, la chimie et la biologie moléculaire. En effet, le principal problème auquel se trouve confronté les scientifiques est de savoir si l'introduction d'un gène hétérologue entraîne bien la synthèse du produit désiré. Seulement à l'inverse de la chimie organique, la levure n'est pas un milieu *pur* mais au contraire un milieu essentiellement impur où se côtoient de nombreuses molécules pouvant détourner les flux de matière de la voie naturelle. L'impureté du milieu est compensée par la grande spécificité des enzymes qui sont la clé de voûte du système expérimental. Les enzymes sont à la fois le produit de l'expression d'un gène, une protéine dont la forme détermine la fonction (activité catalytique) et la cause de la présence d'un composé chimique (produit de la réaction chimique catalysée). Leur analyse agence des instruments et des pratiques de biologie moléculaire centrées sur la séquence d'ADN, d'enzymologie avec l'étude de l'activité catalytique d'une protéine qu'il faut purifier et de chimie analytique avec l'identification d'un composé chimique. Cet agencement est autant technique que social et l'étude des enzymes de la voie matérialise le partenariat entre Transgène (spécialiste de biologie moléculaire mettant disposition ses savoirs et instruments pour la construction de vecteurs moléculaires), Gif sur Yvette (spécialiste des enzymes P450) et Roussel-Uclaf (expertise en chimie organique et bibliothèque de molécules pures).

En résumé, la fin de l'année 1991 voit naître un réseau de collaboration hybride et atypique entre un grand industriel français (Roussel-Uclaf), une entreprise de biotechnologie (Transgène), un groupe d'académiques membres du CNRS associés par une famille d'enzymes (les P450) dont la capacité de maîtrise est une ressource primordiale dans les interactions entre membres. Comme depuis le début de notre travail, le déroulement du projet que nous proposons de décrire n'insiste pas sur les étapes de traductions et de micro-

déplacements⁵³⁰ mais sur la façon dont ce réseau connecte des organisations et manière de savoir déjà constitués qui se ré-agencent. Ceci n'enlève ainsi rien à la centralité des P450 mais nous les saisissons moins comme un agent spécifique que comme un enzyme, objet épistémique dont nous avons vu qu'il était charnière entre la biochimie et la biologie moléculaire d'un point de vue académique et dont il s'agit désormais de voir en quoi il permet une valence avec une industrie fondée sur les savoirs de la chimie. Dans la suite, notre intérêt est nourri par la façon dont, *via* ce projet, la biologie moléculaire institutionnalisée en France comme discipline fondamentale, est intégrée à l'industrie pharmaceutique.

2) Appropriation de la biologie moléculaire par Roussel-Uclaf

Alors que nous venons d'insister sur la centralité de l'enzyme dans le système expérimental du projet UCI, nous ne savons rien de la dynamique du système expérimental, c'est-à-dire du processus d'appropriation de la biologie moléculaire en pratiques. Dans ce paragraphe, nous proposons de revenir sur cette appropriation à partir de deux étapes clés du projet. Nous insistons sur la contingence de cette appropriation et plus particulièrement sur le rôle essentiel de la connaissance du micro-organisme, la place marginale de la modélisation et de la mesure de flux. Ces deux plongées dans un projet de plus de 10 années- qui ne peut être enquêté de façon continue en raison du manque d'accès aux archives- ont été identifiées comme des étapes charnières par les acteurs du projet que nous avons interviewés.

a Biosynthèse ou bioconversion ?

Le premier moment du projet sur lequel nous enquêtons est le début du projet UCI qui est marqué par une grande indétermination sur « l'entrée » de la voie. Si l'accord initial entre Transgène et Roussel-Uclaf est marqué par la volonté d'intégrer la voie naturelle de biosynthèse de l'hydrocortisone au sein d'un micro-organisme, la marge de manœuvre est beaucoup plus grande concernant le précurseur nécessaire pour la synthèse de l'hydrocortisone :

⁵³⁰ Quand bien même tel aurait été notre but, le projet est impossible du fait de l'impossibilité d'accès aux sources qui sont soit classées confidentielles, soit tout simplement détruites depuis le déménagement de l'équipe de Pompon à l'INSA de Toulouse au début des années 2010.

« Le début c'était le plus compliqué, parce qu'on savait pas si allait utiliser des stéroïdes exogènes ou non. Donc biosynthèse ou bioconversion. Au départ on était plutôt sur stéroïdes exogènes et on s'est rendu compte que c'était pas faisable, assez rapidement. Et c'est Pompon qui a dit qu'on devrait utiliser les stéroïdes endogènes, qui l'a fait et qui l'a montré. »

Entretien avec un des membres du projet UCI, avril 2017

Initialement Roussel envisage de transformer la levure pour une bioconversion d'un stérol exogène de type cholestérol (d'origine animale). Après quelques expériences préliminaires, le groupe de chercheurs découvre que la levure est incapable d'intégrer des stérols exogènes en présence d'oxygène. Or, les P450 ne sont fonctionnelles qu'en présence d'oxygène. Si la levure ne possède pas les stérols à partir desquels il est possible de synthétiser l'hydrocortisone selon la voie naturelle, l'organisme contient un stérol endogène, l'ergostérol. Pompon propose alors de court-circuiter la voie de l'ergostérol en la raccordant sur la voie naturelle de la biosynthèse de l'hydrocortisone. Ce « raccordement » est loin d'être trivial car bien que très proche du cholestérol chimiquement parlant, l'ergostérol possède une double liaison carbone en position 7 qu'il est très difficile de « casser » par chimie organique. L'objectif est alors tourné vers l'introduction d'un gène n'existant pas chez la levure pouvant réaliser cette réaction : la delta 7 réductase.

au départ un peu opportuniste. [...] A l'époque on avait pas de séquences.»

Entretien avec Denis Pompon, mars 2017

Au-delà d'une interprétation qui s'arrêterait au génie d'un cerveau préparé au hasard, nous voudrions davantage sociologiser cette contingence en nous référant à l'organisation dans laquelle officiait Mr Pompon. Le CGM héberge de nombreuses autres équipes de recherche parmi laquelle celle de François Lacroute, un biologiste moléculaire ayant constitué une banque d'ADN de la plante *Arabidopsis Thaliana* dans la levure⁵³¹. La plante en question est un organisme modèle qui, en tant qu'eucaryote supérieur, synthétise des stérols ne possédant pas la double liaison en position 7. Pompon utilise alors cette banque pour tenter d'identifier le gène responsable de la réaction. Une expérience est alors conçue qui montre les épreuves franchies par la levure et le système expérimental en fonctionnement. Dans un premier temps, la banque de gènes est exprimée dans une souche de levure adaptée aux modifications de stérols. Ces souches sont ensuite testées de façon phénotypique à partir de leur résistance à la nystatine, un composé dont la toxicité dépend de la présence de la double liaison en position 7. La connaissance de la séquence d'ADN est ici très secondaire comme le confirme un membre du projet en affirmant « *qu'on travaillait beaucoup avec ce qu'on voyait, phénotypiquement* »⁵³². Un profil chimique visant à comparer la présence de stérol est ensuite réalisé par la chaîne HPLC du laboratoire de Pompon financé *via* le partenariat dans le but de sélectionner les levures qui présentent une signature chimique témoignant de l'absence de stérol avec une double liaison en position 7. Enfin, une purification de stérols est alors réalisée par les laboratoires de Roussel-Uclaf pour identifier précisément la nature des composés à l'aide de la bibliothèque de stérol de l'industriel⁵³³.

⁵³¹ Minet, M., Dufour, M. E., & Lacroute, F. (1992). Complementation of *Saccharomyces cerevisiae* auxotrophic mutants by *Arabidopsis thaliana* cDNAs. *The Plant Journal*, 2(3), 417-422.

⁵³² Entretien réalisé auprès de l'un des membres du projet UCI.

⁵³³ "[We thank] Dr. Xfor sterol purifications, and the Physical Analyses Department of Roussel-Uclaf for the structure determination of sterols by NMR and mass spectroscopy."

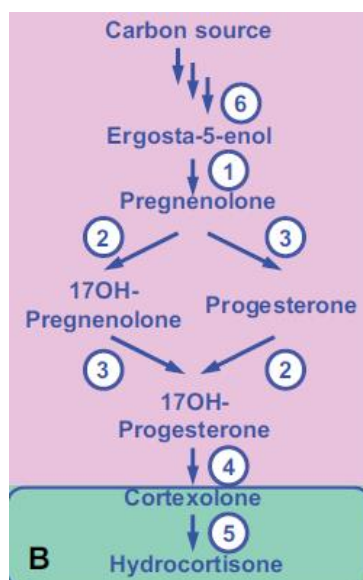


Figure 27 : Schéma de la voie naturelle de synthèse d'hydrocortisone à partir de cholestérol. La couleur mauve indique que les réactions ont lieu au sein du réticulum endoplasmique lisse (sER) alors que la couleur verte indique que les réactions ont lieu dans la membrane interne des mitochondries. Source: Brocard-Masson, C., & Dumas, B. (2006). *The fascinating world of steroids: S. cerevisiae as a model organism for the study of hydrocortisone biosynthesis. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 22(1), 213-252.

Le travail est long et fastidieux. Ce n'est qu'en 1996 que les résultats aboutissent sous la forme de deux publications qui paraissent la même année : un article scientifique et un brevet. Nous n'insistons pas sur le détail de l'expérience dont les seules traces que nous ayons sont celles de la publication scientifique finale rendant invisible le processus de purification (Latour, 1979) mais permettant néanmoins d'indiquer trois éléments. Premièrement, les inscripteurs déterminants dans la sélection d'une souche possédant la delta réductase ne sont pas tant ceux de la biologie moléculaire que ceux de la chimie analytique dont l'expertise est apportée par Roussel-Uclaf. Deuxièmement, si la connaissance précise de la séquence d'ADN n'est pas décisive pour sélectionner une levure capable de réaliser la réaction chimique, elle est centrale tant pour Pompon que pour Roussel-Uclaf. D'un point de vue académique, il s'agit de localiser une réaction du métabolisme sur le génome, de caractériser au niveau moléculaire la delta reductase d'*Arabidopsis Thaliana*⁵³⁴, ce qui vaut à l'équipe de Pompon une publication dans la revue *Journal of Biological Chemistry*. Cette expérience s'accompagne non seulement d'une publication scientifique co-signée par Pompon et Spagnoli mais également d'un dépôt de brevet

⁵³⁴ C'est le lien entre la séquence d'ADN et la fonction enzymatique qui est alors recherchée.

au nom de Roussel-Uclaf⁵³⁵. La projection de l'activité de la réductase à l'échelle de la séquence ne permet pas seulement de cheviller le métabolisme à l'ADN mais également de garantir une exclusivité d'accès de la voie naturelle à Roussel-Uclaf. Troisièmement, le raccord de la voie de synthèse des stéroïdes de plante vers celle des stéroïdes marque une étape dans le projet en faveur de Pompon qui gagne en crédibilité auprès de Roussel-Uclaf et Transgène⁵³⁶.

b Une utilisation marginale du génome

Le second moment revient sur l'une des rares fois où le génome de la levure a été mobilisé, ce qui nous permet de renseigner les liens entretenus entre les pratiques du projet et le décodage du génome de la levure ayant lieu en parallèle. Aux côtés du lancement du projet génome humain, plusieurs autres initiatives sont lancées pour séquencer un certain nombre d'organismes modèles dont la levure de boulanger. Un *consortium* public est établi, dirigé par un spécialiste de la levure, André Goffaut, professeur à l'université de Louvain et directeur de thèse de Jean-Marie François. Bien que concomitant au projet UCI, la citation ci-dessus montre cependant que les membres du projet regardent avec distance les travaux de séquence de la levure.

Chez les mammifères, la dernière étape de la voie est catalysée par un enzyme dans les mitochondries- de petits organites présents dans les cellules des eucaryotes - ce qui n'est pas le cas chez la levure. L'enzyme de la dernière étape de la voie⁵³⁷ n'est pas fonctionnelle en raison de l'absence de deux protéines spécifiques⁵³⁸ présentes chez les mammifères : l'ADR (dans la membrane de la mitochondrie) et l'ADXR (soluble). Ces deux protéines sont qualifiées de « transport » car on considère qu'elles sont essentielles au transport des électrons au sein de la membrane mitochondriale. Autrement dit, ces protéines ne codent pas pour un composé intermédiaire de la voie mais elles jouent un rôle indispensable pour la fonctionnalité de la voie métabolique. L'idée initiale est alors d'introduire les gènes codants pour ces deux protéines issues du bœuf au sein de la levure de façon à introduire les

⁵³⁵ Un brevet est déposé en février 1995 <http://www.google.ch/patents/EP0727489B1?cl=en&hl=de>

⁵³⁶ Suite à la réussite du projet, Roussel-Uclaf attribue à l'équipe de Pompon toute une nouvelle chaîne HPLC en guise de prime.

⁵³⁷ CYP11B1 (P45011b responsable de l'hydroxylation en 11 du 11-désoxycortisol)

⁵³⁸ Des transporteurs d'électrons adrenodoxine reductase.

transports manquants. L'équipe de Pompon est alors chargée de cloner cette enzyme dans la levure en ajoutant une séquence dite d'adressage permettant à l'enzyme d'être acheminée dans la mitochondrie. Pour cela, l'équipe mobilise des savoirs déjà bien stabilisés qu'elle a développés quelques années auparavant :

« Ces problèmes d'adressage se sont posés dès 92-93. Or la séquence du génome de levure a été publiée fin 94. On avait rien. En revanche, on avait le savoir-faire de notre laboratoire CNRS parce nous on exprimait non seulement les P450 dans le réticulum endoplasmique mais j'avais mis au point et travaillé sur des protéines mitochondriales de la levure et je maîtrisais les séquences d'adressage dans les mitochondries. [...] On connaissait les signaux d'adressage aux mitochondries. »

Entretien avec Denis Pompon, mars 2017

Néanmoins, malgré ces tentatives, les chercheurs n'arrivent pas à rendre fonctionnelle l'enzyme. Alors qu'ils cherchent à identifier l'une des protéines transports (l'ADR) à l'aide d'anticorps, ces derniers se fixent par hasard sur une autre protéine déjà présente dans la levure :

« On n'arrivait pas à exprimer correctement, fonctionnellement un enzyme impliqué dans l'alimentation d'électrons d'un P450 mitochondriaux. On était assez embêté et on s'était aperçu de manière fortuite à l'époque que des anticorps dirigés contre la protéine qu'on aurait bien aimé exprimer-mais qu'on arrivait pas à bien exprimer-reconnaissait mal, mais reconnaissait quand même- une protéine endogène de la levure. On s'est dit, tient finalement, peut-être qu'il y a un lien, peut-être que naturellement il existe quelque chose qu'on arrive pas à introduire de manière artificielle. Et on a cherché autour de ça. »

Entretien avec Denis Pompon, mars 2017

La question est alors d'identifier la protéine qui s'est invitée au cœur de l'expérience. Le travail est mené par un jeune doctorant recruté pour l'occasion par Roussel-Uclaf et associé à l'équipe de Transgène. Sous la direction de Dumas, le doctorant cherche, dans les bases de données publiques, les protéines possédant une séquence d'acide aminé proche de l'ADR bovine. Le raisonnement est le suivant : s'il existe une protéine à la forme proche de l'ADR (puisque les anticorps spécifiques de l'ADR se sont fixés sur celle-ci) alors il est possible d'identifier cette protéine, en remontant la séquence de la protéine pour identifier le gène codant pour cette dernière. Ce raisonnement est rendu crédible du fait de la mise à disposition des séquences de

l'intégralité du génome de la levure qui viennent alors d'être rendues publiques⁵³⁹. Un gène de la levure (nommé YADR pour Yeast ADR) est alors identifié comme candidat potentiel à la protéine homologue de l'ADR puis cloné et testé.

Cet épisode appelle plusieurs commentaires. Premièrement, il montre l'ambiguïté des rapports vis-à-vis de la biologie moléculaire : Si c'est en remontant le dogme de la biologie moléculaire (ADN->ARN>protéine) à travers les bases de données disponibles qu'il a été possible d'identifier un gène potentiellement codant pour la protéine transport, c'est cependant la forme de la protéine qui permet de conclure à l'homologie comme le montre l'extrait de l'article ci-dessous :

« Le gène ADR (YADR) supposé de levure de 1,5 kb a été séquencé (soumis à la banque de données GenBank avec le numéro d'accès U38689, figure 1) et s'est avéré coder pour une protéine de 494 aa. Le gène YADR présente de faibles homologies avec l'ADNc ADR bovin (non représenté). Au contraire, la protéine codée était identique à 36% et 37% avec l'ADR humain et bovin, respectivement (figure 1). Des acides aminés identiques ont été regroupés en longues portions dans l'extrémité NH₂ de la protéine. De façon intéressante, les homologies ne s'étendaient pas à la séquence de ciblage mitochondrial (non représentée). La séquence consensus de deux sites de liaison au dinucléotide peut être identifiée: la première (GxGxxG) est localisée à la région amino-terminale de YADR (figure 1) et correspond au domaine de liaison FAD putatif de l'ADR mammalien. »

Lacour, T., & Dumas, B. (1996). A gene encoding a yeast equivalent of mammalian NADPH-adrenodoxin oxidoreductases. Gene, 174(2), 289-292.

Deuxièmement, ce cas montre en quoi le projet est générateur de savoirs qui ne se restreignent pas à des questions d'applications. Deux publications paraissent suite à ces travaux. La première concerne l'identification du gène YADR alors que la seconde montre en quoi il est possible de réaliser la dernière séquence de la voie métabolique en se passant de l'ADR bovine. Cette association d'inscription (séquence

⁵³⁹ Le travail est concomitant au séquençage de la levure "Searching for ADR homologues in the protein databases, a partially sequenced *S. cerevisiae* gene was found to code for a 60 aa stretch highly identical to bovine ADR (Nonaka et al., 1987). This 60 aa sequence was encoded by a gene situated 5' from BCS1 locus (Nobrega et al., 1992) in the opposite orientation. Using a PCR amplified DNA fragment derived from the published sequence (Nobrega et al., 1992), a FL200 *S. cerevisiae* genomic DNA library was screened."

d'ADN et traces d'hydrocortisone) a permis la « découverte » d'un nouveau gène⁵⁴⁰. Troisièmement, il faut à nouveau insister sur la forte contingence de ces travaux qui associe à la fois le surgissement d'une protéine qui se lie aux anticorps et le travail de traduction de Dumas et Lacour qui profitent de séquences publiques pour asseoir l'existence d'une nouvelle protéine jusqu'à alors inconnue. Seul moment où le génome est mobilisé⁵⁴¹, il ne l'est qu'au travers une succession d'incertitudes.

Que conclure de ces deux plongées relativement à notre interrogation sur l'appropriation de la biologie moléculaire au sein d'un projet industriel ? De manière générale, on peut dire que cette dernière s'est effectuée de manière ponctuelle, fortement contingente, en association avec des savoirs déjà existants, maîtrisés et autour d'un objet épistémique central qui est l'enzyme. Plus spécifiquement nous relevons trois points. Premièrement, la dynamique de la collaboration dépend directement des relations entretenues avec les enzymes de la voie, ces relations devenant des ressources pour déplacer des relations de pouvoir entre les membres du projet. Pompon déplace le nœud de la problématisation du projet autour de la delta reductase, ce qui lui apporte crédibilité et ressources. De même, en parvenant à lier la dernière enzyme de la voie métabolique à une protéine archaïque de la levure, les membres de Roussel-Uclad se repositionnent au sein du projet. Deuxièmement, l'appropriation de la biologie moléculaire est associée à des enjeux de propriété intellectuelle sans que l'on ne se trouve en présence de chercheurs-entrepreneurs. Dans le cas de Pompon, les travaux sur la delta reductase s'accompagnent du dépôt d'un brevet sur la séquence de l'enzyme. Enfin troisièmement, cette appropriation se fait à distance à la fois des grands programmes de développement des biotechnologies en France (en particulier du projet génome humain) et de la communauté d'ingénierie métabolique qui se met en place Outre-Atlantique.

3) Une voie enchaînée à l'industrie

A la lecture du paragraphe précédent, l'erreur serait d'effacer la spécificité de l'ingénierie métabolique qui consiste à associer plusieurs enzymes à *la chaîne*. Il y a certes des étapes

⁵⁴⁰ Lacour, T., & Dumas, B. (1996). A gene encoding a yeast equivalent of mammalian NADPH-adrenodoxin oxidoreductases. *Gene*, 174(2), 289-292

⁵⁴¹ « Tout ça c'était phénotypique. La séquence a commencé à nous servir parce qu'on a découvert que y'avait une protéine archaïque qui ressemblait typiquement à une protéine de synthèse de stéroïdes. » Entretien réalisé auprès d'un membre du projet UCI.

limitantes qui concentrent plus ou moins de moyens, de ressources et qui sont décisives pour le recrutement des acteurs (cf détaillées précédemment) ; reste que l'alignement qui prime est celui de la chaîne qui lie les enzymes et les acteurs de façon industrielle. Si Pompon a déplacé l'entrée de la voie métabolique autour de la delta reductase, ceci ne constitue pas pour autant un levier⁵⁴² capable de retourner l'organisation du projet UCI et encore moins la production industrielle d'hydrocortisone. Il ne s'agit surtout pas d'aplatir les potentialités traductrices en invoquant un horizon industriel qui déterminerait l'intégralité du déroulement du projet mais plutôt d'ouvrir la description d'une gestion industrielle de ces traductions tant dans sa manière de faire preuve que dans l'organisation du travail scientifique. Ce dernier paragraphe cherche à montrer que Roussel-Uclaf, à travers la voie métabolique de l'hydrocortisone, articule une gestion du travail scientifique et des ressources par projet avec une production épistémique singulière. Autrement dit, nous rejetons l'idée que des savoirs scientifiques neutres sont « appliqués » à des objectifs industriels en insistant sur le rôle constitutif de l'industrie dans la production de savoir.

La voie métabolique n'est pas seulement un ensemble de réactions biochimiques mais une manière d'organiser le travail scientifique et les ressources en projet⁵⁴³. D'un point de vue gestionnaire, la voie métabolique est l'opérateur d'une division du travail où il s'agit pour Roussel-Uclaf d'associer une entreprise de biotech renommée pour son expertise en ADN recombinant et disposant d'infrastructures en propre (Transgène) et une équipe de spécialistes sur une étape particulièrement difficile. Un membre du projet UCI résume de façon laconique cette division du travail en affirmant qu' « *en résumé on avait Pompon qui était inventif, Transgène qui remettait les pieds sur terre et nous qui remettions complètement les pieds sur terre* »⁵⁴⁴. Comme nous l'avons vu, la signature de l'accord de partenariat entraîne une séparation du travail entre Transgène et le laboratoire de Pompon qui est tranché par la voie naturelle qu'il s'agit d'intégrer dans la levure :

« Ça c'est fait de manière assez bête, on a pris la voie dans l'ordre. Bon on a pris le départ parce qu'on avait une certaine expérience dans les précurseurs [...] de l'ergostérol jusqu'à la progénolone et puis la

⁵⁴² Nous faisons ici référence au très fameux article de Bruno Latour « *Give me a laboratory and I will raise the world* » paru en 1982.

⁵⁴³ L'abondante littérature sur la science par projet sera discutée un peu plus loin. Nous justifions ce choix par le caractère précurseur du projet UCI qui devance de plusieurs années un type d'organisation de la recherche qui s'est pleinement développé dans l'espace public au début des années 2000.

⁵⁴⁴ Entretien réalisé auprès d'un membre du projet UCI pour Roussel Uclaf

société Transgène avait pris la suite. On s'était partagé le travail comme ça. Ceci dit les travaux étaient très synchronisés, on avait des réunions mensuelles... Aussi Transgène avait pris la suite simplement parce qu'il y avait beaucoup plus de constructions. Eux ils pouvaient mettre beaucoup plus de moyens techniques. »

Entretien avec un membre du projet UCI pour Roussel Uclaf, avril 2017

Tous les mois ou mois et demi, les équipes du CNRS et de Transgène se réunissent sur le site de Romainville afin d'échanger leurs résultats mais également du matériel scientifique (vecteurs, souches). Au-delà d'une coordination du travail nécessaire au vue de l'éclatement géographique, ces réunions sont l'occasion de fixer des objectifs à atteindre pour la réunion suivante. En effet, si le projet s'est étendu sur une période de 10 années, sa longévité a été jalonnée d'étapes intermédiaires conditionnant la prolongation du partenariat et l'attribution des ressources (voir notamment la récompense suite à la réalisation de la première étape de la voie par l'équipe de Denis Pompon) ce qui n'est pas sans éveiller des réticences de la part du collaborateur de Pompon qui arrête le projet au bout de trois années.

De plus, la manière de faire preuve est directement indexée sur les potentialités de production. L'objectif partagé par tous les membres du projet est la réalisation d'une preuve de concept à savoir la mise au point d'une souche de levure génétiquement modifiée capable de produire de l'hydrocortisone par biosynthèse. La preuve de concept n'est pas uniquement la réalisation matérielle finale du projet (la souche modifiée) mais une manière de raisonner et d'expérimenter à l'intermédiaire entre science et industrie où la *faisabilité* est le critère décisif. Aussi, il ne s'agit pas de montrer que chacune des enzymes est fonctionnelle indépendamment les unes des autres mais qu'elles fonctionnent de concert pour produire une certaine quantité⁵⁴⁵ d'hydrocortisone dans de petits fermenteurs d'1L et selon la temporalité du procédé industriel. Ces éléments (fermenteur, temporalité longue) participent à la crédibilisation de la voie métabolique en tant qu'ils tentent de reproduire un *milieu* industriel où le contrôle des interactions de la voie métabolique avec l'extérieur (les éléments du cytoplasme de la levure, le milieu nutritif du fermenteur) sont au cœur du projet. Le travail d'autonomisation et de contrôle de la voie métabolique en tant qu'objet épistémique est alors indissociable de celui d'autonomisation et du contrôle du procédé industriel.

⁵⁴⁵ Les taux de rendements et les éventuelles disputes associées nous ont malheureusement été inaccessibles.

L'hypothèse scientifique initiale sur la voie est indissociable de la stratégie industrielle de Roussel-Uclaf. Si nous avons vu en quoi Stephanopoulos travaille à faire de la voie métabolique l'équivalent biologique du procès industriel, nous entrevoyons ici en quoi cette représentation est associée à une stratégie industrielle particulière qui dépend du marché de la molécule produite et de la position de l'industrie au sein de ce dernier. En raison de son caractère très conservée au sein des mammifères, l'équipe de Roussel-Uclaf suppose qu'il est possible de transférer l'ensemble de la voie de biosynthèse de l'hydrocortisone au sein d'un microorganisme ne possédant pas cette voie avec l'espoir que la productivité puisse être importante. L'idée sous-jacente est que les mécanismes de régulation de la voie sont des mécanismes robustes qui pourraient trouver des homologies chez les non-mammifères :

« On a pensé que puisque cette voie [de synthèse d'hydrocortisone] est extrêmement efficace chez les mammifères, qu'elle produit des tonnes chez les mammifères, et on pensait que ça allait aussi être le cas chez la levure. »

Entretien avec un membre du projet UCI pour Roussel Uclaf, avril 2017

La citation ci-dessus renvoie bien au caractère exploratoire du projet qui a tant impressionné les chercheurs du CNRS qu'il nous semble important de complexifier en adoptant la perspective de Roussel-Uclaf. Au-delà de l'audace de chercheurs industriels disposant de ressources importantes, la crédibilité de cette hypothèse s'appuie sur une représentation industrielle du vivant qui assimile voie métabolique et chaîne de production qui seraient alors soumises à des mécanismes de régulations homologues et très conservés. Cette hypothèse de la conservation est étroitement liée aux modalités de production de la molécule d'hydrocortisone par l'industrie pharmaceutique :

« L'industrie chimique et surtout pharmaceutique est hyper conservatrice : une fois qu'on a un procès industriel qui marche bien, pour le changer et bin il faut bien réfléchir. Parce qu'après y'a des essais cliniques, y'a des choses compliquées à gérer. »

Entretien avec un membre du projet UCI pour Roussel Uclaf, avril 2017

Conservatismes industriels et naturels se répondent et nourrissent l'hypothèse selon laquelle il est nécessaire de transférer l'ensemble de la voie métabolique, là où les chercheurs académiques travaillaient étape par étape.

En tant que leader du marché de l'hydrocortisone, une molécule pharmaceutique à faible valeur ajoutée et au marché stabilisé, Roussel-Uclaf cherche à prolonger sa position dominante en s'appuyant sur les propriétés de la voie métabolique. En tant que la voie métabolique insérée dans la levure a pour finalité une molécule similaire chimiquement à l'hydrocortisone commerciale, elle permet de renouveler le procès industriel par la biologie en s'affranchissant ou en limitant les étapes de demande d'autorisation de mise sur le marché propre au développement d'une nouvelle molécule. De plus, puisqu'une voie métabolique est composée de plusieurs enzymes potentiellement brevetables, elle permet d'intégrer et de s'appropriier les travaux des concurrents. La dimension exploratoire du projet UCI doit en effet être relativisée compte-tenu des travaux précédents initiés par d'autres industriels concernant le remplacement du procès chimique :

Membre du projet UCI : Le milieu était plutôt facile. Shimitomo, un autre concurrent, avait montré que l'on pouvait faire le milieu avec des P450 recombinantes, en 89. Mais ils ont démarré un peu trop tôt, ils avaient le même rêve avant nous.

Benjamin Raimbault : Et le projet a été abandonné ?

Membre du projet UCI = Oui parce qu'on a été meilleur. Ils ont pas réussi à faire fonctionner cette voie (me pointe sur le schéma de la voie la réaction Cortexolone en Hydrocortisone). Les deux mitochondriales originellement, ils butaient.

BR= Et qu'est-ce qui a fait que vous avez réussi ? Vous saviez ce qu'ils faisaient ?

Membre du projet UCI = (rire) Ah bah non, on se regardait en chien de faïence. Même que Thierry Lacourt est parti faire un post-doc au Japon et il a été cuisiné dans tous les sens. »

Entretien avec un membre du projet UCI pour Roussel Uclaf, avril 2017

A la fin des années 80, les équipes de l'industriel Shimitomo brevètent les séquences de deux enzymes médianes dans la voie. Loin de freiner les vellétés de Roussel-Uclaf, ces brevets sont des éléments qui renforcent la crédibilité du transfert de voie métabolique. Cette dernière est le terrain d'une rivalité silencieuse où le secret prime. Si les publications et autres participations au congrès sont proscrites par Roussel-Uclaf, il en est de même de la publication de brevet jusqu'en 1996 :

« Aucune communication ni de congrès et pas de brevet non plus parce que ça fonctionnait. Et l'état d'esprit de Roussel-Uclaf à l'époque c'était : « Ça fonctionne bien, si on brevète, dans le brevet on doit rendre public des informations que nos concurrents pourraient voir et s'en inspirer. Ça a tellement bien fonctionné, puisque comme je vous le dis l'hydrocortisone aujourd'hui (2017) cristallise dans le milieu de culture que presque rien n'a été publié. C'est un secret total, total. Toujours actuellement. »

Entretien avec un membre du projet UCI pour Roussel Uclaf, a vril 2017

Seuls deux brevets sont ainsi déposés par Roussel-Uclaf durant le projet à savoir celui correspondant à la delta reductase (1996 avec Pompon) et celui correspondant à l'ensemble de la voie en 2003 qui s'accompagne d'un article scientifique dans une revue prestigieuse (*Nature biotechnology*⁵⁴⁶) retraçant l'ensemble des étapes des 10 années du projet. Cet exemple illustre un usage du brevet trop peu renseigné dans la littérature sur les biotechnologies qui ne consiste pas tant à agréger du capital mais à protéger des marchés existants et contrôler l'innovation. Du fait de la valeur limitée du produit final de la voie métabolique, le contrôle de cette dernière doit être total afin d'empêcher qu'un concurrent ne puisse emprunter la même voie. Cette stratégie, proprement industrielle à son pendant scientifique dans la mesure où les chercheurs du projet cherchent à empêcher les possibles « fuites » de la voie. Tout comme un concurrent industriel peut potentiellement se brancher sur une voie métabolique incomplète, les produits intermédiaires de la voie peuvent être consommés par d'autres enzymes présentes dans la levure. Pour pallier ces détournements de flux, l'équipe du projet UCI a dû identifier les enzymes responsables de ces fuites, identifier les gènes correspondants et les réduire au silence. Sans que nous ne développions les pratiques associées, il faut insister sur le fait qu'une voie métabolique n'est pas uniquement l'association d'une chaîne d'enzymes productrices mais également l'environnement régulateur associé.

La parution de l'article de 2003 dans *Nature Biotechnology* sonne la fin de la collaboration entre chercheurs CNRS, Transgène et Roussel-Uclaf devenu alors Sanofi-Aventis. En 10

⁵⁴⁶ Szczebara, F. M., Chandelier, C., Villeret, C., Masurel, A., Bourrot, S., Duport, C & Cauet, G. (2003). Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast. *Nature biotechnology*, 21(2), 143.

ans, l'UCI a été conservé malgré les profondes reconfigurations organisationnelles de Roussel-Uclaf⁵⁴⁷.

Relayé par la presse économique et scientifique comme une avancée majeure⁵⁴⁸, l'article résume en quelques pages les différentes étapes du projet sans à aucun moment faire mention de l'ingénierie métabolique avec qui le groupe de scientifiques n'a jamais tenté de faire communauté. Au total, ce sont 13 gènes hétérologues qui ont été insérés dans la levure et qui constituent la preuve de concept délivré à l'industriel. Le projet UCI ne s'arrête pas pour autant. En effet, la voie métabolique ayant montré ses potentialités de production dans le milieu du laboratoire (dans la souche, avec les techniques et les compétences du laboratoire) reste encore à la transférer dans un milieu industriel. L'ensemble du travail du projet a été réalisé sur une souche dite de laboratoire bien connue des équipes de Pompon et qui permet d'avoir accès à différents types de ressources publiques. En effet, la plupart des techniques de manipulations de *Saccharomyces Cerevisiae* sont disponibles dans le domaine public. L'association entre un laboratoire public et une industrie pharmaceutique n'a absolument rien d'original. Cependant, le projet UCI n'est pas financé via les grands programmes de soutien de la R&D de l'industrie pharmaceutique du début des années 90. En France, ces programmes visent à développer une industrie biotechnologique et sont orientés vers des champions nationaux auxquels sont associés les instituts de recherche (Gottweiss 1998). L'un des plus importants programmes est certainement « Bio-Avenir » où plus d'un milliard de francs est attribué à Rhône-Poulenc qui est le véritable opérateur d'un programme de recherche de plus de cinq années entre l'industriel et plusieurs centres de recherche français⁵⁴⁹. Ainsi, le partenariat entre le CNRS et le l'UCI n'est pas le fruit d'une politique publique d'ampleur et surplombante mais davantage l'initiative d'un industriel qui s'inscrit dans l'ombre d'un espace génomique en cours de formation (Peerbaye 2004).

⁵⁴⁷ D'un point de vue de sociologies des organisations, il aurait été intéressant d'enquêter de manière plus précise sur la trajectoire du projet depuis l'entreprise.

⁵⁴⁸ <http://www2.cnrs.fr/presse/communique/67.htm>

⁵⁴⁹ Pour davantage de détails sur le programme Bio-Avenir, voir la thèse d'Ashveen Peerbaye, p208.

Conclusion du chapitre 2

Ce chapitre est le deuxième moment de notre trajectoire visant à analyser comment certains ingénieurs chimistes investissent la biologie entre 1991 et le début des années 2000. Les résultats sont rassemblés dans Tableau 8 qui nous permet de montrer à la fois la singularité de l'établissement de l'ingénierie métabolique par rapport au génie génétique et sa grande proximité avec le génie chimique.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif de l'ingénierie métabolique comme manière de savoir entre 1991 et 2003

Période	1991-2003
<i>L'ingénierie comme...</i>	Ingénierie métabolique (analyse des flux des voies métaboliques)
Savoirs/pratiques	Biologie Moléculaire (BM) et analyse de flux métaboliques (13C) Molécularisation du métabolisme d'organisme modèle sur quelques voies métaboliques. <i>Académie</i> : extension de voies métaboliques <i>Industrie</i> : construction de voies métaboliques entières
Figures	Chercheurs académiques en collaboration avec l'industrie sur projets.
Organisations	Société savante (AiChE, IMES)
Industrie/Marché	Grande industrie qui finance des projets longs, ambitieux, orientés sur des molécules aux marchés stabilisés à valeur ajoutée intermédiaire (Sanofi et l'hydrocortisone, Dupont et le 1,3 propanediol)

L'enzyme est l'opérateur principal du travail d'articulation entre l'ingénierie chimique et la biologie qui prend forme au début des années 90. Analogue des opérations unitaires, elle est également le produit des gènes permettant de lier conceptuellement la biologie moléculaire et les concepts de l'ingénierie chimique. Autour de l'enzyme, on voit apparaître un dispositif expérimental qui associe les outils de la chimie analytique et de la biologie moléculaire pour la construction de nouveaux bio-objets : les voies métaboliques. L'enzyme lie également scientifiques et industriels d'une façon très spécifique en tant que le partenariat est orienté vers la

production de produits. Autrement dit, en tant que l'enzyme est la forme productive du gène et la forme biologique de l'opération unitaire, elle associe, à nouveau frais⁵⁵⁰, une production de savoirs et du vivant qui est régulée par et pour l'industrie.

Le travail d'articulation profite du fait que la fondamentalisation d'une partie des biochimistes et leur emprunt de la théorie de l'information laisse vacante une interprétation proprement chimique des procédés biologiques qui est reprise autour des enzymes par certains ingénieurs chimistes. Il est cependant très incomplet et la distinction entre ingénierie chimique et biologie est forte. Dans les articles programmatiques, les pionniers de l'ingénierie métabolique conservent une définition restreinte de l'ingénierie (calcul de flux) qui n'est que peu modifiée par son objet (la biologie). A l'inverse, l'étude des pratiques montre que la stabilisation des premières voies métaboliques est fortement dépendante d'un style de recherche issue de la biologie où on ne peut s'affranchir des organismes modèles à partir desquels se sont constitués les savoirs de la biologie contemporaine. Au final, la stabilisation de l'articulation concrète de l'ingénierie chimique et de la biologie –c'est-à-dire les voies métaboliques- est le résultat d'un travail très lourd, coûteux et spécifique que seuls quelques grands acteurs industriels, avec le soutien d'aides publiques, ont pu mettre à bien compte-tenu de leurs ressources et de leur position. (DuPont, Roussel-Uclaf).

⁵⁵⁰ Nous sommes conscients que ce lien entre biologie et industrie n'a absolument rien de nouveau. Cet argument de la continuité de ne doit pas faire l'économie d'une étude précise des transformations des relations qui seront résumées dans la dernière partie.

Chapitre 3 : L'essor de l'ingénierie métabolique dans l'après génome humain (milieu des années 2000-à nos jours)

Comment se différencie et se stabilise l'ingénierie métabolique alors que les sciences du vivant entrent dans l'ère de la post-génomique ? Tout comme dans le chapitre précédent, nous nous appliquerons à caractériser le travail intermédiaire des ingénieurs métaboliques pour stabiliser des pratiques- au sens large- entre biologie et ingénierie chimique mais également entre l'université et l'académie.

Dans un premier temps, nous nous appuyons sur un corpus de plus de 6 288 articles académiques analysés grâce à la plateforme CorText pour rendre compte du processus de stabilisation de la communauté académique des ingénieurs métaboliques dont les dynamiques sociologiques et épistémiques sont indissociables. Dans un second temps, nous poursuivons notre étude de trajectoire de molécules en détaillant les projets de biosynthèse concernant la méthionine et l'acide glucarique à partir desquels nous restituons la chair du processus de stabilisation au sein de l'INSA et du MIT. Ceci a été enquêté depuis nos séjours ethnographiques au cours desquels plusieurs dizaines d'entretiens ont été réalisés avec des scientifiques de l'INSA et du MIT mais également auprès de chercheurs industriels des entreprises qui seront mentionnés. Un tableau récapitulatif final clôt ce chapitre et marque la transition vers une conclusion plus générale sur la caractérisation du régime de savoir qu'illustre notre étude sur l'ingénierie métabolique.

A. Différenciation et stabilisation de l'ingénierie métabolique comme discipline académique

A la fin du chapitre précédent, la discipline académique de l'ingénierie métabolique était un chantier mené principalement outre-Atlantique par quelques industriels et ingénieurs formés à la chimie *via* une revue et une conférence internationale. La position intermédiaire de la communauté s'est construite autour de la centralité de l'enzyme qui permettait à la fois d'associer ingénierie chimique et biologie moléculaire ainsi que l'industrie et l'académie autour d'enjeux de production de produits. Dans la lignée de ces analyses préliminaires, nous changeons de perspective

pour offrir une analyse systématique et quantitative du développement de la communauté durant les années 2000-2010. Si nous renvoyons le lecteur à l'introduction générale et en annexes (ANNEXES METHODOLOGIQUES) pour une présentation détaillée des choix méthodologiques liés à la scientométrie, il semble salutaire de rappeler deux points qui devraient faciliter la lecture. Premièrement, le corpus d'articles scientifiques qui constitue la base de notre enquête scientométrique est construit à partir de la requête « TS=*metabolic engineering* ». Ceci est fondé sur l'hypothèse qu'au moment de notre analyse-2016- le domaine est déjà stabilisé et que par conséquent, il est possible de pouvoir saisir un ensemble d'articles représentatifs à partir d'une requête simple⁵⁵¹. Deuxièmement, il ne s'agit pas de vassaliser notre premier chapitre à l'analyse quantitative mais d'insister sur la complémentarité des approches et l'élaboration d'un regard analytique multifocal. L'interprétation de l'analyse quantitative n'est ici possible qu'avec le travail d'enquête qualitatif mené à l'occasion de notre travail ethnographique.

1) Une communauté très structurée épistémiquement et socialement

a Description générale de la communauté

La démographie de la communauté étudiée s'inscrit dans la continuité du chapitre précédent⁵⁵². Parmi les 6 288 publications du corpus, les deux tiers sont des articles académiques, ce qui conforte le fait que notre corpus est une source pertinente pour mener une analyse sur la production de savoirs en ingénierie métabolique. Ces articles sont publiés en premier lieu dans le journal historique du domaine qui regroupe plus de 10% des publications et plus largement dans des revues internationales spécialisées (*Microbial Cell Factories* ou et/ou prestigieuses (PNAS, *Current Opinion in Biotechnology* dont Gregory Stephanopoulos est devenu éditeur et dans une moindre mesure *Nature* (46 pour *Nature Biotechnology* et cinq pour la revue généraliste *Nature*) ou *Science* (15)).

⁵⁵¹ La représentativité s'oppose ici à l'exhaustivité. Il est absurde de vouloir borner de façon rigide un domaine scientifique sous une unique bannière là où les travaux en sciences sociales ont montré la perméabilité et le flou des frontières. Reste que ceci ne doit pas annihiler toute tentative visant à la caractérisation.

⁵⁵² Quelques observations générales sont rassemblées dans le tableau 3 de l'ANNEXE 2 de la partie 2.

On dénombre environ⁵⁵³ 14 500 auteurs dont la plupart se caractérise par une participation sporadique (9850 d'entre eux n'ont publié qu'un article). Les Etats-Unis sont de loin le premier producteur d'articles avec 2269 publications représentant un total de plus d'un tiers de la production totale d'articles. Les Etats-Unis sont suivis de loin par la Chine (15%), l'Allemagne (10%) et la Corée du Sud où il faut insister sur la très forte concentration de la production (quasiment l'intégralité des publications est produite au sein de l'Institut supérieur coréen des sciences et technologies (KAIST). La France n'arrive qu'à la 10^{ème} position derrière l'Inde avec des organisations absentes des 100 premières organisations les plus productives. Si on retrouve sans surprise le MIT parmi les organisations les plus publiantes, l'institut coréen se place derrière certaines universités états-unienne (l'université de Californie et d'Illinois) et chinoises (Université de Jiangnan et académie des sciences).

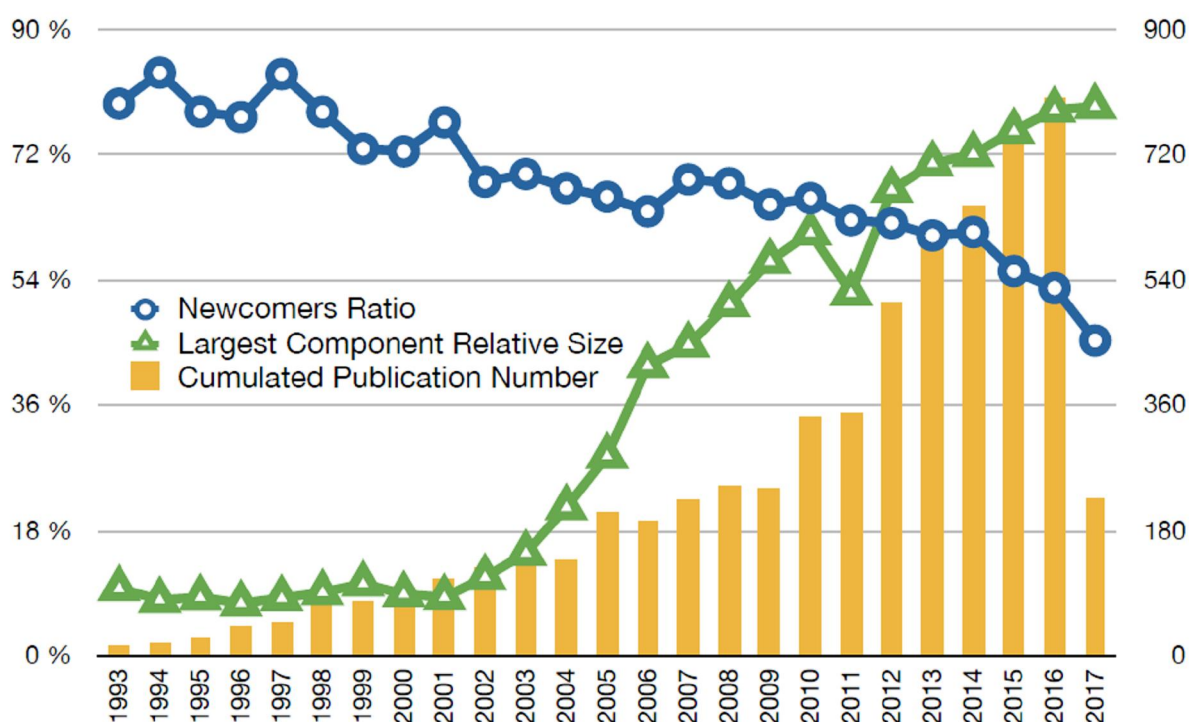


Figure 28 : Graphique représentant l'évolution du nombre de publications (orange), du ratio de nouveaux entrants (bleu) ainsi que de la composante principale (verte).

⁵⁵³ Nous n'avons pas de chiffre exact car il existe certainement quelques homonymies. Si nous avons été vigilant à détecter celles-ci pour les auteurs les plus centraux de la communauté nous n'avons pas réalisé cela de manière exhaustive compte-tenu du peu d'intérêt heuristique qu'une telle exactitude apporterait à notre raisonnement.

Un regard plus dynamique permet de confirmer le fait que le domaine s'est progressivement stabilisé (Figure 28,). L'évolution du nombre d'articles scientifiques suit, grossièrement et de manière tout à fait classique, une augmentation exponentielle. Malgré cela, on constate que le taux de nouveaux entrants décroît continuellement et passe d'environ 80% en 1993 à 40% en 2016. De plus, la cohésion de la communauté augmente comme l'atteste l'évolution de la taille de la plus grande composante principale⁵⁵⁴ (vert). L'année 2003 est charnière dans le processus de stabilisation puisqu'elle marque le début de la constitution du réseau de collaboration directe le plus important aujourd'hui.

b Moléculariser les voies métaboliques

La description générale de la composition de la communauté qui vient d'être présentée reste cependant assez superficielle compte-tenu de notre objectif de caractériser de façon systématique la structure épistémique et cognitive de l'ingénierie métabolique. Il s'agit en effet d'identifier les objets épistémiques qui sont construits et débattus au sein de la communauté. Comme nous l'avons développé précédemment, cette dynamique épistémique peut-être approchée par l'étude du réseau des 100 co-citations les plus citées permettant d'identifier les œuvres séminales et/ou les plus partagées par les différentes sous-communautés thématiques. Ces sous-communautés sont identifiées et représentées de manière automatique par des algorithmes développés par Jean-Philippe Cointet avec qui nous avons mené ces études (Figure 29). Pour chacune de ces publications, nous avons compilé les éléments suivants : auteur principal (dernier auteur), résumé, organisation, journal et année de publication⁵⁵⁵. Avant d'entrer en détail dans l'analyse, nous souhaiterions anticiper la question suivante : Pourquoi ne prendre que 100 citations ? Premièrement, le nombre de 100 a été déterminé pour des raisons pratiques. Puisqu'il était impossible de visualiser les dizaines de milliers de références auxquelles renvoie le corpus, nous devons déterminer un seuil. Deuxièmement, s'arrêter aux 100 références les plus citées n'affecte qu'à la marge la structure du réseau dans la

⁵⁵⁴ La composante principale désigne le plus grand sous-ensemble de chercheurs connectés *via* un chemin direct dans le réseau de collaboration ce qui en fait un indicateur particulièrement pertinent pour rendre compte de la cohésion de la communauté.

⁵⁵⁵ A noter également qu'une partie de ces publications (les articles les plus cités et les plus centraux notamment) a été lue en intégralité.

mesure où nous capturons encore près de 10% du nombre total d'événements de co-citations⁵⁵⁶.

L'analyse co-citationnelle appelle trois commentaires très généraux. En premier lieu, il faut noter que sur les 100 citations, 44 appartiennent au corpus. Cet important auto-référencement témoigne d'une grande autonomie épistémique puisque les auteurs du corpus tendent à citer des articles rédigés par des membres de la communauté. En second lieu, il faut insister sur le caractère très structuré du réseau nous permettant de distinguer nettement cinq sous-communautés épistémiques⁵⁵⁷. Les étiquettes descriptives ont été annotées manuellement par nos soins et l'ordre cardinal ne renvoie à aucune hiérarchie thématique ou chronologique. Enfin, en troisième lieu, le réseau est fortement structuré autour de la production intellectuelle des équipes de cinq auteurs qui rassemblent près d'une publication sur deux : Jay Keasling (Université de Californie-Berkeley, 14 publications), Gregory Stephanopoulos (MIT, 11 publications), Bernhard Palsson (université du Wisconsin puis Université de Californie-San Diego, 11 publications), James C Liao (Université de Californie-Los Angeles, sept publications) et enfin Sang Yup Lee (KAIST, quatre publications). Entrons à présent davantage dans la texture du réseau en détaillant le contenu de chaque cluster et la façon dont ils sont connectés et en montrant en quoi ils participent à une entreprise commune qui est de moléculariser les voies métaboliques qui sont les objets épistémiques centraux.

⁵⁵⁶ Cet argument est plus largement développé dans l'article Raimbault, B., Cointet, J. P., & Joly, P. B. (2016). Mapping the Emergence of Synthetic Biology. *PloS one*, 11(9), e0161522.

⁵⁵⁷ Les quatre articles représentés par des triangles vert foncé peuvent être assimilés au cluster vert clair.

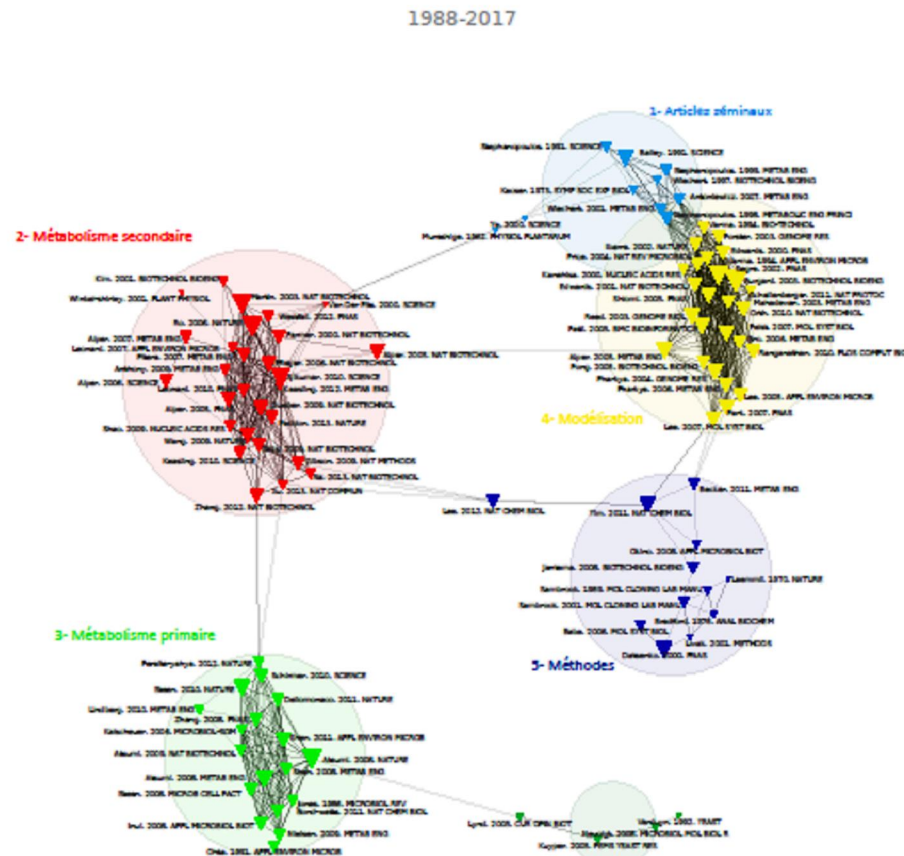


Figure 29: Réseau de co-citation des 100 articles les plus cités du corpus. Deux articles (triangles) sont d'autant plus proches qu'ils ont tendance à être cités en même temps.

Cluster « articles séminaux » : poser les bases de l'ingénierie métabolique

Le premier cluster peut être caractérisé de séminal en tant qu'il rassemble les articles programmatiques du domaine que nous avons déjà développé dans le premier chapitre. On retrouve ainsi les articles de Jay Bailey et Stephanopoulos de 1991 où l'ingénierie métabolique est pour la première fois adossée à un programme de recherche (Bailey, 1991, SCIENCE; Stephanopoulos, 1991, SCIENCE). Dans le prolongement de ces travaux, il faut remarquer la présence de l'ouvrage de référence publié par Stephanopoulos en 1998 "*Metabolic Engineering Principles*" ainsi que l'introduction du premier numéro de la revue *Metabolic Engineering* paru en janvier 1999 (Stephanopoulos, 1999, METAB ENG ; Stephanopoulos, 1998, METABOLIC ENG PRINCI). Une autre partie des articles de ce cluster est associée aux considérations méthodologiques historiques de l'étude des flux métaboliques. Les articles de Wiechert et al décrivant la méthode de traçage des flux au Carbone13 sont présents (Wiechert, 1997, BIOTECHNOL BIOENG, Wiechert, 2001, METAB ENG) mais également des articles plus généralistes sur l'utilisation de milieux de culture (Murashige, 1962, PHYSIOL PLANTARUM) et le contrôle des flux métaboliques (Kacser, 1973, SYMP SOC EXP BIOL).

Cluster « Métabolisme secondaire » : Modifier et contrôler des voies du métabolisme secondaire : la production de petites molécules pour la chimie de spécialité

Le deuxième cluster regroupe des articles consacrés à la modification et au contrôle du métabolisme dit secondaire, c'est-à-dire, l'ensemble des réactions ne contribuant pas aux réactions considérées comme essentielles pour la survie d'un organisme. Il s'agit ici d'importer des voies métaboliques pour la production de toute une famille de petits composés (terpènes, flavonoïdes) pouvant être utilisés dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou bien celle des colorants et autres pigments. Trois points sont à souligner. Premièrement, le cluster se caractérise par une très forte

centralité des travaux de Keasling (11 articles sur 27) en particulier ceux concernant la production d'artémisinine, un antipaludéen bien connu de la pharmacie produit à partir d'extrait d'une plante, l'armoise annuelle. Il est possible de suivre l'évolution des travaux menés par Keasling et son équipe, d'abord au sein du laboratoire d'ingénierie chimique de l'université de Berkeley, puis au sein de l'entreprise Amyris fondée par Jay Keasling dans la foulée (Martin, 2003, NAT BIOTECHNOL, Ro, 2006, NATURE). Deuxièmement, la focale sur le métabolisme secondaire implique une importation de voies métaboliques issue du règne végétal qui concentrent bon nombre de métabolites d'intérêt (taxol notamment (Ajikumar, 2010, SCIENCE) ce qui explique le lien entre ce cluster et le cluster séminal. Les deux ensembles de travaux sont en effet réunis par deux travaux génériques concernant l'utilisation d'un milieu de culture de laboratoire pour les cellules végétales (Murashige, 1962, PHYSIOL PLANTARUM) et l'une des applications les plus connues et controversées en matière de plante génétiquement modifiée à savoir les travaux sur le riz doré (Ye, 2000, SCIENCE). Troisièmement, les articles sont tous concernés par le développement de techniques standards d'association de séquences nucléiques et le développement d'éléments régulateurs dans l'expression de la voie. Autrement dit, il s'agit de développer des *outils* pour 1- assembler rapidement de grandes séquences d'ADN qui constituent matériellement la voie métabolique. Il faut ici mentionner les travaux de Church (Wang, 2009, NATURE) et de Stephanopoulos (Alper, 2007, META ENG), 2- faire en sorte que les gènes codants pour les enzymes de la voie soient contrôlés. Pour ce dernier point, l'attention se porte alors sur tout ce qui entoure et peut influencer les séquences codantes de la voie métabolique (construction de bibliothèques de promoteurs (Pflefer, 2006, NAT BIOTECHNOL), ARN interférents (Na, 2013, NAT BIOTECHNOL), protéines d'échafaudage (Dueber, 2009, NAT BIOTECHNOL). L'ingénierie ne porte ici pas tant sur l'analyse de flux, comme ce fut le cas précédemment, mais sur le développement d'un ensemble d'outils de modifications de la séquence d'ADN. Nous verrons dans la dernière partie de notre travail que cette composante est due aux interactions entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique⁵⁵⁸ qui s'incarne de la manière la plus frappante en Jay Keasling. Le travail d'analyse des flux n'est cependant pas sans lien avec le

⁵⁵⁸ Notons la présence dans ce cluster des travaux de Christopher Voigt (Salis, 2009) et de George Church (Wang, 2009).

développement d'outils de construction et de contrôle de longues séquences d'acides nucléiques comme le montre le pont entre ce cluster et le cluster modélisation réalisé par Stephanopoulos (Alper, 2005, METAB ENG; Alper, 2005, NAT BIOTECHNOL).

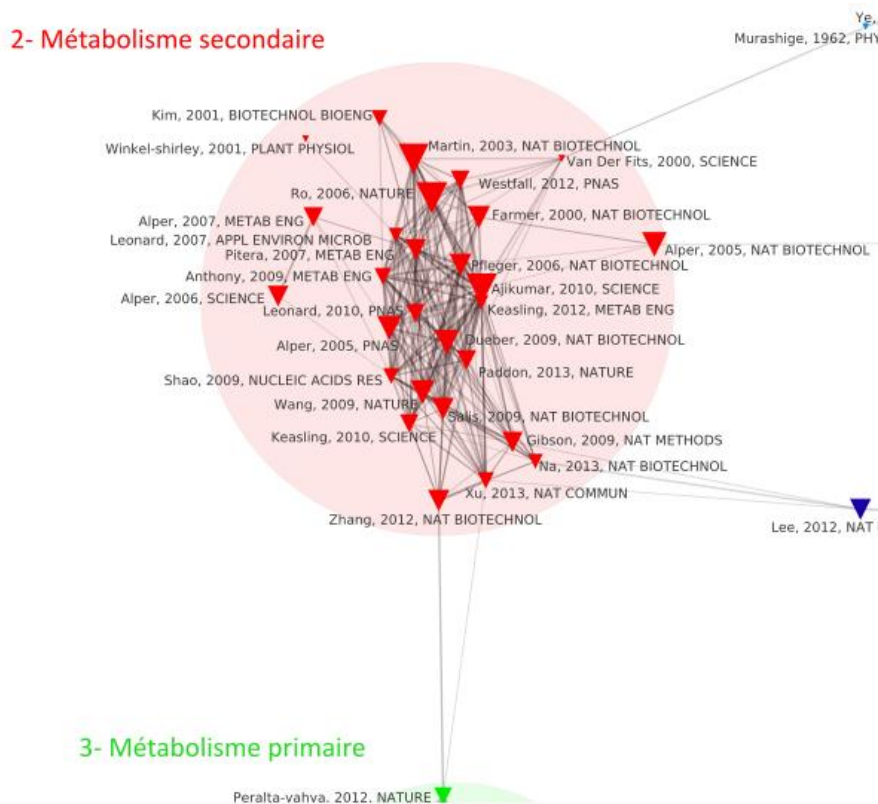


Figure 30 : Fragment du réseau de co-citation centré sur le cluster « Métabolisme secondaire »

Cluster « Métabolisme primaire » : Modifier et contrôler des voies du métabolisme primaire : la production d'alcool pour les biofuels

Le troisième cluster présente des homologues avec le cluster précédent dans le sens où il concerne la modification et le contrôle de voies métaboliques du métabolisme primaire, qui désignent l'ensemble des réactions essentielles à la survie de l'organisme. Si le cluster précédent se concentrait sur l'importation de voies métaboliques pour la production de molécules dédiées à la chimie fine, les travaux rassemblés ici concernent la production de biofuel. Là encore, la généralité du terme biofuel-que l'on retrouve dans les promesses de ces articles- masque une diversité restreinte des molécules cibles et voies utilisées puisqu'il s'agit principalement de

produire de l'éthanol et du butanol (Steen, 2008, Atsumi, 2008, METAB ENG ; 2009, NAT BIOTECHN ; Shen, 2008, MICROB CELL FACT; Inui, 2008, APPL MICROBIOL ACT) notamment en important la voie métabolique du butanol présente à l'état naturel chez le microorganisme *Clostridium acetobutylicum*. On assiste à un changement de stratégie notable relativement au chapitre précédent puisqu'il ne s'agit plus de modifier le métabolisme de l'organisme (*Clostridium*) en ajoutant ou enlevant un gène mais d'importer l'ensemble des gènes codants pour les enzymes de la voie dans un autre microorganisme plus facile à manipuler et à étudier comme le montre l'extrait de l'article ci-dessous (Liao, 2008) :

« Cependant, la physiologie complexe de Clostridium et la difficulté pour la manipulation génétique présentent des défis pour une amélioration supplémentaire dans cet organisme. Il est donc intéressant de transférer la voie de production de butanol de Clostridium à un organisme facilement manipulé, tel que Escherichia coli. Le succès initial de cette tâche a été récemment démontré (Atsumi et al., 2007). »

Atsumi, S., Hanai, T., & Liao, J. C. (2008). Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels. Nature, 451(7174), 86-89.

Ces travaux doivent être mis en lien avec la fièvre des biofuels du début des années 2000 qui entraîne une multiplication de programmes scientifiques pour la mise au point de procédés de production d'alternative à l'utilisation du pétrole. En 2007, le DOE débourse 135 millions de dollars sur 5 ans pour fonder le *Joint BioEnergy Institute* (JBEI), autour de l'objectif d'accélérer le développement des biocarburants renouvelables. Basé à Emeryville, au sein d'un bâtiment hébergeant également des centres de recherches de grandes compagnies pétrolières, le centre est dirigé par Jay Keasling qui se saisit de l'opportunité pour construire des voies métaboliques orientées vers la production de molécules énergétiques. La même année, le géant *British Petroleum* investit 500 millions de dollars auprès de l'université de Berkeley autour de l'utilisation des sciences du vivant pour le secteur énergétique. Un immense bâtiment, *Energy Biosciences Institute* (EBI), est construit à quelques centaines de mètres du campus de Berkeley pour y accueillir les infrastructures de nombreux scientifiques dont les ingénieurs métaboliques de Berkeley. Le rôle central des ingénieurs métaboliques dans des partenariats d'ampleur associant universités prestigieuses et industries pétrochimiques pour la production de biofuels ne se

restreint pas aux Etats-Unis⁵⁵⁹. Au MIT, rappelons que Stephanopoulos est l'un des quatre lauréats du *MIT-DuPont Alliance* visant à mettre l'ingénierie métabolique au service de la production de produits chimiques intermédiaires biosourcés⁵⁶⁰. En 2006, le célèbre institut lance le *MIT Energy Institute*, un centre de recherche et de formation spécifiquement consacré aux questions énergétiques rassemblant des chercheurs de tous départements dont Stephanopoulos et Prather⁵⁶¹.

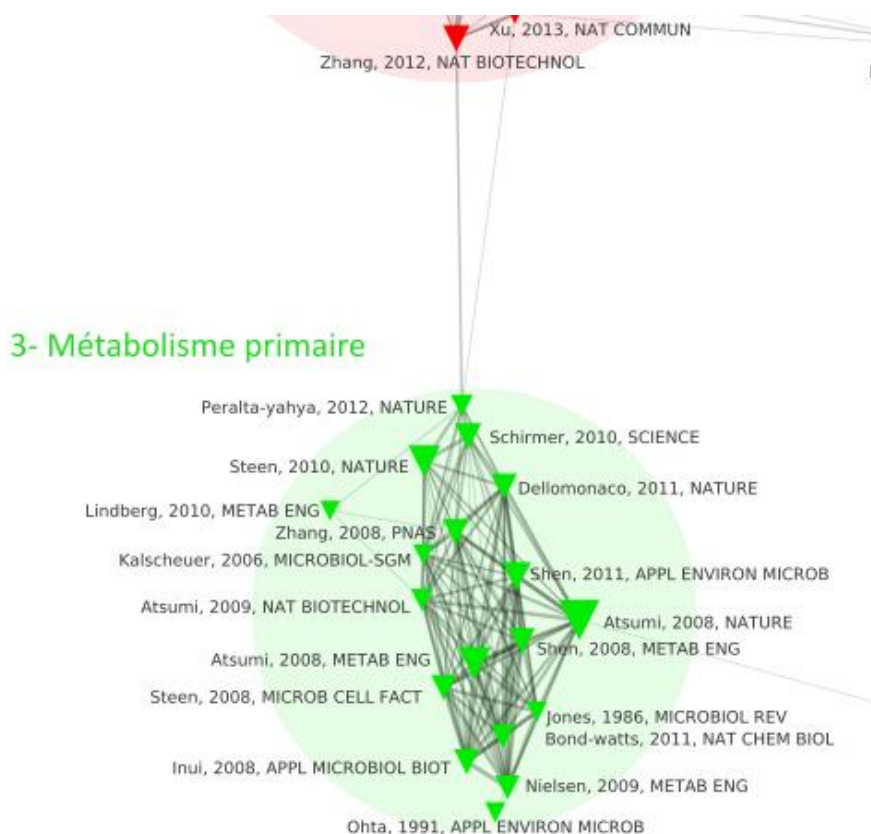


Figure 31: Fragment du réseau de co-citation centré sur le cluster « Métabolisme primaire »

⁵⁵⁹ <http://www2.lbl.gov/Science-Articles/Archive/JBEI-EmeryStationEast.html>

⁵⁶⁰ <http://news.mit.edu/2005/DuPont>

⁵⁶¹ Les services administratifs s'installent au cœur du département d'ingénierie chimique, juste en dessous du laboratoire occupé par l'équipe de Kristala Prather,

Cluster « Modélisation » : Mobiliser les bases de données génomiques pour modéliser les flux à l'échelle du génome

Le quatrième cluster concentre les travaux de modélisation du réseau métabolique s'appuyant sur les bases de données développées dans les années 90-2000 en lien avec les travaux de séquençage des génomes et qui sont ouvertement accessibles en ligne. Pour les ingénieurs métaboliques, l'enjeu est de montrer une « *corrélation directe entre l'information génomique et l'activité métabolique au niveau des flux.* [Notre traduction] » (Forster, 2003, GENOME RES). La figure centrale des travaux de ce cluster est sans nul doute Bernhard Palsson qui est co-auteur de 12 des 26 publications du cluster. Pionnier des méthodes d'analyse de flux (Varma, 1994, APPL ENVIRON MICROB), Palsson quitte l'université du Michigan pour rejoindre l'université de Californie, San Diego, en 1995 depuis laquelle il se spécialise dans l'approche prédictive du métabolisme. Il est particulièrement impliqué dans la construction des premiers modèles des réseaux métaboliques de deux organismes modèles à savoir Escherichia Coli (Edwards, 2000, PNAS) et Saccharomyces cerevisiae (Forster, 2003, GENOME RES) dont les génomes ont été parmi les premiers à être entièrement séquencés. Les premiers modèles sont régulièrement complétés au fil des années en fonction de la littérature et de nouvelles caractérisations fonctionnelles du génome (Feist, 2007, MOL SYST BIOL pour E Coli). La modélisation que Palsson propose a pour objectif de déterminer l'étendue potentielle du métabolisme des organismes *via* la modification génétique. En d'autres termes, Palsson, ainsi que les autres scientifiques du cluster, cherchent à savoir dans quelles mesures il est possible de déplacer les équilibres biochimiques du métabolisme en modifiant⁵⁶² le génome. Pour les ingénieurs métaboliques, la modification du génome ne permet pas de développer n'importe quelle voie métabolique mais elle permet de déterminer l'espace⁵⁶³ potentiel d'un métabolisme

⁵⁶² Les modifications du génome que cherchent à prédire les modèles des ingénieurs métaboliques sont essentiellement de deux types : 1- la suppression de séquences codantes « parasites » du fonctionnement de la voie métabolique conduisant au procédé d'intérêt (Knock-Out), 2- l'ajout de séquences codantes régulatrices particulières.

⁵⁶³ Le terme d'espace renvoie directement à la notion mathématique d'espace vectoriel.

borné par un certain nombre de contraintes physiques, chimiques ou bien biologiques (évolution notamment, (Ibarra, 2002, NATURE)). Aussi, la modélisation n'est pas seulement utilisée pour faciliter l'importation de voies métaboliques existantes dans d'autres microorganismes mais également pour concevoir *in silico* de nouvelles voies métaboliques en combinant des séquences disponibles dans les bases de données⁵⁶⁴. Du point de vue des pratiques scientifiques, les articles du cluster montrent qu'il s'agit en premier lieu d'associer manuellement les méthodes d'analyse de flux (FBA) et les très nombreuses données de séquences disponibles (Figure 33)⁵⁶⁵.

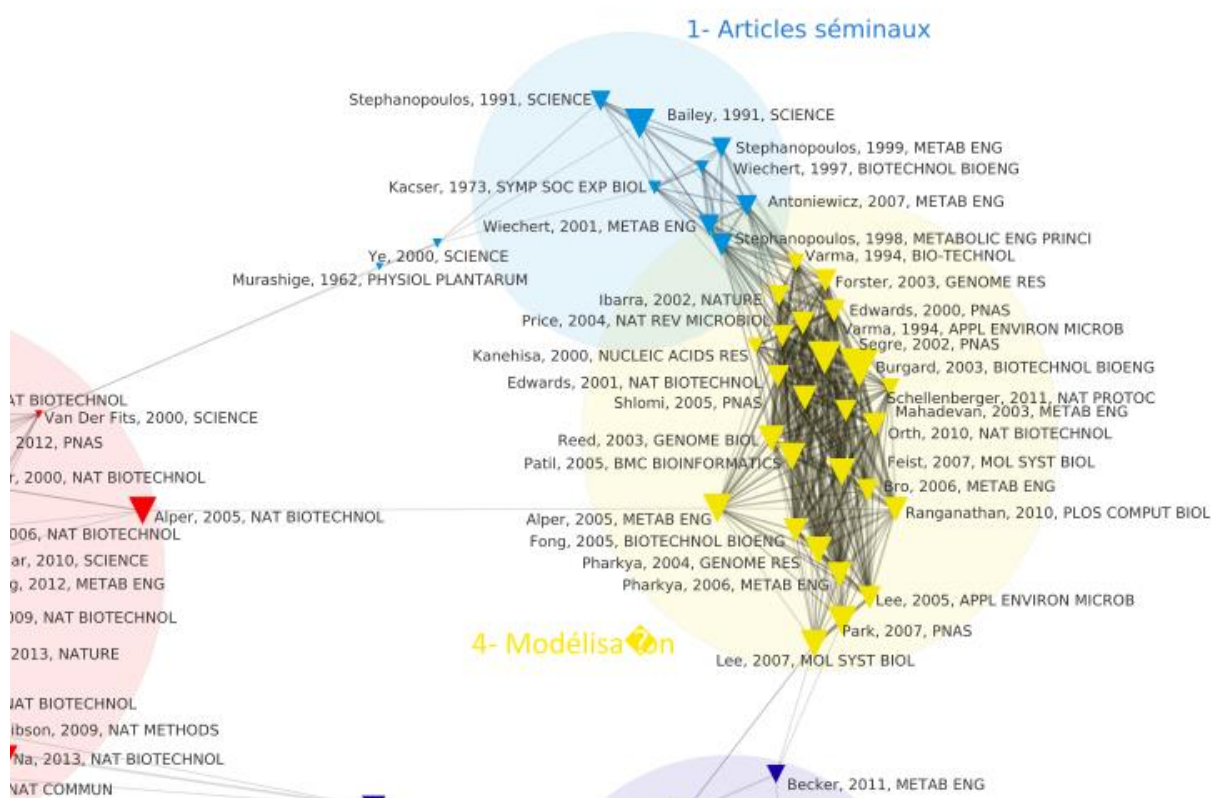


Figure 32: Fragment du réseau de co-citation centré sur les clusters "modélisation" et "articles séminaux".

Les articles du cluster développent alors une grande variété de « boîtes à outils » pour prédire l'évolution des flux métaboliques suite à la suppression ou l'insertion d'une

⁵⁶⁴ Dans un article publié en 2003 développant les approches de modélisation, Palsson et ses co-auteurs indique notamment l'importance des bases de données suivantes : KEGG Database, ExpASY Biochemical Pathways, ExpASY Enzyme Database, ERGO, Swiss-Pro (Forster, 2003).

⁵⁶⁵ Comme nous le verrons davantage par la suite, il s'agit d'articuler les nouvelles pratiques de la génomique et celles de l'ingénierie métabolique. La reconstruction du métabolisme s'appuie alors sur le travail et les infrastructures de cartographie du projet génome humain.

bioingénierie au MIT (Partie 1, motif 2). Il en est de même pour une partie des auteurs de ce cluster comme Palsson qui crée le groupe de biologie systémique au sein du département de bio-ingénierie de l'université de Californie, San Diego ou Sang Yup Lee qui en 2007 prend la direction du centre de biologie des systèmes et synthétique du KAIST⁵⁶⁷.

La grande attention portée à la modélisation et à l'analyse de flux prolonge les articles séminaux de l'ingénierie métabolique comme le montre les très nombreuses interactions entre les travaux du cluster « articles séminaux » et « modélisation ». Le cluster « modélisation » est relié à celui du métabolisme secondaire par les travaux de Stephanopoulos qui a utilisé la modélisation pour choisir quels gènes « éteindre » dans le cas de la production de lycopène (Alper, 2005, NAT BIOTECHNOL)⁵⁶⁸. Pour le reste, ce sont les travaux de Sang Yup Lee qui font le pont avec le cluster « méthode » autour de travaux similaires à ceux de Stephanopoulos concernant la production de L-Valine (Lee, 2007).

Cluster « Méthodes » : S'appropriier les méthodes expérimentales des biologistes

Le dernier cluster est aussi le plus excentré et le plus hétérogène. On peut grossièrement distinguer deux ensembles de travaux. D'une part, on peut voir que sont rassemblés un certain nombre d'articles de méthodologie très génériques pour les sciences du vivant, justifiant par la même occasion l'appellation donnée au cluster. On y trouve deux *vade-mecum* de techniques de biologie moléculaire (Sambrook, 1989, MOL CLONING LAB MANU; Sambrook, 2001, MOL CLONING LAB MANU), l'article présentant la technique de PCR quantitative (Livak, 2001, METHODS), la référence à des techniques communément utilisées comme la purification de protéines (Laemmli, 1970, NATURE) ou bien la méthode de Bradford

⁵⁶⁷ La dernière partie et notre enquête ethnographique au Gépôle d'Evry montrera plus finement les relations entre ingénierie, biologie des systèmes et biologie synthétique.

⁵⁶⁸ "The identification of genetic targets that are effective in bringing about a desired phenotype change is still an open problem. While random gene knockouts have yielded improved strains in certain cases, it is also important to seek the guidance of cell-wide stoichiometric constraints in identifying promising gene knockout targets. To investigate these issues, we undertook a genome-wide stoichiometric flux balance analysis as an aid in discovering putative genes impacting network properties and cellular phenotype. Specifically, we calculated metabolic fluxes such as to optimize growth and then scanned the genome for single and multiple gene knockouts that yield improved product yield while maintaining acceptable overall growth rate." (Alper, 2005)

pour mesurer la concentration de protéines (Bradford, 1976, ANAL BIOCHEM), une méthode permettant de pouvoir plus facilement « éteindre » les gènes bactériens (Datsenko, 2000, PNAS) et enfin une collection de plusieurs milliers de mutants d'E Coli, la Keio collection (Baba, 2006, MOL SYST BIOL). Toutes ces méthodes ou ressources sont transversales aux sciences du vivant comme en atteste le nombre de citations qu'elles reçoivent⁵⁶⁹. D'autre part, on trouve quelques travaux appartenant directement à l'ingénierie métabolique qui occupent soit une position de relai entre le cluster « modélisation » et le cluster « métabolisme secondaire » (Becker, 2011, METAB ENG) (Yim, 2011, NAT CHEM BIOL) (Lee, 2012, NAT CHEM BIOL), soit une position marginale (Okino, 2008, APPL MICROBIOL BIOT) (Jantama, 2008, BIOTECHNOL BIOENG). Les travaux relais sont menés par deux figures déjà rencontrées à savoir Sang-Yup Lee (Lim, 2011 ; Lee, 2012) et Bernard Palsson (Becker, 2011, MET ENG) autour de travaux visant à éprouver la généricité de leurs outils de modélisation autour de la production de composés plus comme le BDO, ou bien la L-Lysine.

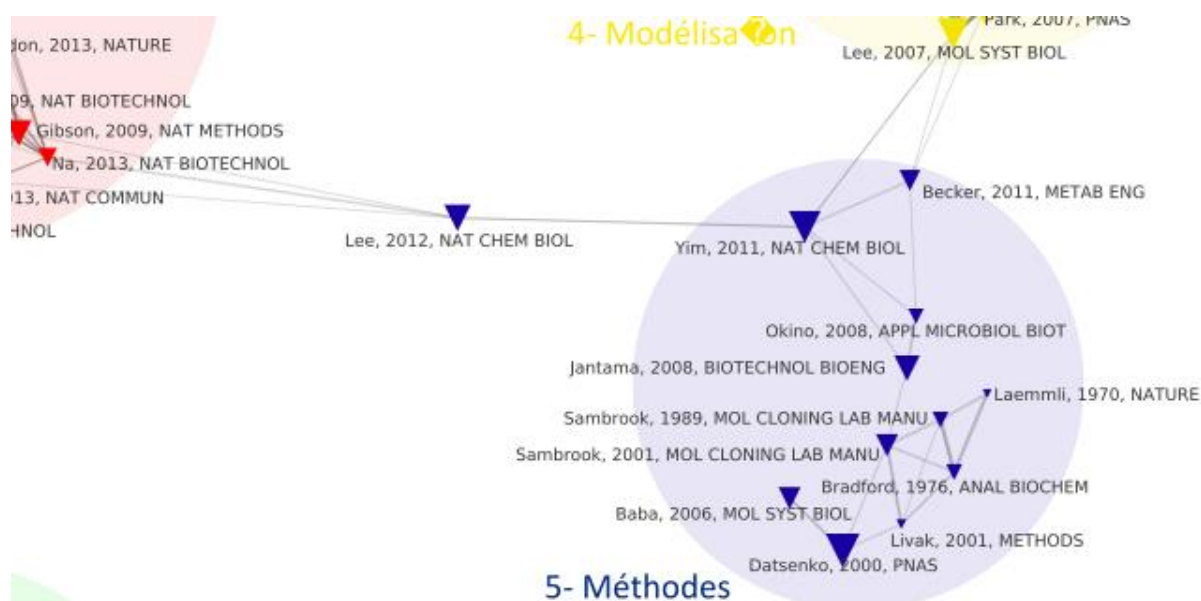


Figure 34: Fragment du réseau de co-citation centré sur le cluster "Méthodes".

La place de ce cluster est particulièrement intéressante pour illustrer le rapport entretenu par les ingénieurs métaboliques avec les pratiques de biologie moléculaire dans l'élaboration de leur savoir. Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre

⁵⁶⁹ Nous joignons le nombre d'articles au nombre de citations : Sambrook, 1989 (174 743); Livak, 2001 (77 431); Laemmli, 1970 (256 530); Bradford, 1976 (231 143); Datsenko, 2000 (10 545) ; Baba, 2006 (4 635). Consulté le 26 février 2018.

précédent, l'appropriation de la biologie moléculaire est conçue comme non problématique.

En résumé, le réseau de co-citation des articles les plus cités du domaine nous permet de montrer que les savoirs et pratiques de l'ingénierie métabolique sont fortement structurés autour de la construction et la stabilisation de voies métaboliques qui est l'objet épistémique central de la communauté. Ni strictement naturelles ou artificielles, les voies métaboliques sont des chimères qu'il s'agit de construire et de contrôler à l'échelle moléculaire.

2) Une communauté très structurée autour d'un groupe cœur

La description un brin aérienne du panorama du réseau de co-citations proposées ci-dessus a malgré tout permis d'identifier quelques figures scientifiques récurrentes que nous avons déjà rencontrées auparavant (Stephanopoulos, Keasling, Nielsen, Sang Yup Lee etc.). Il est notoire dans les études sur les sciences, d'insister sur le rôle d'un nombre restreint de scientifiques pour rendre compte de la stabilité épistémique et institutionnelle d'un domaine scientifique (Mullins, 1972) (Collins, 1981) (Solla Price, 1966). Comme nous l'avons indiqué en introduction, nous nous fondons sur ces travaux pour supposer l'existence d'un tel groupe cœur au sein de la communauté de l'ingénierie métabolique. L'originalité de notre approche repose sur la définition sociologique que nous donnons à ce groupe cœur ainsi que sur la manière dont nous proposons de mobiliser la scientométrie pour l'identifier. Dans un premier temps, nous proposons d'identifier le groupe cœur à partir d'un premier ensemble d'indicateurs quantitatifs et, dans un second temps, d'étudier les interactions de ce groupe cœur avec l'industrie.

a Un groupe cœur qui témoigne de la grande structuration de la communauté

Comment identifier le groupe cœur ? Trois indicateurs ont été développés en considérant que l'association de ceux-ci est une bonne approximation du capital scientifique : (1) la centralité des auteurs (un indicateur commun utilisé dans le réseau analyse pour mesurer dans quelle mesure un nœud est susceptible d'être un point de passage pour d'autres nœuds dans un réseau); (2) l'impact cumulatif de leurs publications dans le corpus; et (3) leur productivité (nombre d'articles dans le

corpus). La population des auteurs a ainsi été discriminée selon ces trois indicateurs et hiérarchisée selon le produit de la centralité et de l'impact (Figure 35). Il serait aberrant de vouloir déterminer à tout prix un seuil limite au-delà duquel les auteurs n'appartiendraient pas au groupe cœur, là où nous voulons démontrer en quoi la population est extrêmement stratifiée. Ainsi, sur les 14 500 auteurs environ, plus de 14 000 ont un score 1000 fois inférieur au premier auteur. Pour des raisons pratiques, nous avons sélectionné uniquement les trente premiers auteurs à partir desquels nous entendons désormais mener nos analyses. La composition du groupe cœur, du point de vue des nationalités, est à l'image de la répartition générale des publications du corpus avec 8 américains, 3 chinois, 3 coréens, 3 britanniques, 3 danois, 3 hollandais, 3 allemands, 3 suédois, 3 grecs. Sans surprise, les individus du groupe cœur ont principalement été formés à l'ingénierie chimique (12) mais il faut également relever la présence de plusieurs scientifiques issus de domaines de biologie appliquée (microbiologie, sciences de l'alimentation, agronomie, physiologie des plantes).

b Un groupe-cœur entre l'académie et l'industrie

Présentation des indicateurs

Le groupe cœur n'est pas uniquement actif dans la stabilisation des savoirs. Les travaux en sociologie des sciences ont montré que la stabilisation d'un domaine repose sur un ensemble de dispositifs institutionnels qui favorisent la communication entre les membres de la communauté et le partage de méthodes, d'instruments ou encore d'un agenda de recherche commun. Ces programmes institutionnels comprennent : des écoles d'été, des conférences dédiées, des centres de recherche spécialisés, des revues académiques. De même, la généalogie de l'ingénierie chimique que nous avons proposée n'a eu de cesse d'insister sur le lien constitutif liant académie et industrie. A partir de ces deux apports de la littérature et du paragraphe précédent, nous faisons l'hypothèse que les membres du groupe cœur sont particulièrement actifs dans la construction de l'environnement socio-économique du domaine (Raimbault, Joly, Cointet ; 2016). Une prosopographie de l'ensemble des membres du groupe cœur a ainsi été réalisée à partir des *curriculum vitae* et analysée selon deux indicateurs qualitatifs (ANNEXE II) :

- (1) leur contribution aux institutions scientifiques de l'ingénierie métabolique. Notre définition est ici volontairement restrictive puisque nous ne prenons en

compte que les participations à l'organisation de conférence internationale (*Metabolic engineering, Plant Metabolic Engineering*) ou la présence dans le comité éditorial de la principale revue du domaine ;

- (2) leur engagement vis-à-vis du secteur privé dans un espace où science, industrie et marché sont liés. Le simple dépôt de propriété intellectuelle nous dit peu de choses sur les modalités d'engagement du chercheur vis-à-vis de l'académie et de l'industrie. Ce qui a amené le sociologue Maurice Cassier à insister sur la variété des engagements des chercheurs et sur les pratiques et les institutions auxquelles sont rattachées ces engagements⁵⁷⁰. Au dépôt de brevets, nous indiquons également la participation des membres du groupe à la création d'entreprises (qui utilisent les nouvelles connaissances produites et les transforment en nouveaux produits et processus), la collaboration avec des industriels (séjours dans des laboratoires industriels ou mises en place de programmes collaboratifs) et le conseil auprès d'entreprises (participation à un conseil d'administration scientifique (SAB)).

Les ingénieurs chimistes au cœur des institutions du domaine

Concernant l'implication des membres du groupe dans les institutions spécifiques du domaine, nous avons distingué trois groupes. Le premier groupe (vert) est composé de 17 individus particulièrement actifs dans l'organisation du cycle de conférence biennuel « Métabolique Engineering » ou bien dans le comité éditorial de la revue éponyme. La grande majorité d'entre eux a été formée à l'ingénieur chimique et est membre de l'International *Metabolic Engineering Society* (IMES), l'une des nombreuses ramifications d'associations professionnelles chapeautées par l'AiChE. On retrouve la plupart des principaux fondateurs des institutions du domaine (Stephanopoulos, Nielsen, Sang-Yup Lee, Keasling, Palsson) qui occupent les

⁵⁷⁰ Cassier (2002) s'appuie sur trois cas s'étendant volontairement sur la longue durée pour rendre compte de la diversité de ces engagements : le cas de Pasteur, le cas des chercheurs de l'INSA de Toulouse et de Compiègne et le cas des chercheurs en biotechnologies à partir des années 1990. L'enseignement de ces trois cas est triple : 1- l'engagement industriel ou commercial des chercheurs est ancien ; 2- la frontière entre bien public et bien privé ne doit pas être saisie comme un ensemble de règles et de normes mais comme un partage constamment « redéfini dans des actions de recherche situées relativement à des objets concrets » ; 3- les justifications d'engagement et de désengagement du chercheur dans un espace reliant science technologie et marché sont variées sans que cela ne conduisent à statuer sur l'existence d'une dissolution des frontières entre public et privé. Ce travail propose une interprétation qui diffère à la fois des travaux de Gibbons et al sur l'émergence d'une mode 2 de production de savoirs (maintien d'une différenciation, hybridité ancrée dans l'histoire) et de ceux des « chercheurs-stars » de Zucker et Darby en tant que les positions des chercheurs doivent être réintégréées au sein d'un contexte institutionnel.

premières places de notre tableau⁵⁷¹. Le second groupe (orange) ne rassemble que 4 scientifiques dont l'engagement envers l'ingénierie métabolique est spécifiquement associé au métabolisme des plantes. Ces botanistes ou spécialistes de la physiologie des végétaux- positionnés assez bas dans le classement du groupe- se montrent plus actifs dans un cycle de conférences bisannuelles dédiées à l'ingénierie métabolique pour les plantes : *la Plant Metabolic Engineering Conference*. Née en 2005, cette dernière ne dépend pas de l'IMES mais de l'association *Gordon Research Conference* (GRC) qui organise des conférences scientifiques depuis des décennies. Enfin le dernier groupe (noir) est composé de neuf individus assez peu concernés par les institutions de l'ingénierie métabolique. S'il leur arrive parfois de participer à la conférence internationale *Metabolic Engineering*, leur engagement est limité à la présentation d'un poster ou à une intervention. Positionnés pour la plupart en seconde moitié du tableau, ces scientifiques ont pour la plupart suivi une formation de microbiologie, de biologie appliquée ou bien encore de sciences de la nutrition, des domaines pour lesquels ils continuent de s'impliquer.

⁵⁷¹ Notons bien que ce résultat n'est pas tautologique : on aurait très bien pu imaginer que les fondateurs de la revue, du terme ne soient finalement pas les auteurs les plus centraux ou influents.

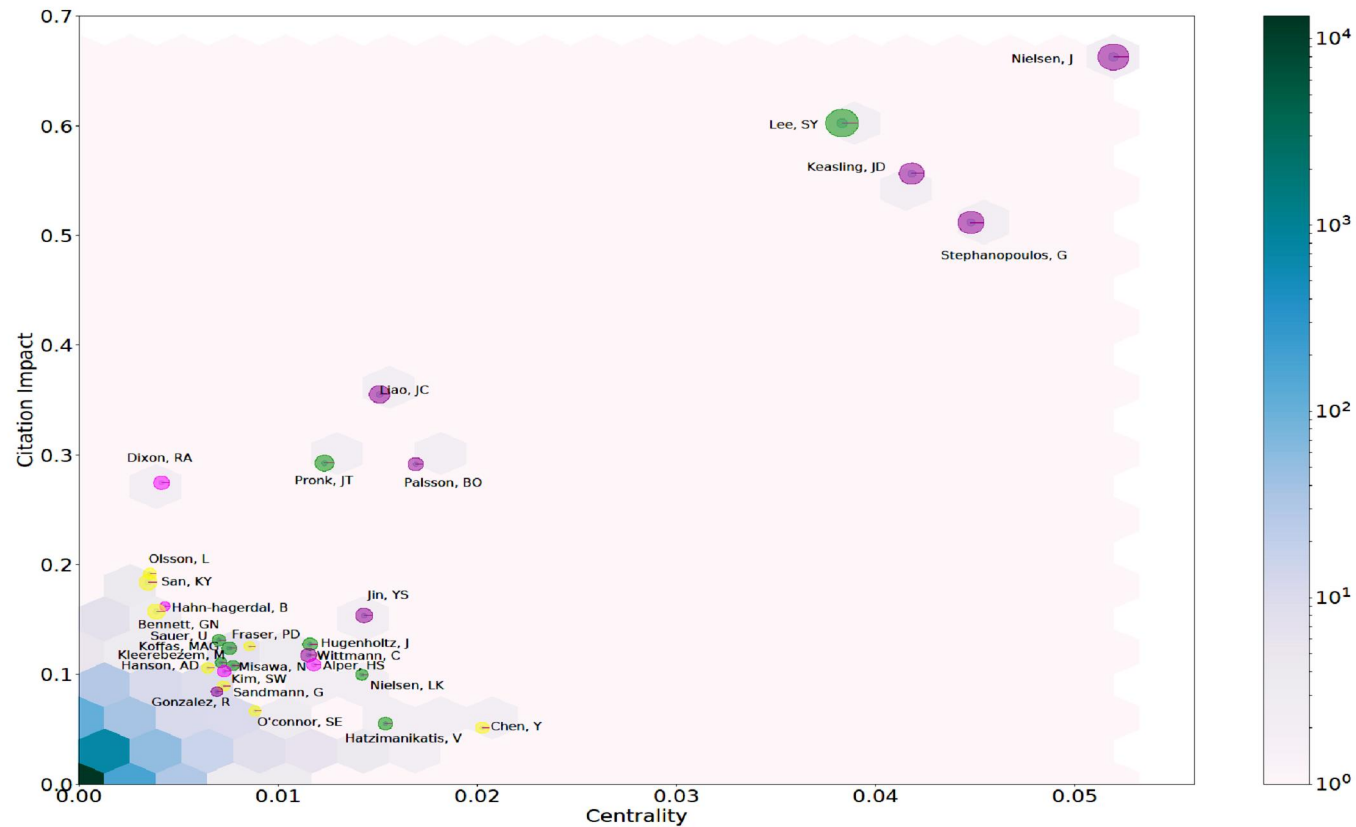


Figure 35: Diagramme positionnant les auteurs du corpus en fonction de la centralité et de l'impact des citations. Les noms et positions des membres du groupe cœur ont été ajoutés manuellement. La couleur des hexagones traduit la concentration des auteurs positionnés dans l'espace correspondant. On peut alors constater en quoi les membres de ce groupe se distinguent de la grande majorité des auteurs du corpus qui sont concentrés en bas à gauche du diagramme. Les couleurs renvoient aux différentes formes d'engagement envers l'industrie développées dans le corps du texte du paragraphe suivant. :

Un engagement envers l'industrie différencié

Le second indicateur conforte notre hypothèse selon laquelle l'ingénierie métabolique se constitue en tant que domaine scientifique à la frontière entre l'industrie et l'académie. L'engagement très fort de la plupart des membres du groupe cœur avec le monde industriel témoigne du fait que les ressources de l'industrie sont primordiales pour occuper une position centrale dans le domaine. Quasiment tous les membres du groupe (27 sur 30) ont été amenés à déposer des brevets au cours de leur carrière et cela dans des proportions particulièrement importantes (18 ont déposé plus de 10 brevets). S'il faut à nouveau rappeler, contre la proposition de Gibbons et al, que le caractère hybride des chercheurs entre l'académie et l'industrie est « *au moins aussi vieux que Pasteur* » (Cassier, 2002), la proportion est particulièrement élevée, et cela même pour un domaine affilié aux biotechnologies (Sauer mann & Stephan P, 2012). Quatre sous-groupes ont plus spécifiquement été distingués. Premièrement, un sous-groupe de huit scientifiques « académiques marginaux » a été isolé du fait d'un engagement plus restreint envers le secteur privé. Le nombre de brevets déposés est limité (moins de 10), la participation à des SAB est quasi nulle, leur carrière a été intégralement réalisée dans le domaine académique sans qu'il n'ait cherché à valoriser leurs travaux via la création d'entreprise. Le point d'intérêt ici est que les membres de ce sous-groupe occupent une position périphérique au groupe-cœur en étant très peu impliqués dans les institutions du domaine. Deuxièmement, nous avons rassemblé les quatre scientifiques dont la propriété intellectuelle déposée est relativement importante (plus de 10 brevets sans que cela ne se traduise par la création d'entreprise ou des collaborations étroites avec certaines compagnies. Les demandeurs des brevets déposés sont les institutions de recherches dans lesquelles ils officient ou officiaient (Seon-Won Kim a été formé auprès de Jay Keasling à l'université de Berkeley) possédant des services dédiés à la valorisation de la recherche. A l'exception d'Hal Alper dont le jeune âge peut peut-être expliquer l'absence de création d'entreprise, les membres de ce groupe ne sont pas impliqués dans les institutions du domaine. Le troisième groupe est composé de scientifiques « industriels non-états-uniens » majoritairement européens et asiatiques (aucun américain) dont l'engagement envers les grandes industries est fort malgré un nombre de dépôts très variable. Une partie de ces membres a travaillé un temps pour des

grandes compagnies, de la chimie (DuPont ou Cargill) pour les ingénieurs chimistes de formation ou bien de l'Agro-Alimentaire (Coca Cola, ou Kirin) pour les microbiologistes. Cet engagement s'effectue le plus souvent depuis des institutions hybrides dont l'objectif est la mise en collaboration d'équipes universitaires et industrielles (NIZO *Food Research*, *Centre of Genomics of Industrial Fermentation*) pour le développement de nouveaux procédés industriels. Sang Yup-Lee occupe une place particulière de par le nombre astronomique de brevets déposés (plus de 600) et un engagement très fort pour le domaine qui, s'il conserve un ancrage économique, s'exprime dans les arènes des institutions globales. Il occupe ainsi la présidence du conseil "global future" pour les biotechnologies du forum mondial économique et il est le fondateur du conseil mondial pour les biotechnologies industrielles depuis 2010. Enfin, le quatrième et dernier sous-groupe identifié réunit neuf scientifiques très impliqués dans les institutions du domaine (à l'exception de Zhang et Jin). Nous les avons qualifiés d'**entrepreneurs/institutionnels**⁵⁷². Ce sous-groupe réunit les chercheurs les plus structurants compte-tenu de leur position sur le graphe de la Figure 35. La majorité a été formée à l'ingénierie chimique et est membre de l'IMES au travers de laquelle ils participent à l'organisation des conférences « *Metabolic Engineering* ». Ce groupe a été isolé car il rassemble des scientifiques qui doublent des interactions souvent très fortes avec de grandes compagnies avec une activité entrepreneuriale. Datant principalement du début des années 2000, cette activité entrepreneuriale renforce le point du chapitre précédent à savoir que la molécularisation du métabolisme s'accompagne de la constitution d'une forme d'engagement du chercheur vis-à-vis du secteur privé entre l'ingénieur chimiste et le chercheur-entrepreneur. Cette position intermédiaire est articulée par le brevet qui stabilise à la fois le processus d'individualisation des scientifiques et la molécularisation du métabolisme⁵⁷³. En premier lieu, le rapport à la production reste central. Toutes les entreprises créées développent de nouveaux procédés pour la synthèse de petites molécules chimiques de spécialités (Biopetrolia ou Genomatica et le BDO, Amyris et les arômes), énergétiques (LS9) ou dans une moindre mesure

⁵⁷² Si ce terme peut être pris au sens des néo-institutionnalistes puisque ce groupe « crée ou transpose des pratiques, des croyances ou des modèles, et font en sorte que les autres agents adhèrent à ces pratiques et les acceptent comme des normes » (Bernard, 2006), nous ne revendiquons par l'orthodoxie du terme.

⁵⁷³ Nous reviendrons plus longuement sur ce point dans la conclusion de cette partie.

thérapeutiques (Amyris et l'artémisinine) à partir de microorganismes modifiés génétiquement. L'appropriation de l'innovation par le brevet permet bel et bien d'enrôler les investisseurs et de pouvoir mobiliser le capital nécessaire à la création de l'entreprise. Il faut également ajouter que le brevet est un instrument assurant également l'enrôlement des acteurs de la production à partir du moment où il conduit à une licence d'exploitation. Cette information est d'ailleurs très souvent mise en valeur sur les CV des scientifiques comme le montre l'extrait du CV de Stephanopoulos :

4. G. Stephanopoulos, M. Applegate, R. Singhvi, S. Park and M.F. Stephanopoulos, "Cell Culturing Apparatus and Method Employing a Macroporous Support," U.S. Patent No. 5,510,262 (1996).
5. R. Singhvi, A. Kumar, D. Ingber, G. Whitesides, D.I.C. Wang and G. Stephanopoulos, "Method of Formation of Microstamped Patterns of Plates for Adhesion of Cells and Other Biological Materials, Devices and Uses Therefor," U.S. Patent No. 5,776,748 (1998). (**Licensed**)

Figure 36: Extrait du CV de Gregory Stephanopoulos

Deuxièmement, la création d'entreprise prolonge les travaux académiques des chercheurs et renforce la crédibilité de travaux académiques qui sont produits-orientés. De manière très triviale, les start-ups sont des lieux où échangent les scientifiques les plus centraux du domaine. Pour ne prendre que deux exemples, les conseils scientifiques de Genomatica (créée par Palsson) et Amyris (créée par Jay Keasling) ont été des sites où se sont rencontrés les principaux chercheurs du domaine pour produire des savoirs. Loin de considérer qu'un investissement dans le secteur privé pourrait souiller la production intellectuelle d'un ingénieur métabolique, la capacité à développer un procès industriel est un gage de crédibilité majeur qui témoigne de la robustesse d'une voie métabolique. Inventer une nouvelle voie métabolique ne passe pas uniquement par l'appropriation des techniques de biologie moléculaire mais également par l'appropriation de la voie elle-même *via* le dépôt de brevet. Le brevet entre alors dans une stratégie académique de recherche de monopole sur une voie métabolique.

Il est temps de conclure cette analyse scientométrique de la figure de l'ingénieur métabolique en relevant deux points. Premièrement, si les formes d'engagement du groupe cœur envers les institutions du domaine et l'industrie sont diverses, on peut noter qu'un engagement fort assure une plus grande crédibilité et centralité. La figure de l'ingénieur chimiste est ici réinvestie par les ingénieurs métaboliques avec une différence notable cependant. Au-delà de partenariats avec de grandes industries

chimiques ou agroalimentaires, les scientifiques les plus structurants se distinguent par la création de leur propre entreprise au cours des années 2000. Deuxièmement, l'importance de l'engagement dans l'industrie au sein du groupe cœur invite à donner un peu de souplesse interprétative quant à l'identification de ce dernier. La méthode utilisée est particulièrement efficace pour identifier les individus les plus structurants dans le monde académique. Néanmoins, elle valorise de fait les parcours académiques et invisibilise ou désavantage les profils hybrides que nous avons déjà pu mentionner comme Barry Buckland (chercheur industriel pour Merck), Philippe Soucaille (Genencor puis INSA de Toulouse) ou encore Kristala Prather (Merck puis MIT) alors qu'ils occupent des places centrales dans les institutions de la discipline⁵⁷⁴.

⁵⁷⁴ Les trois individus que nous venons de mentionner ont tous trois été organisateurs d'une ou plusieurs conférences internationales « Metabolic Engineering » et Prather et Soucaille sont tous deux membres du comité éditorial de la revue Metabolic Engineering.

- ***

Nous venons de montrer que l'ingénierie métabolique se stabilise progressivement comme un nouveau domaine scientifique particulièrement structuré. D'un point de vue épistémique, on constate une différenciation thématique qui s'appuie sur les savoirs et instruments du génome pour autonomiser l'objet épistémique qu'est la voie métabolique. L'ambition n'est plus de modifier ou compléter une voie métabolique existante dans un micro-organisme mais d'associer des enzymes dont les séquences d'ADN sont désormais disponibles dans des bases de données publiques pour construire de nouvelles voies métaboliques. L'ingénierie ne concerne dès lors plus uniquement l'analyse de flux mais également la mise au point d'outils moléculaires (bibliothèque de promoteur, protéines-échafaud) pour la construction de nouveaux bio-objets.

D'un point de vue social, la communauté est également très structurée par un nombre restreint d'individus qui : publient des articles à impact élevé, sont très centraux au sein du réseau de publications et qui sont généralement particulièrement engagés aux côtés de l'industrie. Au sein de ce groupe, on distingue à nouveau plusieurs sous-groupes que nous avons différenciés selon leur degré d'engagement vis-à-vis du secteur privé et des institutions scientifiques du domaine. Nous avons finalement dégagé un groupe-cœur très impliqué dans l'animation de la communauté *et* très engagé envers le secteur privé médié *via* l'entrepreneuriat. Enfin, nous avons montré comment ce travail de stabilisation de la communauté avait bénéficié d'un contexte favorable alliant la réorientation des ressources post projet génome humain et le développement d'importantes politiques scientifiques en faveur du développement des biofuels.

Ces conclusions reposent sur les résultats d'une analyse scientométrique nous permettant de visualiser les réseaux depuis une perspective aérienne. Que l'on nous pardonne ici l'usage de la métaphore spatiale- qui est par ailleurs couramment utilisée dans les *sciences studies*⁵⁷⁵- mais elle possède la vertu de montrer les forces et faiblesses d'une telle approche. Les cartes de co-citations allient à la fois une vision générale du domaine tout en insistant sur la grande hétérogénéité des sous-domaines.

⁵⁷⁵ Nous renvoyons ici aux fameuses expressions de « cartographie de controverses », « boundary-work » (Giryn, 1983), ainsi qu'à la conclusion de l'ouvrage des historiens Simon Schaffer et Steven Shapin, « La pompe à air et le Leviathan » (1985).

Il faut cependant tordre le coup à toute ambition d'adoption d'une vue surplombante. Comme toute inscription, ces cartes sont des artefacts et nous avons, pour les produire, dû limiter les innombrables dimensions du réseau à seulement deux⁵⁷⁶. Si l'on « voit » le domaine, on le « voit » de très loin et l'on sait peu de choses de ce que recouvrent les publications, les associations dans l'épaisseur de leurs pratiques, les organisations et les trajectoires des acteurs. En particulier, on peut se poser la question de l'articulation entre la stabilisation de nouveaux bio-objets (les voies métaboliques) et la figure d'un scientifique très concerné par la production et l'entreprenariat. De plus, l'espace auquel nous avons accès est purement académique alors que nous avons pu voir que le travail de stabilisation du domaine s'opérait à la frontière entre académie et industrie. Pour ces raisons, nous poursuivons notre chapitre sur la stabilisation de l'ingénierie métabolique en ouvrant la trajectoire deux molécules produits par des voies métaboliques : la méthionine et l'acide glucarique.

B. L'ingénierie métabolique à Toulouse depuis 2003: Une affaire de méthionine

Plongeons à nouveau sur le campus de l'INSA de Toulouse où notre compagnonnage n'est que peu enrichi. Nous suivons toujours les dirigeants du LISBP mais surtout les scientifiques Philippe Soucaille et Jean-Marie François qui sont désormais des scientifiques établis et centraux pour le laboratoire. Comme nous allons le voir très bientôt, la trajectoire de ces deux scientifiques-et donc celle du développement de l'ingénierie métabolique- est indissociable des recherches liées au développement d'un nouveau procédé de production de la méthionine par voie biologique. Aussi, après une rapide présentation de l'évolution du laboratoire hébergeant les deux équipes, nous nous attacherons à analyser les pratiques de deux initiatives menées en parallèle dans lesquelles Jean-Marie François et Philippe Soucaille sont impliqués et qui visent toutes deux à produire de la méthionine à partir de micro-organisme modifié par ingénierie métabolique : le projet méthionine porté par la jeune entreprise

⁵⁷⁶ « Ce ne sont pas des cartes au sens où elles auraient latitude et longitude. Ce sont des analyses de réseau, dans lesquelles il y a autant de dimensions qu'il y a de points. Les analyses bibliométriques de citations ou de corédactions d'articles ont aujourd'hui, il faut bien le reconnaître, bien du mal à être représentées simplement. Cela ressemble à des plats de spaghettis ! On est encore très loin d'avoir une visualisation satisfaisante, c'est clairement notre goulet d'étranglement ». Ce goulet d'étranglement se desserre cependant grâce au travail de développement de méthodologie d'analyse de réseaux pour les sciences sociales par Jean-Philippe Cointet.

Metabolic Explorer et le projet Synthacs encadré par le grand industriel spécialisé dans l'alimentation animale, Adisséo.

Cette partie se fonde sur un séjour ethnographique de 6 semaines au sein de l'INSA de Toulouse au cours duquel nous avons eu l'occasion de suivre plus particulièrement le quotidien de l'équipe du projet Synthacs encadré par Jean-Marie François ainsi que les membres de l'équipe de Philippe Soucaille. Une série d'entretiens auprès des responsables des projets industriels a également été menée.

1) Du Laboratoire de Génie Biochimique au Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP)

Au sud-est de Toulouse le canal du midi étire la ville rose dans ce qui est l'un des pôles universitaires et technologiques les plus importants de France. Entre la Faculté de Pharmacie, l'Université Paul Sabatier et l'Ecole Nationale d'Aviation Civile se dressent les préfabriqués grisâtres de l'Institut Nationale de Sciences Appliquées (INSA). L'un des panneaux indiquant l'entrée du campus signale également la direction du Centre Régional d'Innovation et de Transfert de Technologie Bio-Industrie (CRITT) et celle du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP). En laissant le « Hall Gilbert Durand » sur la droite, on pénètre sans difficulté dans des laboratoires de microbiologie et d'enzymologie où s'affairent d'un pas pressé des hommes et femmes en blouse. En prolongeant la visite, des portes battantes font déboucher le visiteur dans une immense pièce de plusieurs mètres de hauteur : le hall de fermentation. Un chemin de ronde parcourt les marges de la pièce et donne accès à des bureaux, des salles de réunion ou des laboratoires. En contreplongée, de grandes cuves transparentes remplies d'une boue en pleine agitation sont l'objet de l'attention d'une dizaine de personnes. On pianote sur des ordinateurs connectés aux cuves par de nombreux tuyaux, on prélève du liquide à intervalles réguliers dans des erlenmeyer, on pèse des résidus dans d'autres erlenmeyer, on attend aussi, le regard porté sur le mélange. De minces parois découpent au sol des pièces sans plafond. Tout baigne dans une même rumeur mécanique sourde doublée d'une odeur âcre saisissante.

En cette matinée de février 2015, je me dirige vers une salle de cours en face du hall de fermentation où, comme tout nouvel arrivant du LISBP, je suis tenu d'assister à la réunion d'accueil du laboratoire. Une vingtaine de personnes, dans la grande majorité des jeunes stagiaires, doctorants ou post-doctorants, sont rassemblés autour d'un café et écoutent Nick Lindley, directeur du LISBP, présenter le laboratoire. Les premières phrases du britannique font l'éloge des performances d'un laboratoire classé exceptionnel par l'AERES et qui compte plus de 320 membres. Lindley enchaîne rapidement sur l'explicitation des mots clés du nom du

laboratoire : « On a une définition d'ingénierie qui a un sens [...] on ne fait pas quelque chose d'aléatoire en espérant que les choses se passent, on fait du rationnel. Et puis systèmes biologiques parce que la biologie n'est pas isolée, ce n'est pas un microorganisme isolé, c'est un ensemble de réactions [...] Si on veut comprendre la biologie, on a besoin de comprendre l'environnement. C'est ce qu'on appelait dans les années 80 la physiologie microbienne mais c'est la même logique. Et puis dernier mot clé, les procédés [...] l'idée ce n'est pas de faire que des jolis publiés mais à terme de transférer ces informations vers l'industrie des biotechs, créer des richesses pour le pays »

Extrait d'un journal de bord, mars 2015

En 2007, le LBB fusionne avec un autre laboratoire situé sur le campus de l'INSA spécialisé dans les procédés : le laboratoire d'ingénierie des procédés (LIP). Cette fusion trouve en grande partie ses origines dans les réformes du système universitaire français initiées au début des années 2000 qui voient notamment apparaître le cursus LMD, l'Agence National pour la Recherche, l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) ou encore les pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES) etc. Ces réformes et la fusion du laboratoire en tant que telles pourrait largement nourrir une voie d'investigation autonome que nous n'emprunterons pas⁵⁷⁷. Du point de vue des pratiques du LBB, la fusion s'inscrit dans une volonté de réinvestir une expertise sur les procédés qui est devenue de moins en moins centrale au cours des années 90 :

« C'est une fusion qui était en partie politique. Y avait une volonté du LIP d'atteindre une reconnaissance surtout CNRS. Y avait une volonté du CNRS de pas ouvrir un labo de plus mais de faire fusionner pour créer un labo multidisciplinaire. Et c'est aussi une opportunité de renforcer le côté procédé. Le laboratoire avait pris très clairement un virage vers la biologie et on a perdu un peu cet ancrage dans les procédés. Et la fusion a permis d'augmenter la visibilité sous le côté bioprocédé et d'apporter l'approche de procédé plus en amont. »

Entretien avec Nick Lindley, février 2015

En 2004, Gérard Goma quitte la direction du LBB pour rejoindre la région Midi-Pyrénées en tant que Délégué Régional Recherche technologie (DRRT) et c'est Nick Lindley, chercheur britannique formé à la microbiologie qui est nommé au poste de

⁵⁷⁷ Pour des analyses spécifiques et contrastées sur le sujet, nous renvoyons vers les travaux des sociologues Isabelle Bruno (Bruno 2008).

directeur (poste qu'il occupe encore aujourd'hui)⁵⁷⁸. Pierre Monsan conserve son poste de directeur adjoint et la direction de l'équipe « Catalyse et ingénierie moléculaire enzymatique » qu'il partage avec une autre chercheuse, Magali Remaud-Simeon. Monsan assoit totalement sa légitimité académique et travaille, comme nous le verrons par la suite, à convaincre les institutions nationales de l'importance d'investir dans les biotechnologies dites industrielles ou blanches. Au-delà de la fusion, le laboratoire entame une période de croissance très importante :

« Nick Lindley : Aujourd'hui, en 10 ans on a presque doublé en taille et largement quadruplé en aspects financiers. Dans une période où tout le monde se plaint que la recherche n'est pas bien financée, le labo a joué ses cartes bien, positionnées correctement et est arrivé à augmenter chaque année son niveau financement donc

Benjamin Raimbault: Vous pourriez développer un peu ce point, les origines de ces expansions, si ce sont des choix, des opportunités etc.

NL: Je pense qu'il y avait un shift, parce que notre expansion est en grande partie liée à l'implication forte de l'INRA dans notre laboratoire, et au début notre attachement était... solide mais un peu marginal mais c'est très clairement le shift dans le politique de l'INRA de bouger vers les biotechnologies, et pas simplement l'alimentation qui a fait qu'on était un laboratoire extrêmement bien positionné pour partir vers cette logique de bioressourcing à partir des substrats d'origine agricole plutôt que pétrochimie. Donc on était dans un positionnement idéal. Il est très clair que renforcer un laboratoire existant est toujours plus facile que créer un autre. Donc un renforcement progressif et aussi une dynamique, c'était des laboratoires avec des chefs d'équipes particulièrement dynamiques qui ont aussi bien fait valoir leurs capacités. Actuellement, on est dans une période dans la recherche où si on est bon et si on dit qu'on est bon, tout va bien. Certains se plaignent de ne pas avoir de finance, plutôt que d'aller chercher la finance. Très clairement l'ANR était une très bonne affaire. On a été extraordinairement efficaces dans nos recherches de financements ANR. »

Entretien avec Nick Lindley, février 2015

⁵⁷⁸ « Pourquoi je suis arrivé de la direction. Très clairement on était arrivé à un moment où le président directeur est arrivé en fin de mandat, j'avais exprimé une volonté d'avoir ce rôle dans l'avenir et j'étais déjà nommé directeur adjoint en 2002 je pense, avec une logique de reprendre le laboratoire en 2005-06 au moment de la prochaine échéance d'évaluation. Tout ça s'est accéléré parce que le professeur GOMA qui était le président directeur a pris une responsabilité au DRRT en 2004, quelque chose qu'on a discuté comme une possibilité avant qu'il parte en vacances, pas le temps de revenir de vacances et s'était acquis et on avait deux ou trois semaines pour le transfert. Donc ça est arrivé un peu plus tôt que prévu et ça a duré un peu plus longtemps que prévu (rires) ». Entretien avec Nick Lindley, février 2015.

En premier lieu, le LISBP bénéficie d'un soutien accru de la part de l'INRA qui s'étend bien au-delà du soutien à certaines individualités (Monsan) et concerne l'ensemble des axes orientés vers la biologie. Ce soutien de la part de l'INRA m'a été rendu particulièrement sensible sur le terrain lors de mes présentations où mon affiliation à l'INRA était la source d'une connivence implicite ou formulée telle qu'elle⁵⁷⁹. En second lieu, la trajectoire du laboratoire positionne le LISBP dans une position idéale relativement aux changements institutionnels nationaux en matière de financement de la recherche. Comme nous l'avons vu auparavant, les collaborations avec l'industrie sur un mode projet sont constitutives de l'identité du laboratoire depuis des décennies. Le rapport AERES de 2010 appuie d'ailleurs les propos de Lindley qui voit d'un très bon œil la mise en place de l'ANR en soulignant que le LISBP possède un « *taux de réussite sur les appels d'offre ANR [qui] est excellent (plus de 75%), bien au-delà des ratios habituels*⁵⁸⁰. » (AERES, 2010 ; p9). De même, comme l'a montré Thomas Tari, le laboratoire de Toulouse est l'un des principaux acteurs des bioénergies, un domaine qui se constitue principalement autour de projets d'ampleur (Tari, 2015 ; p122). Le LISBP est ainsi associé à l'institut Carnot⁵⁸¹ 3Bcar dédié « *aux utilisations du carbone renouvelable selon les principes de la chimie verte* »⁵⁸². En 2011, à l'occasion des investissements d'avenir, le LISBP est lauréat de quatre projets d'ampleur à savoir : Toulouse White Biotechnology (TWB⁵⁸³), Synthacs (voir paragraphe suivant), Probio3⁵⁸⁴ et MetaboHUB. Si le LISBP agrège un

⁵⁷⁹ « Interlocuteur 1 : Voici Benjamin, il va passer quelques semaines en observation dans le laboratoire.

Interlocuteur 2 : (me regarde en silence et hoche la tête).

Interlocuteur 1 : Il est INRA

Interlocuteur 2 : (sourire) Ah d'accord, bienvenue ! » Extrait carnet de terrain, février 2015.

⁵⁸⁰ En 2016, l'ANR estimait que le succès aux appels à projet était de l'ordre de 12,5%. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/PA2016>

⁵⁸¹ Selon Wikipédia, « Le label Carnot, créé en 2006, est, selon la définition du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), « destiné à favoriser la recherche partenariale, c'est-à-dire la conduite de travaux de recherche menés par des laboratoires publics en partenariat avec des acteurs socio-économiques, notamment avec des entreprises. » » https://fr.wikipedia.org/wiki/Label_Carnot#Le_r%C3%A9seau_des_instituts_Carnot

⁵⁸² <http://www.3bcar.fr/fr/3bcar>

⁵⁸³ Porté par Pierre Monsan, le TWB sera décrit dans la partie suivante.

⁵⁸⁴ Projet possédant un budget de près de 25 millions d'euros sur 90 mois, ProBio3 est porté par l'INRA et piloté par le LISBP, essentiellement le pôle fermentation. ProBio3 « vise à développer une nouvelle filière de

nombre de ressources considérables, la cohérence organisationnelle et thématique du laboratoire est éparse. Au final, le LISBP est davantage une collection d'unités relativement autonomes ayant développé depuis longtemps des systèmes expérimentaux et des collaborations spécifiques⁵⁸⁵.

2) Metabolic Explorer : l'outsider de la bio méthionine

a MetEx : De la prestation de service à une stratégie produits-orientée

L'entreprise Metabolic explorer est fondée en 1999 par Benjamin Gonzalez sur le biopôle Clermont-Limagne⁵⁸⁶ au terme de sa thèse mêlant bioinformatique et analyse de flux métabolique. Ce travail était encadré par Michel Renaud, alors professeur de nutrition à l'université d'Auvergne, chargé de la valorisation de la recherche auprès du gouvernement Jospin, et ancien directeur de la recherche chez Orsan, la filiale du groupe Lafarge spécialisée dans le développement de procédé biochimique pour la nutrition humaine et animale. Pendant sa thèse, Mr Gonzalez développe une approche associant modélisations prédictives à partir d'analyses de génome et de validations expérimentales. Il passe un an au sein du laboratoire du Pr Hénaut à Gif sur Yvette, spécialiste de la bioinformatique, puis un an auprès du Pr Jean-Marie François à Toulouse pour se former à la microbiologie/physiologie cellulaire avant de terminer son parcours au centre de recherche de Jülich (Allemagne) dans une équipe spécialisée dans l'analyse de métabolites⁵⁸⁷. Les premières activités de Metabolic Explorer s'ancrent dans ce travail. L'entreprise est un prestataire de services spécialisé en bioinformatique et en analyse de flux de métabolites. Ces prestations sont effectuées auprès de sociétés, dont certaines grandes sociétés de la chimie, désireuses d'identifier et de mesurer les flux métaboliques dans leurs cellules en fonction du temps de fermentation. En 2002, et après une première levée de fonds,

production de biocarburants : la PROduction BIOcatalytique de BIOproduits lipidiques à partir de matières premières renouvelables et co produits industriels : Application BIOkérosène. »

⁵⁸⁵ « L'originalité du positionnement en synthèse des sciences biologiques et des procédés est très intéressante. Néanmoins, le fonctionnement actuel de l'unité est davantage fondé sur la cohabitation des neuf équipes que dans la recherche de synergies et d'axes communs qui pourraient présenter une plus value encore plus importante. » Rapport AERES 2010, p6.

⁵⁸⁶ Créé en 1995 par la communauté de communes Limagne d'Ennezat, le biopôle Clermont-Limagne est historiquement le premier pôle technologique dédié aux sciences du vivant.

⁵⁸⁷ Voir Chapitre 1, Partie 2.

Metabolic Explorer développe une activité de biologie moléculaire afin de « construire ses propres souches »⁵⁸⁸. Cette nouvelle activité se développe autour du Pr Philippe Soucaille ayant fraîchement retrouvé son poste de professeur à l'INSA de Toulouse suite aux deux années passées auprès de Genencor à développer le 1,3 propanediol. Mr Soucaille est recruté en tant que consultant pour la jeune société. Notions que Metabolic Explorer n'est pas l'unique entreprise à bénéficier de l'expertise de Philippe Soucaille. En parallèle, ce dernier mène une activité de conseil auprès de jeunes entreprises qui cherchent à faire produire des molécules d'intérêt par ingénierie métabolique. Fort de son expérience auprès de Genencor, il devient ainsi membre du conseil scientifique d'Amyris au sein duquel il retrouve plusieurs figures éminentes de l'ingénierie métabolique comme Jay Keasling⁵⁸⁹. Associé à la molécule présentée comme une *success story*, le 13 propanediol, Soucaille devient LA figure française du domaine, une position qu'il confortera en organisant la 12^{ème} conférence internationale d'ingénierie métabolique à Biarritz en 2012.

Aucune infrastructure ne permettant de faire de la biologie moléculaire sur le site de Clermont, les premières expériences sont alors réalisées au sein de l'équipe dirigée par Mr Soucaille, sur le campus de l'INSA *via* des financements par projet. Ce tournant pratique de la biologie moléculaire va de pair avec une orientation de l'activité de Metabolic Explorer vers la production de produits et non plus de services. En connaissance des échecs des entreprises concurrentes dans la mise au point d'un bioprocédé de production de la méthionine et surtout suite à une étude de

⁵⁸⁸ Extrait d'entretien avec le directeur de Metabolic Explorer.

⁵⁸⁹ « Philippe Soucaille Keasling je le connaissais très bien oui, oui, J'étais allé faire des conf chez lui, on se connaissait bien, en tant que prof quoi! »

Benjamin Rimbault Oui, oui (acquiescement précipité)

PS: En tant que scientifique. Et là par contre j'y suis allé mais Keasling était déjà quasiment, enfin... Parce que le board il est, il était toujours dans le *board* mais il était même pas à toutes les réunions puisque dans le SAB il était déjà très en retrait de...d'Amyris. (silence)

BR Qui au final est la dynamique traditionnelle de ce genre de boîte qui grossit...

PS: Oui, voilà, c'est à dire qu'à un moment donné bon... Ils essaient voilà de récupérer les compétences dont ils ont besoin à un moment donné quoi donc moi je leur permettais au début un petit peu d'éviter les grosses bêtises au niveau mise en place des équipes, de ce qui était important pour... pour développer un, un... procédé de souche quoi...Les équilibres de force entre les aspects de biologie moléculaire biochimie modélisation ? Donc voilà. (silence) Vascoma je suis toujours dans leur board et Novogene c'est relativement...récent ça fait un an que je suis là dans le board. »

Entretien avec Philippe Soucaille, mars 2015.

marché préliminaire, le choix se porte sur la méthionine. En effet, en tant qu'acide aminé au prix relativement élevé et résistant à une synthèse par fermentation depuis des années, la méthionine est le candidat idéal pour montrer les capacités de la start-up. De plus, du fait de leurs premières activités en tant que prestataire de services pour les grands groupes de la chimie, le marché des acides aminés et des vitamines est bien connu de Metabolic Explorer. En trois ans, de 2002 à 2005, une dizaine de brevets impliquant des membres de l'équipe de Mr Soucaille sont déposés au nom de Metabolic Explorer. Ces brevets concernent essentiellement le développement de nouveaux outils de manipulation de microorganismes ou bien la mise au point de nouvelles enzymes développées pour la biosynthèse de méthionine. L'arrivée de Soucaille voit donc apparaître un ensemble de compétences développées à l'INSA de Toulouse et au sein de grands groupes de la chimie américaine (DuPont). Il faut entendre le terme compétence au sens large. Il ne s'agit pas uniquement de compétences scientifiques et techniques mais également managériales. A la tête d'une vingtaine de personnes en tant que directeur de projet au sein de Genencor, Mr Soucaille importe au sein de Metabolic Explorer une logique de projet que son voyage outre-Atlantique a convaincu. A propos de son expérience à Genencor, Soucaille déclare :

« J'ai eu accès à quelque chose que je n'avais jamais eu avant, c'est-à-dire [...] toutes les compétences pour développer un projet, des moyens importants, ça c'était vraiment bien de pouvoir mettre en place ses idées, avec un objectif donné, un fonctionnement qui est complètement différent du système universitaire. Dans le système universitaire on rémunère les gens par l'ego et les publications. Là le succès c'est atteindre un milestone et tout le monde travaille ensemble. Y a pas d'ego et c'est beaucoup plus efficace. »

Entretien avec Philippe Soucaille, mars 2015

Au sein de Metabolic Explorer, le travail scientifique autour de la méthionine s'organise alors en projet composé de trois pôles correspondant à trois plateaux techniques : l'enzymologie, la fermentation et la biologie moléculaire. Ces plateaux sont pensés comme complémentaires de façon à réaliser un cycle itératif : la biologie moléculaire construit les souches modifiées génétiquement qui sont ensuite testées dans des fermenteurs dans lesquels sont prélevés des échantillons analysés par le plateau enzymologie. Ainsi, le projet associe des systèmes expérimentaux spécifiques que nous avons déjà rencontrés et les oriente vers la construction d'une voie

métabolique productrice de méthionine⁵⁹⁰. En 2008, Soucaille quitte à nouveau l'équipe qu'il dirige au sein de l'INSA pour intégrer totalement Metabolic Explorer au titre de directeur scientifique. A l'INSA, il est remplacé par une microbiologiste formée à l'université Paul Sabatier⁵⁹¹ qui prend la direction de la petite équipe de recherche consacrée à l'ingénierie métabolique. La plupart du personnel étant INSA-sans dotation pour la recherche- l'équipe se repose essentiellement sur les projets pour assurer les frais de fonctionnement et les salaires des membres. A nouveau l'ANR est un guichet particulièrement fertile puisqu'entre 2006 et 2009, l'équipe se voit attribuer pas moins de 1,7 millions d'euros via l'ANR sur les 2 millions d'euros de budget total (AERES, 2010, p17).

b Industrialisation du procès et partenariat avec Roquette

Fort de la propriété intellectuelle qui verrouille la concurrence, Metabolic Explorer conclut en 2005 un accord de licence exclusive avec le groupe français Roquette. Si le contenu détaillé de l'accord n'est pas accessible, il est néanmoins possible d'évoquer son contenu *via* les entretiens réalisés et les comptes rendus publics. Dans cet accord, Metabolic Explorer devait développer une souche avec un certain niveau de performance en laboratoire. De son côté, Roquette avait pour rôle de développer la phase d'industrialisation : pilotage de la technologie, développement du procédé industriel, prise en charge des affaires réglementaires -les demandes d'autorisation- et exploitation de la licence en construisant une unité de production. Là encore, l'accord est scellé autour d'une succession d'étapes clés, *milestones*, correspondant à des exigences de performances et dont les objectifs sont calculés en fonction d'une accessibilité du marché. Si ces objectifs sont clairement identifiés ils sont évidemment confrontés à certaines incertitudes, notamment sur le coût de production qui dépend directement du prix de la matière première dont les prix peuvent grandement fluctuer.

Suite à cet accord, Metabolic Explorer se lance dans la recherche sur des procédés sur d'autres produits chimiques notamment le 12 propanediol (MPG) et le 13 propanediol (PDO) sur lesquels Soucaille avait déjà travaillé auprès de DuPont. Ce dernier se met

⁵⁹⁰ Ce point essentiel est pleinement développé dans la partie 3.

⁵⁹¹ Elle suit notamment les cours de biologie moléculaire de Jean-Pierre Zalta avant d'enchaîner sur une thèse en enzymologie à l'INSA de Toulouse et de rejoindre l'équipe de Philippe Soucaille en 2006.

en disponibilité de l'INSA afin de prendre la direction de la recherche et développement de Metabolic Explorer en 2006. Un an plus tard, Metabolic Explorer fait son entrée en bourse et lève 52 millions d'euros dont une partie sera investie pour développer les activités de recherche de bioprocédés pour de nouveaux produits (toujours en lien avec l'INSA de Toulouse) et l'industrialisation de ces procédés en interne. Un pilote préindustriel est alors construit sur le site de Clermont avec pour objectif de développer les procédés de production du PDO. Un projet de construction d'usine du PDO en Malaisie voit le jour au début des années 2010⁵⁹² mais il prend du retard à cause d'un ensemble de problèmes liés à la pollution des sols sur lesquels devait être construite l'usine et au retard du constructeur. La conséquence est rude pour le personnel de Metabolic Explorer dont un tiers (plus de 40 personnes) sera licencié en 2012 à cause des pertes relatives à l'échec malais. Les projets liés à la production de méthionine n'ont cependant pas été affectés du fait de l'accord de licence qui voyait Roquette financer les activités de R&D en lien avec l'Etat français via l'Agence de l'Innovation Industrielle (AII⁵⁹³).

Conformément aux accords de licence, Roquette s'assure de trois aspects clés pour l'accès au marché de la méthionine qui sont la phase d'industrialisation du procédé de production, la validation de ces procédés auprès d'agences réglementaires et la construction d'une usine dédiée à la méthionine. Comme cela a déjà été mentionné précédemment, la phase d'industrialisation (*scale-up*) est le « goulet d'étranglement » des projets dits innovants. Essentiellement lié à des compétences et des instruments de fermentation, l'objectif est de créer une souche qui soit « robuste », c'est-à-dire une souche qui va s'adapter aux conditions d'un fermenteur industriel mais dont le comportement attendu, c'est-à-dire la capacité à produire une molécule d'intérêt, est stable⁵⁹⁴. Il faut également que la souche soit robuste vis-à-vis des matières premières, c'est-à-dire qu'elle puisse intégrer la variabilité des produits issus de l'agro-industrie qui sont loin de la pureté des éléments du laboratoire. Autrement dit, la souche est conçue pour intégrer les fluctuations du marché des matières premières et en ce sens, elle se doit d'être robuste économiquement :

⁵⁹² Une partie de l'usine était subventionnée par le gouvernement malais.

⁵⁹³ Créée en 2005 sous le gouvernement Chirac l'AII sera intégré à l'OSEO en 2008.

⁵⁹⁴ Cette stabilité de la fin n'implique évidemment pas une stabilité des moyens. Toutes les souches divergent génétiquement et sont renouvelées entre les fermentations.

« Tout ça pour illustrer qu'à partir d'un moment le programme de R&D lié à la mise en place d'un procès de fermentation, il faut absolument que le procès de fermentation soit le plus flexible possible par rapport aux matières premières et soit capable de prendre des matières premières dégueulasses. Le glucose dont tout le monde parle, celui que tout le monde a dans la tête, [c'est] le glucose pur que vous mettais dans votre labo. [...] Mais c'est une obligation aujourd'hui pour la performance de ces technos de travailler des matières premières qui ne sont pas nobles ».

Entretien avec un membre de la direction de *Metabolic Explorer*, mars 2015

Il existe de nombreuses réglementations liées à l'usage de microorganismes génétiquement modifiés pour la production de composés. Les microorganismes sont répartis en trois classes suivant leur pathogénicité et à chaque classe correspond un ensemble de pratiques et infrastructures dédiées. Ces classes sont-elles mêmes divisées en sous catégories en fonction du type de modification du microorganisme de référence (pas de modification, modification de l'ADN à partir de matériel génétique autochtone, intégration d'un ADN « étranger »). Si nous ne pouvons pas détailler ces procédures dans ce texte, nous souhaiterions indiquer l'importance de ces réglementations en revenant sur l'autorisation de mise sur le marché pour le marché américain *via* la *Food and Drug Administration* (FDA), une procédure longue (au minimum trois ans) et requérant de nombreuses études. A travers l'autorisation de mise sur le marché (AMM) c'est l'ensemble des propriétés de la méthionine qui sont évaluées (composition, toxicité, efficacité). Dès 2009, *Metabolic Explorer* et *Roquette* communiquent sur le lancement d'étude d'efficacité nutritive de la L-Méthionine sur différents types d'animaux d'élevage. L'enjeu est de prouver l'efficacité de la L-méthionine mais surtout de la prouver relativement à la forme de méthionine dominant le marché et issue de l'industrie chimique, la DL méthionine⁵⁹⁵. Dans les communiqués à destination des actionnaires, l'annonce du lancement de ces études est conjointe à celle des études marketing. Si le marché de la méthionine tend à uniformiser l'efficacité des différentes formes (L, DL et HMTB), ces études d'efficacité nécessaires pour la FDA ont également pour but de dégager les segments de marchés où une L-méthionine biosourcée pourrait s'imposer. Cette segmentation du marché est conjointe à une segmentation des études d'efficacité en fonction des

⁵⁹⁵ « Avancement du projet L-Méthionine », Communiqué de presse de *Metabolic Explorer* du 20 Octobre 2014.

animaux testés et de leur stade de développement. Du point de vue de la toxicité, l'enjeu est centré sur le microorganisme producteur de méthionine qu'il s'agit de faire accepter en tant que *Generally Recognized As Safe* (GRAS). Afin d'atteindre ce statut, Roquette a fourni un document d'une centaine de pages détaillant toutes les techniques et procédés utilisés pour la modification du microorganisme (plasmides, sites d'insertion des gènes, altération du niveau d'autres métabolites etc.). Début 2015 et face à l'impatience des actionnaires, la FDA donne finalement son accord qui est largement diffusé par Metabolic Explorer et la presse économique⁵⁹⁶.

Malgré l'autorisation de la FDA d'autoriser la vente de L-méthionine sur le marché américain, l'accord entre MetEx et Roquette prend fin en 2014 sans qu'une usine de méthionine n'ait vu le jour. Face à l'énorme investissement que représente la construction d'une usine de méthionine et face à l'absence d'accès au marché (distributeurs), Roquette ne donne pas suite à la production de méthionine renonçant par la même aux droits de propriété intellectuelle qui reviennent à Metabolic Explorer :

« En fait avec Roquette y avait deux produits qu'on devait faire avec eux : la méthionine et l'acide glycolique. Et après Roquette a décidé d'industrialiser autre chose que la méthionine parce qu'il ne maîtrisait pas... Eux en fait dès le début je pense que c'était leur idée ils auraient industrialisés la méthionine s'ils avaient trouvé un partenaire qui étaient dans la vente de méthionine, déjà dans le business de la méthionine. Ils n'ont pas trouvé ce partenaire. [...] Faut savoir qu'une usine de méthionine c'est un investissement de plusieurs centaines de millions d'euros pour une unité de 100 000 T. C'est un gros, gros investissement. [...] juste l'usine. La phase d'industrialisation, tout est quasiment fait mais c'est l'usine elle-même. Ça c'est des choses qui font que Roquette a reculé, par contre le contrat qu'on avait avec eux était tel que si nous on atteignait tous les milestones techniques et si eux on n'industrialisait pas, on récupérerait gratuitement la propriété industrielle. [...] On est 100% propriétaire de la PI. Et de la PI qu'ils ont pu développer eux pour le procédé de production/purification qui tombe aussi... Donc y avait un fort engagement pour qu'ils industrialisent. »

Entretien avec un membre de Metabolic Explorer, juillet 2015

⁵⁹⁶ « Metabolic EXplorer : Feu vert de la FDA* en vue de la commercialisation aux USA de la première

L-Méthionine 100% biosourcée pour l'alimentation animale » communiqué de presse de Metabolic Explorer le 26 janvier 2015.

Ce dernier point atteste ce qui a été évoqué de manière plus allusive dans la description de cette trajectoire à savoir la place du marché comme condition d'existence centrale de la méthionine ou pour citer un dirigeant du TWB, « *il ne faut jamais oublier que le marché c'est le juge de paix* »⁵⁹⁷.

c Vendre une technologie crédible : InoLA™

San Diego, le 18 avril 2016. Metabolic Explorer annonce la sortie de son premier produit commercial à base de L-méthionine : InoLA™. L'entreprise soigne particulièrement sa communication et choisit l'un des évènements les plus centraux de l'industrie biotechnologique mondiale pour que résonne l'annonce de la sortie de son produit. Chaque année, le principal groupement professionnel de l'industrie biotechnologique mondiale, la *Biotechnology Innovation Organization* (BIO), rassemble plusieurs milliers d'industriels, de chercheurs et d'officiels pour quelques jours de congrès sur les biotechnologies. L'annonce est immédiatement reprise par les médias spécialisés français et l'action de Metabolic Explorer grimpe de 25% dans la foulée⁵⁹⁸. Le produit en question n'est pas uniquement composé de L-Méthionine pure mais d'un mélange de L-méthionine, d'autres acides aminés secondaires ainsi que des acides organiques dont l'efficacité et la toxicité sont testées au sein d'une ferme expérimentale avicoles de l'INRA à Nouzilly (Indre et Loire).

La stratégie de la jeune entreprise reste cependant inchangée. Leur objectif n'est pas de se risquer à nouveau dans la construction d'une usine de production mais de trouver un partenaire capable de réaliser des investissements d'ampleur à l'image de Roquette. Peu de temps après, une annonce officielle du groupe donne consistance aux rumeurs des forums économiques spécialisés qui laissaient sous-entendre un rapprochement entre Metabolic Explorer et un autre industriel. Une offre concernant « la technologie L-Méthionine » est formulée par le géant allemand de la chimie de spécialité Evonik. Alors que l'extension du sens du terme technologie est d'ordinaire l'apanage des sciences sociales, l'extrait du compte-rendu ci-dessus définit la

⁵⁹⁷ Extrait d'entretien, mars 2015.

⁵⁹⁸ <https://lejournaldeleco.fr/ladditif-inola-relance-metabolic-explorer/#.Wqk6YHYiHIU>

<https://www.capital.fr/entreprises-marches/metabolic-explorer-lance-inola-un-additif-pour-la-nutrition-animale-1119130>

<http://formule-verte.com/nutrition-animale-metabolic-explorer-lance-un-additif-100-naturel/>

technologie comme un agencement d'êtres vivants modifiés (les souches), de publications permettant l'appropriation (brevets) et d'une *signature* un peu particulière en tant qu'elle est une marque commerciale (inoLA™) :

« La société de produits chimiques de spécialités Evonik, dont le siège social est situé à Essen (Allemagne), a fait part de son intérêt pour cette technologie et a soumis une offre ferme le 27 octobre 2016. Elle porte sur l'acquisition de la totalité de la technologie de METEX liée à la méthionine, composée de brevets, des souches essentielles de bactéries et de la marque inoLa™. Tous ces actifs seront transférés à Evonik lors de la réalisation de la transaction. La transaction envisagée comprend un contrat de licence en retour afin que METEX puisse continuer à utiliser certains des brevets qui seraient transmis à Evonik pour des activités autres que celles liées à la méthionine. Les parties envisagent également d'évaluer la possibilité d'une coopération en matière de Recherche & Développement entre les deux sociétés pour la production d'acides aminés par voies biotechnologiques. Le Conseil d'administration de METEX réuni le 3 novembre 2016 a accepté de prendre en considération l'offre d'Evonik et a en conséquence décidé de consulter le Comité d'entreprise de la société. Il est envisagé que cette procédure de consultation prenne entre 15 et 60 jours au maximum. La transaction envisagée sera conditionnée à l'approbation définitive de chacune des sociétés selon leurs procédures de gouvernance respectives. »

Compte-rendu de l'Assemblée Générale du 3 novembre 2016

Le 28 novembre 2016⁵⁹⁹, la cessation est officielle et se conclut par un accord de 40 millions d'euros dont l'importance est soulignée par la place boursière française qui décerne à l'entreprise le prix Futur40 récompensant les « champions de la croissance sur Euronext Paris »⁶⁰⁰. Au-delà de panser les plaies d'une industrialisation ratée en Malaisie, la cessation de la technologie méthionine crédibilise un modèle économique et, dans le même temps, les pratiques scientifiques issues de l'ingénierie métabolique.

3) Adisséo : Quand l'industrie chimique regarde la biologie

a Installer un centre de recherche en biologie au sein du LISBP : le CINABIO

⁵⁹⁹ <https://www.capital.fr/entreprises-marches/metabolic-explorer-a-finalise-la-cession-de-la-technologie-de-metex-1191546>

⁶⁰⁰ <https://www.metabolic-explorer.fr/2017/07/19/metabolic-explorer-laureat-du-prix-futur40-recompensant-les-champions-de-la-croissance-sur-euronext-paris/>

En 1939 est créée la société Alimentation Equilibrée (AE) à Commentry (Allier), entreprise dédiée à la fabrication d'aliments pour le bétail qui se lance dans la synthèse chimique de méthionine après la guerre. En 1971, l'entreprise Rhône-Poulenc rachète ce qui entre temps est devenue l'AEC-SCOB et la transforme en département alimentation animale de sa division Santé. En 1999, un premier centre de recherche consacré en partie aux biotechnologies se met en place sur le site de Commentry avec pour objectif l'amélioration de bioprocédés et le développement de nouveaux produits. Ce centre prend de l'importance pour atteindre une masse salariale de 70 personnes. En 2002-03, et alors que la branche pharmacie de Rhône-Poulenc a fusionné avec Hoechst pour donner naissance à Aventis, Adisséo devient une entreprise autonome. En parallèle, il est alors décidé de créer un centre spécialisé dans le développement de bioprocédés sur un site historique de Rhône-Poulenc à Décines-Charpieux (Lyon). Ce n'est qu'après la fusion entre Sanofi et Aventis qu'un centre entièrement dédié aux biotechnologies est mis en place à Toulouse, CINABIO, sur le campus de l'INSA juste à côté des bâtiments du laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés (LISBP). Comme l'explique l'actuel directeur de CINABIO, la décision de développer une activité de recherche dans les bioprocédés est principalement motivée par le succès commercial d'un nouveau produit, le Rovabio qui est une préparation d'enzymes à introduire dans la ration du bétail pour aider la digestibilité. Les objectifs du centre de recherches CINABIO sont alors double : à la fois améliorer le procédé du Rovabio mais également développer de nouveaux produits à partir de l'expertise en enzymologie et fermentation du LISBP.

« Directeur de CINABIO : Rhône-Poulenc animal nutrition à l'époque faisait de la vitamine, de la méthionine, des acides aminés. Nous, on voulait développer des produits plus bio ou des procédés plus bio. Parce que je sais pas si vous connaissez la méthionine ou même les vitamines, les procédés sont assez "hard" on va dire, ils utilisent des matières premières qui sont dangereuses, même si elles sont parfaitement maîtrisées aujourd'hui! et les procédés marchent très très bien mais bon [519,1] Les objectifs c'étaient ça, à la fois de créer un centre de recherche regroupant l'aspect amélioration des procédés, l'aspect amélioration des formulations, l'aspect biotech et l'analyse également parce qu'on intégrait aussi le contrôle qualité dans ce centre de recherche. Quand Aventis a fusionné avec Sanofi, [...] on a décidé là de le [le centre de recherche de Lyon] créer, [...] Et on sentait bien qu'il y avait quand même un très fort potentiel en biotechnologie. On a décidé de créer un véritable centre de recherche en biotechnologies.

Moi : *Quand vous dites on sentait bien qu'il y avait quelque chose de possible c'était vis à vis de quoi?*

Directeur de CINABIO: On avait déjà développé un produit qui s'appelait Rovabio à base d'enzymes. Et qui commençait à se vendre correctement, c'était plus anecdotique au sein d'Adisséo. Donc on s'est dit là quand même faut qu'on soutienne ce produit, y a une réelle opportunité pour avoir une gamme enzyme. Ça nous permettra aussi comme ça de continuer nos recherches dans les bioprocédés innovants. Puisqu'on était toujours sur les procédés vitamines, méthionine chimique. Mais on avait ce produit qui sortait bien, on était les premiers à sortir ce produit et on voyait que ça avait un réel intérêt. Donc là on a dit faut vraiment qu'on fasse quelque chose de correct. Et ça c'était 2005. On m'a demandé de travailler sur le transfert de cette activité qui était à Lyon pour en faire un véritable centre de recherche dans un environnement... où on pouvait réellement travailler... Parce qu'on n'allait pas mettre 50 personnes. On voulait une petite équipe, très flexible mais dans un environnement où on pouvait avoir accès à toute l'expertise des meilleurs dans ce domaine-là quoi.

Benjamin Raimbault : *C'est pour ça que vous avez choisi de délocaliser à...*

Directeur de CINABIO C'est pour ça qu'on a choisi, alors on avait plusieurs possibilités, on a choisi Toulouse et on pu se mettre sur le site de l'INSA, c'est exactement ce que je voulais. Etre le plus proche possible du LISBP qui avait lui vraiment grossi par rapport... Alors j'avais aussi Montpellier parce que je vous avais dit qu'il y avait deux équipes. Mais Montpellier n'avait pas suivi l'évolution qu'a suivi l'INSA. LISBP, plusieurs centaines de recherches, Toulouse qui était quand même très dynamique également en biotechnologies. Et j'avais toujours des bons contacts avec Gérard Goma et donc on a eu l'opportunité de s'installer sur le site de l'INSA. [914,1] Quand je dis le LISBP je pense aussi au CRITT, qui avait aussi des capacités de fermentations, des maîtrises de la technologie entre l'amont et l'aval.

C'était à un moment donné investir sur notre produit Rovabio, qui comme je vous l'ai dit qui marchait bien et donc on voulait qu'il marche un peu plus. L'activité telle qu'elle a été montée à CINABIO a permis de mieux connaître ce produit, de mieux le valoriser auprès de nos clients, d'améliorer le procédé de production, au niveau productivité au niveau qualité. Et là on vient de développer un nouveau produit. Et ce nouveau produit sort cette année [...] On a séquencé le génome ça c'est de l'amont, et on l'a fait avec le LISBP qui nous a conseillé sur les partenaires, on l'a annoté, on a fait toute la protéomique. Dans notre produit on a plus de 200 protéines. Fallait vraiment avoir des outils, des compétences importantes pour aller déchiffrer cette souche-là. On était pas à la preuve de concept. »

Entretien avec le directeur du Cinabio, juillet 2015

Cette citation est particulièrement riche pour comprendre en quoi la création et l'installation du centre de biotechnologie d'Adisséo est le résultat d'une stratégie industrielle d'un acteur bien établi qui cherche à prolonger et étendre une production et des marchés déjà assurés. La crédibilité de cette stratégie repose sur un précédent « succès » commercial utilisant à la marge les biotechnologies (Rovabio) pour des produits de relativement faible valeur ajoutée. Du point de vue des savoirs, la stratégie s'appuie sur des expertises et des lieux déjà bien stabilisés à partir desquels Adisséo cherche à s'approprier les nouvelles pratiques et instruments de la génomique *via* la création d'un centre de recherche situé au cœur même de l'université. Si la démarche est sensiblement similaire au projet hydrocortisone, notons que le produit diffère dans le sens où sa valeur marchande est bien moindre et que l'externalisation de la recherche s'étend en partie aux phases pilotes de l'industrialisation. Autrement dit, Toulouse est choisie pour l'association de son expertise en génomique et en fermentation là où cette deuxième phase était assurée par la R&D interne de Roussel-Uclaf. Durant les années 2000, Toulouse devient en effet l'un des centres provinciaux à partir desquels sont développées des plateformes instrumentales. Au sein du LISBP, le mouvement est porté par Jean-Marie François qui amorce un virage vers la biologie des systèmes. Toujours centré autour de l'organisme modèle de la levure, François et son équipe cherche à importer et adapter les outils et instruments issus de la génomique à Toulouse autour du métabolisme :

« Arrive le projet Génopole. Qu'est-ce que c'est que le projet Génopole? C'est Allègre qui avait évidemment vu les nouvelles approches à grande échelle quand il avait passé plusieurs années aux Etats-Unis, quand il est arrivé il s'est dit il faut vraiment qu'on aille dans cette voie. Et aller dans cette voie ça veut dire ce n'est pas la peine de demander à chaque labo d'avoir des grosses bécanes, il faut structurer ça en plate-forme. Parce que ça va être des machines et des techniques nouvelles. Et donc il est allé faire appel à des projets... Et nous nous savions à cette époque-là on n'était pas dans la course parce qu'en général quand ces grands projets étatiques se mettent en place, ils ont déjà leur point de chute. Et Toulouse n'était pas dans le pipe initialement. Mais enfin le couloir s'est ouvert. 'Gérard, mais on va devoir développer des activités dans le domaine analyses des systèmes avec des approches transcriptomiques, biopuces et des tas de trucs on ne pourrait pas imaginer de développer un projet original dans le développement, technologies biopuces. Avec des physiciens et des chimistes' alors il me dit oui très bien. Alors on est allé rencontrer des physiciens et des chimistes qui m'ont dit oui d'accord. [5099,9] Je crois que le projet, au-delà, des projets qui étaient bâtis et

qui reposaient sur la qualité scientifique, ce projet d'interactions a été extrêmement bien perçu par les experts et a sans doute été un facteur clé dans le succès. Et là-dessus on est parti. »

Entretien avec Jean-Marie François, mars 2015

Avec le soutien du LISBP, François monte alors l'équipe « Plateforme Biopuces » qui met à disposition des puces ADN, des instruments issus du développement du projet humain permettant d'analyser le génome à haut-débit⁶⁰¹,

b Le Projet Synthacs : de l'amorce des recherches en interne au partenariat public/privé

En plus des activités d'améliorations de procédé enzymatique et de développement de nouveau produit, CINABIO rencontre les intérêts de certains chercheurs du LISBP impliqués dans des projets européens visant à modifier le métabolisme de microorganismes pour leur faire produire de nouveaux composés. Cette transformation du métabolisme est menée à la fois par modification du génome de ces microorganismes et par le développement de procédés (conduite de fermentation). Un projet de collaboration entre CINABIO et le LISBP visant à développer une alternative au procédé chimique de la production de méthionine se met en place autour du professeur Jean-Marie François.

Le projet débute en 2009 sous le nom d'Ecometh et ne rassemble que deux post-doctorants employés sous contrat: un biochimiste et une biologiste moléculaire. En 2011 et après deux ans de recherche, le projet Ecometh est transformé en projet synthacs, lauréat des investissements d'avenir dans la catégorie « biotechnologie et bioressources ».

On le savait que MetEx travaillait sur ce procédé même si on n'y croyait pas trop parce qu'il partait sur une voie où ils étaient pénalisés déjà par le rendement théorique, maximum qui était pas bon. Et même si dans

⁶⁰¹ « Le principe de base des microarrays est le suivant : une « grille » ordonnée (array) de molécules connues, servant de « sondes », est fixée sur un support de quelques centimètres carrés, et est mise en présence d'un échantillon de fragments d'acides nucléiques (ADN, ARN) marqués. Grâce à la spécificité de la réaction d'hybridation, les sondes agissent comme des hameçons, pêchant dans l'échantillon les séquences qui leur sont complémentaires, permettant ainsi l'identification de ce dernier. On rapporte habituellement l'essor pris par la technologie des microarrays aux conséquences du Human Genome Project. Les données massives de séquençage que le HGP a permis d'obtenir, ainsi que la multitude de gènes jusqu'à lors inconnus qu'il a permis de mettre en évidence ont introduit deux enjeux majeurs : 1°) la nécessité de trouver un moyen d'ordonner, d'organiser, de classifier, et de cataloguer toutes ces données en une forme utilisable, et 2°) la nécessité d'avoir une vue globale des processus biologiques, la traditionnelle démarche « gène par gène » ne suffisant plus à la tâche de classification et d'identification des fonctions des gènes. » (Peerbaye 2004 p. 260).

leur procédé ils arrivaient à modifier les souches ils seraient déjà fortement pénalisés par la quantité de matière à mettre et le coût de cette matière première. Mais on sentait bien que ça commençait à travailler là-dessus donc fallait qu'on s'y mette nous aussi et en essayant de faire mieux que ce qui était déjà en cours bien sûr! Si c'est pour faire la même chose et arriver 5 ans plus tard, ça sert à rien. Et donc là où on a travaillé vraiment de manière très efficace avec les équipes du LISBP et notamment avec le professeur JM François. [2165,9] Il faut faire différemment sachant que nous on est chimiste et donc que à un moment donné un certain moment certaines étapes peuvent se faire par chimie si elles ont des difficultés à être faites par biologie. Et c'est de là qu'est né le projet synthacs. Au début c'était Ecomet, la recherche en amont, c'était plus la recherche bibliographique de validité pour aller évaluer les voies intéressantes et de là est sortie une voie intéressante et on a transformé ce projet là en synthacs avec un investissement de l'Etat par le biais du grand emprunt. Et donc synthacs est bien désigné pour faire un synthon qu'on arrive pas à faire de manière chimique et qui malheureusement n'existait pas au niveau biologique [...] Il n'y avait pas de voie métabolique connue dans la nature pour générer ce synthon.

Entretien avec le directeur du Cinabio, juillet 2015

Comme l'indique l'extrait ci-dessus, l'objectif du projet synthacs est de proposer un procédé de fermentation partielle pour la création du 24DHB, aisément transformable par une réaction chimique en HMTB, l'analogue de la méthionine qui est la forme sous laquelle est vendu le produit final. Difficilement synthétisable par chimie, ou alors à des prix élevés, et inconnu dans le métabolisme des êtres vivants à ce jour, le 24DHB est considéré comme un synthon chimique, fragments plus simples, réels ou hypothétiques d'une molécule⁶⁰².

⁶⁰² « Le terme trouve son origine dans la méthode dite de l'«analyse rétrosynthétique», qui consiste à concevoir un chemin de synthèse d'une molécule en la considérant comme la combinaison de fragments plus simples, réels ou hypothétiques, appelés «synthons», qui sont traduits ensuite en réactifs servant de points de départ à la synthèse réelle, souvent une synthèse combinatoire. » Extrait du dépôt de projet <http://www.education.gouv.fr/bo/2005/37/CTNX0508682K.htm>

Ce terme est également repris par les membres de Global Bioenergie pour décrire leur produit, l'isobutène.

Identifier et protéger des voies et des marchés par rétrosynthèse : un arbitrage scientifique et économique où le brevet occupe une place centrale

Aucun organisme connu à ce jour ne produisant naturellement le 24DHB, l'objectif était de concevoir de nouvelles voies métaboliques à un microorganisme afin qu'il synthétise le 24DHB à partir d'un précurseur cellulaire. Ces voies métaboliques ont été pensées par un raisonnement dit rétrosynthétique. Couramment utilisé en chimie de synthèse pour trouver comment synthétiser une nouvelle molécule, ce raisonnement appliqué à la biochimie consiste à « remonter » le chemin réactionnel de formation d'une molécule analogue pour identifier une ou plusieurs voies possibles à la synthèse du composé désiré (Figure 37). L'originalité du projet a donc été de penser la synthèse du 24DHB à partir de la rétrosynthèse d'une molécule proche et de reconstruire par la suite des *voies métaboliques* dont certaines réactions n'étaient catalysées par aucune enzyme connue. Le nœud du projet a donc été de pouvoir mettre au point de « nouvelles » enzymes à partir d'enzymes déjà caractérisées. Trois voies ont été identifiées, deux en phase préliminaire (2009) et une plus récemment pendant le projet synthacs (2012) (Figure 38). Il faut noter ici que la pertinence d'une nouvelle voie métabolique implique de multiples dimensions et résulte d'un arbitrage entre des paramètres qui sont à la fois, techniques, scientifiques mais aussi économiques et juridiques.

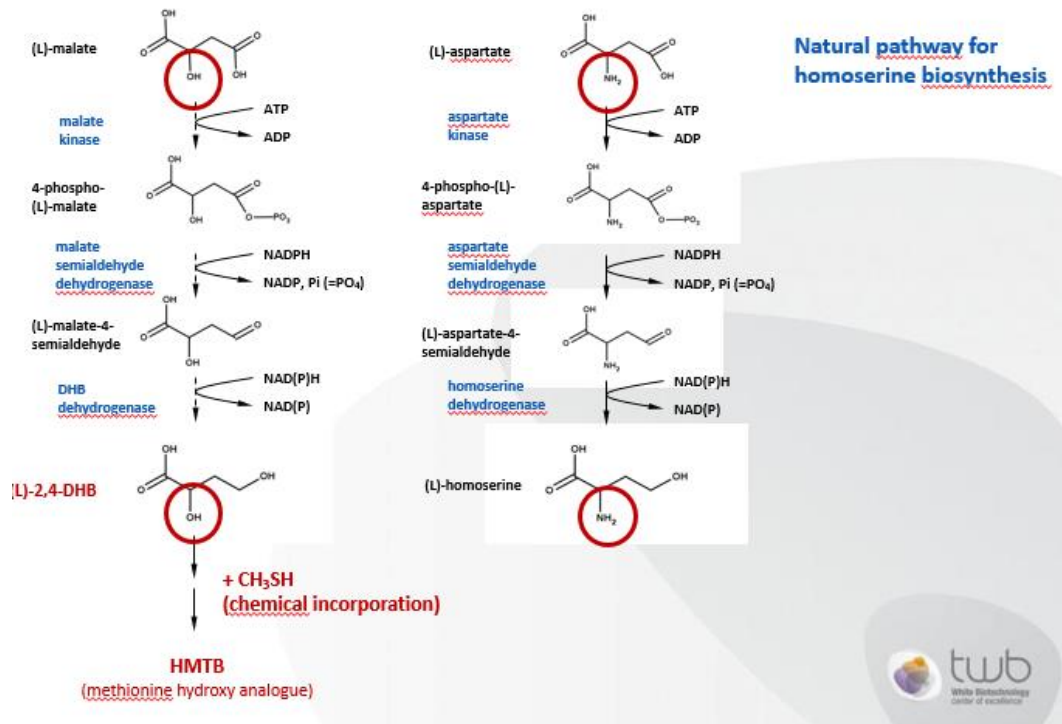


Figure 37: Extrait d'une présentation du projet Synthacs résumant l'approche rétrosynthétique. Source: Personnelle

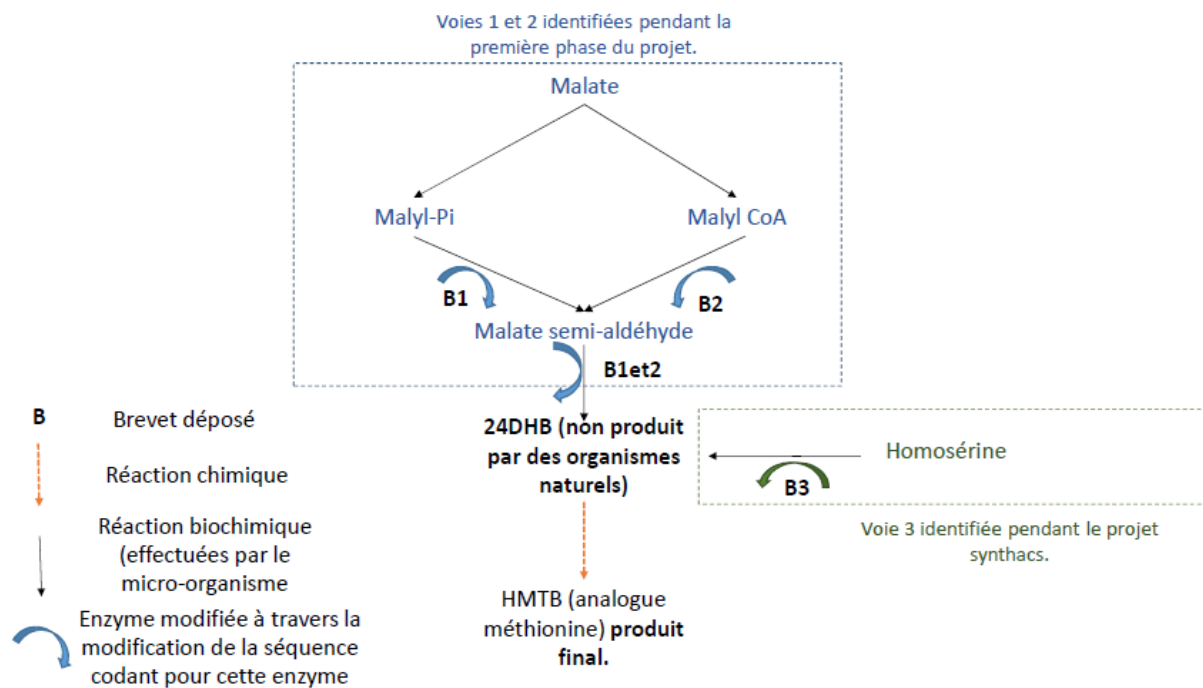


Figure 38: Schéma réalisé par nos soins résumant les voies synthétiques du projet Synthacs.

L'élaboration des voies métaboliques synthétiques par rétrosynthèse a été réalisée par un post-doctorant (futur chef du projet synthacs) au cours d'une étude essentiellement bibliographique où l'objectif était d'« évaluer la technologie existante des

concurrents, de proposer plusieurs stratégies pour produire la méthionine par voies synthétiques. »⁶⁰³ Deux voies ont été théoriquement identifiées et proposées à Adisséo qui a finalement choisi de prolonger l'étude en finançant le projet Ecometh. L'objectif de ce projet, intégralement financé par Adisséo, était de produire une preuve de concept quant à la faisabilité de la voie synthétique sélectionnée. La faisabilité scientifique et pratique –est-ce qu'il est possible de produire la méthionine en intégrant une nouvelle voie métabolique dans un microorganisme- allait de pair avec une faisabilité économique –est-ce que le procédé développé est concurrentiel. Il ne s'agissait pas uniquement de produire un précurseur de la méthionine mais d'en produire *suffisamment* relativement aux procédés existants. A partir de la voie synthétique théorique, des modélisations stœchiométriques ont été effectuées afin de déterminer le rendement théorique maximal espéré. L'idée est ici de savoir combien de grammes de produit peuvent être attendus à partir d'une molécule de réactif (le malate dans notre cas) sachant que la voie synthétique doit s'intégrer au métabolisme du microorganisme modifié entraînant des « fuites » de molécules intermédiaires. Cette étape est aussi l'occasion d'identifier des chemins réactionnels alternatifs qui du point de vue stœchiométrique sont équivalents et peuvent donc théoriquement arriver au même rendement de 24DHB. Comme on le voit sur la Figure 38, trois chemins réactionnels ont été retenus et sont l'objet de recherche dans le projet. Si les deux premiers sont les chemins historiques, les premiers identifiés, le troisième est plus récent et a été lancé en 2012 pendant le projet Synthacs suite à la découverte d'une nouvelle alternative pour la 24DHB. La découverte et construction de ces voies est systématiquement associées au dépôt d'un brevet pour des raisons dites « défensives », c'est-à-dire pour empêcher la concurrence de contourner la voie brevetée :

«Oui, les deux sont travaillées en parallèle. C'est pour des raisons défensives. Parce qu'en termes de stœchiométrie⁶⁰⁴, c'est pareil. Ça veut dire que quelqu'un qui est capable de mettre ça en œuvre aura accès au même rendement que nous. D'accord? Donc il fallait fermer cette porte. Il fallait avoir un brevet qui interdit aux autres de faire comme ça. »

⁶⁰³ Extrait d'entretien avec le chef du projet Synthacs, mars 2015

⁶⁰⁴ La stœchiométrie est « un calcul qui permet d'analyser les quantités de réactifs et de produits qui sont en jeu au cours d'une réaction chimique. » Wikipédia.

Entretien avec un responsable projet Synthacs, mars 2015

En 2011 et après 18 mois de recherche, le projet Ecometh est évalué par Adisséo qui décide de prolonger les recherches dans un partenariat public-privé *via* les investissements d'avenir. Comme nous le mentionne le chef du projet synthacs, la décision de prolonger la mise au point d'un procédé biochimique pour la production de méthionine est décidée suite à une évaluation de type bénéfice-risques :

« Y avait des évaluations... On a dit, qu'est-ce qui rend notre idée pertinente, c'est 1- le gain potentiel: productivité en rendement, en coût pour le procédé global. Donc on multiplie par deux le rendement méthionine sur glucose Tu fais ça, tu écrases le marché. Donc y avait un gain potentiel énorme, et 2-est-ce que l'idée est pertinente, quels sont les verrous pour convertir le malate en DHB ? Notre voie synthétique contient trois réactions. [842,7] et on a jugé qu'il est faisable de reconstruire trois enzymes qui font ce boulot-là. Aujourd'hui ça se fait de modifier une enzyme pour qu'elle fasse un boulot mieux sur un substrat mieux qu'avant. Ce qui est relativement nouveau, c'est de concevoir la voie et d'avoir l'ambition et le courage de multiplier cet effort par 3 [...]. Puis ils ont évalué le risque financier avec le gain potentiel et ils trouvaient que c'était faisable, ils y croyaient. »

Entretien avec un responsable projet Synthacs, mars 2015

L'identification des voies métaboliques à concevoir n'est pas faite seulement en fonction de l'efficacité théorique de la voie (rendement maximal) mais intègre une efficacité et une pertinence économique (évaluation risque-bénéfice) et une connaissance juridique (qu'est-ce qui peut et doit être breveté pour assurer le fonctionnement de la voie).

Les étapes de la conception des voies synthétiques

Devenu lauréat des investissements d'avenir⁶⁰⁵, le projet synthacs rassemble une équipe de 8 personnes avec pour objectif la poursuite de la mise au point du procédé. La première phase du projet relevait quasi exclusivement de l'enzymologie puisqu'il s'agissait de changer la spécificité d'enzymes existantes afin que ces dernières, une fois modifiées, puissent catalyser les réactions de la voie synthétique. Le projet synthacs a alors pu bénéficier de l'expertise de l'équipe « catalyse et ingénierie

⁶⁰⁵ Nous reviendrons sur le rôle des investissements d'avenir dans la dernière partie de notre travail.

moléculaire enzymatique » du LISBP qui est l'une des équipes référentes dans le domaine en France. Ces modifications sont placées sous l'expression d' « ingénierie semi-rationnelle » puisqu'elles consistent dans la modification aléatoire de la séquence d'ADN des gènes codants pour l'enzyme de façon mais dans une région restreinte (quelques paires de bases) dont l'on sait qu'elles codent pour le site actif, responsable de la spécificité de substrat de l'enzyme. Une fois intégré au sein de micro-organismes hôtes, ces milliers de séquences différentes constituent ce que l'on appelle une librairie et sont conservées dans l'attente d'être criblées. Bien connu dans le milieu pharmaceutique, le *screening* consiste à déceler, parmi les très nombreuses enzymes créées, celle qui est la plus active, c'est-à-dire, celle qui catalyse le mieux la réaction voulue. Ce travail est mené par les membres du projet intégrés à l'équipe d'enzymologie mais fait également intervenir des modélisateurs dont le but est de proposer les mutations à effectuer à partir de prédictions.

La seconde phase est essentiellement une affaire d'ingénierie métabolique et consiste à associer les gènes modifiés codants pour les nouvelles enzymes dans une ou plusieurs unités régulatrices (opéron) et de l'introduire dans le microorganisme afin de tester l'efficacité de la voie synthétique. Ce faisant, le métabolisme de l'organisme hôte peut être perturbé (baisse de croissance, blocage de voies essentielles) et réciproquement, il peut empêcher la voie synthétique de fonctionner. S'en suit un ensemble de manipulations de biologie moléculaire consistant à enlever certains gènes (délétion) de façon à optimiser la voie synthétique tout en conservant des caractéristiques essentielles à la survie du microorganisme. Des modélisations dites cinétiques peuvent être alors sollicitées pour anticiper les conséquences de l'introduction d'une nouvelle voie dans un organisme. Issues de la biologie des systèmes, ces modélisations reposent sur un recensement exhaustif de l'ensemble des réactions chimiques de l'organisme hôte. Souvent « insuffisantes » de l'avis du chef de projet synthacs, ce dernier revendique à l'inverse une plus grande efficacité dans « l'art de l'ingénieur »⁶⁰⁶ pour identifier les modifications pertinentes. Du fait de l'importance des compétences en biologie moléculaire requises et au temps nécessaire pour la construction de chaque souche, des nouveaux membres ont été recrutés afin de pouvoir tester suffisamment de constructions différentes.

⁶⁰⁶ Extrait entretien. Extrait d'entretien avec le responsable projet Synthacs, mars 2015

Enfin, la dernière phase est celle de la fermentation où à la différence des phases précédentes, le micro-organisme est placé dans un plus grand volume, en milieu fermé où il est possible de contrôler les conditions (pH, température, apports d'éléments) mimant les conditions industrielles à échelles réduites. Cette fermentation est effectuée en lien avec le plateau technique du TWB⁶⁰⁷ qui met à disposition des fermenteurs de taille réduite (0,5L) par rapport aux fermenteurs industriels (plusieurs centaines de mètre cubes). Cette étape est appelée *scale-up* et est fréquemment désignée comme étant la plus cruciale puisque c'est seulement à partir d'une production à une certaine échelle que le procédé sera considéré comme crédible pour les industriels. Le Pr François fait état du caractère décisif du *scale-up* indiquant que le :

«Travail qu'on fait d'optimisation d'une souche en termes d'optimisation moléculaire faut vraiment se rendre compte que c'est rien! C'est pas grand chose par rapport au coût final. C'est pour ça que, le goulet d'étranglement il est rétréci, y a énormément de travaux qui sont faits à la base mais en coûts réels ! pff. C'est peut-être 10% du coût total du procès final. »

Entretien avec Jean-Marie François, mars 2015

c Un projet public/privé à l'épreuve

Tout comme le projet hydrocortisone, Synthacs est organisée selon une logique de projet qui identifie des phases et des objectifs de performances de la souche à laquelle est indexée la poursuite des recherches. Chacune de ces phases est séparée par un Go/No Go. Ce terme évoque l'aspect crucial de l'épreuve qui détermine si un projet doit se prolonger ou être abandonné. Concrètement un Go/No Go est une réunion rassemblant tous les membres du projet, coordinateur académique, chef de projet qui présentent leurs résultats au comité de pilotage constitué des personnes qui financent le projet. La réunion est donc l'occasion de comparer les résultats obtenus par rapport aux objectifs fixés pour évaluer le travail effectué mais est également l'espace où est évoqué les aspects plus stratégiques : le devenir des travailleurs précaires du projet (reconduction de contrats) mais également dépôt de brevets, partenariats,

⁶⁰⁷ Les autres étapes utilisaient également les plateaux techniques du TWB mais c'est particulièrement le cas pour la fermentation.

investissement, remise de primes aux membres du projet si les objectifs ont été remplis.

Directeur CINABIO : C'est essentiellement sur des jalons de performance. Le premier Go/No Go qui a permis de décider d'aller dans ce projet synthacs entre Ecometh et Synthacs et bien déjà montrer qu'on avait déjà quelques milligrammes de produits fabriqués par une souche. Et là ça a fait l'objet de brevets, cette voie est brevetée et ça nous a dit que ok là ça peut être intéressant donc nous on a dit on y va mais on ne peut pas y aller seuls. Il faut qu'il y ait un partenaire qui mette un peu d'argent parce que c'est des projets qui sont sur 5 ans à 10 millions d'euros quoi. Et donc on a eu ce fameux budget total de 9 millions d'euros avec le projet synthacs et puis finalement on n'avait pas les compétences. Il fallait réunir un certain nombre de chercheurs spécialisés dans leur domaine [...]. Nous on s'engage à mettre environ 1,5 millions d'euros par le biais de main d'œuvre et de cash. Et l'Etat mettait par le biais de chercheurs et de subventions, mettait le reste. Et donc ça c'était le premier Go/No Go en fait.

Benjamin Raimbault : Et je crois qu'il y a eu une étape très récemment, le ?

[Directeur CINABIO]: voilà, après dans le cadre du projet synthacs on a eu d'autres Go/No Go et notamment un qui devait nous faire passer, parce que le projet a été conditionné, l'Etat a dit oui c'est un projet qui est risqué mais c'était bien l'objectif de ces appels à projets et je finance, mais au bout de 2 ans je voudrais quand même que ce que vous pensiez avoir atteint soit atteint. Ou 3 ans. Et donc c'était ce fameux Go/ No Go qu'on a passé là récemment, supérieur à Xg/L.

Entretien avec le directeur du Cinabio, mars 2015

Cette dernière citation illustre le rapport d'Adisséo aux biotechnologies et son rapport à la puissance publique en matière de R&D⁶⁰⁸. Il faut noter le caractère décisif de l'engagement des pouvoirs publics dans le projet de recherche avec un financement de 3,5 millions d'euros en rupture avec une stratégie de développement des activités de R&D plus internalistes. Appartenant à la division santé de Rhône-Poulenc, les activités de recherche étaient essentiellement menées en interne et tournées autour de la chimie. A partir de la fin des années 90, Adisséo se lance timidement dans les biotechnologies par l'enzymologie. La création de CINABIO en 2005 marque à la fois l'engagement d'Adisséo à développer les activités de biotechnologies, le manque

⁶⁰⁸ Des travaux supplémentaires seraient nécessaires pour voir dans quelles mesures cette trajectoire pourrait illustrer un mouvement plus général de l'industrie chimique.

de capacités en interne (enzymologie, biologie moléculaire et fermentation) et une politique scientifique reposant sur un financement partiellement public. Pour l'heure, malgré les brevets et l'obtention d'une souche produisant de la méthionine à un titre potentiellement intéressant, la production de la méthionine d'Adisseo reste centrée sur le procédé chimique avec notamment l'ouverture en 2018 d'une usine chimique en Chine⁶⁰⁹.

4) Une régulation industrielle

L'utilisation du terme *cell factory* s'est progressivement développée au cours des années 1990 et désigne une cellule ou microorganisme que l'on a modifié afin qu'il/elle soit capable de transformer un substrat en une molécule d'intérêt. En ce sens, ce terme ne fait que redéfinir un usage qui s'est fortement développé à partir des années 1970-80 dans la synthèse d'acides aminés et de vitamines et qui utilisait déjà des bactéries, modifiées ou non, pour remplacer certaines étapes chimiques. Dans sa version la plus récente, l'objectif est d'intégrer un maximum de réactions chimiques au sein même du métabolisme de l'organisme. On peut évidemment critiquer la métaphore fordienne qui consisterait à assimiler le microorganisme à une usine où les voies métaboliques seraient autant de chaînes de production conduisant au produit désiré. Néanmoins, notre point ici est de montrer en quoi le microorganisme est conçu, non pas comme une usine⁶¹⁰, mais comme une entité devant s'adapter au milieu industriel. Ceci implique deux éléments essentiels.

Le premier élément est d'ordre épistémologique et revient à affirmer l'importance du milieu dans l'existence d'un être vivant. Dans son ouvrage, la connaissance de la vie, Canguilhem insiste sur la notion de milieu dans l'accès à une connaissance des êtres vivants en écrivant que « *Les formes vivantes étant des totalités dont le sens réside dans leur tendance à se réaliser comme telles au cours de leur confrontation avec leur milieu, elles peuvent être saisies dans une vision, jamais dans une division.* » (p21) Le cadrage des recherches détaillées ci-dessus n'est pas construit autour de la mise à jour du sens biologique des microorganismes mais bel et bien d'un objectif industriel. Néanmoins, il existe une prise en compte de ce sens biologique, de cette

⁶⁰⁹<http://www.adisseo.com/adisseo-prevoit-de-construire-une-nouvelle-usine-de-methionine-liquide-a-nanjing/>

⁶¹⁰ Les acteurs sont souvent beaucoup plus subtils qu'une lecture métaphorique prise au pied de la lettre.

confrontation inéluctable avec le milieu qui conditionne les pratiques de modifications de ces microorganismes. Il ne s'agit pas de construire une cellule « châssis » comme on construirait une usine et tel qu'on l'entend dans les discours de certains biologistes de synthèse, mais bien d'imposer à un organisme un fonctionnement dans un milieu donné.

« Ca m'amuse quand je vois les gens qui raisonnent sous forme de reconstruction de cellules de modèles en disant je vais pouvoir tout maîtriser mettre ça là et puis ça, et en vrai c'est vrai in fine c'est super de faire ça, c'est intéressant sauf que ils savent très bien que quand ils vont toucher le machin ils vont tout bousiller et se dire qu'est-ce que j'ai fait c'est pas du tout ce que j'attendais. Ou pas complètement. C'est à dire qu'il va répondre à ce que tu veux mais il va perturber d'autres choses qui n'étaient absolument pas prévues. Parce que le système va s'adapter et il a cette capacité fantastique de s'adapter. [...] Je reviens à cette constante: une cellule vit pour elle-même: homéostasie, et pour se reproduire. Elle en a strictement rien à foutre que tu ailles lui demander la molécule A. Mais toi tu le veux! Le biotechnologue il se dit, finalité, son objectif-fonction comme on dit, c'est de faire cette molécule. Ça va en quelque sorte à l'encontre de la fonction objective de la cellule. Elle veut faire de la biomasse, elle veut se diviser, elle veut croître. »

Entretien avec le responsable projet Synthacs, mars 2015

Les scientifiques rencontrés dans les deux projets travaillent à mettre au point des voies métaboliques particulières, néanmoins ils gardent en tête l'intégration de ces voies synthétiques à un organisme imprévisible dont il faut minimiser les comportements incertains.

Ceci nous amène à notre deuxième argument qui est proprement matériel puisqu'il revient à dire que la mise au point d'un tel microorganisme implique un espace de travail qui n'est plus uniquement celui du laboratoire. En effet, conformément au point précédent, les conditions matérielles de l'usine doivent donc être intégrées dès la phase de conception de la souche. Cette dernière ne doit pas seulement être testée dans une fiole de verre, en petits volumes et nourrie avec des substrats purifiés de laboratoire. La crédibilité scientifique et économique implique de tester la souche dans des conditions dites industrielles : gros volume (pression, turbulences), à partir de substances non purifiées. La montée en échelle est progressive et implique tout un ensemble d'instruments (fermenteurs de quelques centaines de mL à plusieurs L, pilote préindustriel) et compétences spécifiques, notamment en termes de management (les réunions Go/No Go). Nombreuses sont les souches aux

performances exceptionnelles en conditions de laboratoires qui ont été par la suite incapables de pouvoir produire le composé dans les rendements attendus. Ce point invite donc à élargir l'espace d'expérimentation et à intégrer des instruments coûteux, volumineux impliquant des formes de partenariats spécifiques entre académie et industrie comme l'ont illustré les deux trajectoires de la méthionine. De façon très concrète et de l'aveu du directeur du CINABIO, cela explique l'implantation du centre CINABIO sur le campus de l'INSA de Toulouse où il est possible à la fois de bénéficier de compétences scientifiques en fermentation de renommée mondiale et d'infrastructures comme le CRITT Bioindustries qui met à disposition des fermenteurs aux industries pour la mise au point de bioprocédés. Ces infrastructures expérimentales ne sont qu'un aperçu du site de production finale de la méthionine qui est conçu pour produire plusieurs dizaines de milliers de tonnes par an de méthionine. La géographie de ces usines est directement corrélée avec une disponibilité en matières premières qui varie suivant le procédé développé. Ainsi, une production de méthionine par voie chimique sera située à proximité des infrastructures de la pétrochimie en raison des substrats utilisés alors que, potentiellement, une usine conçue à partir d'un bioprocédé utilisant du glucose sera installée au cœur des régions agricoles et près des sites agro-industriels⁶¹¹. Ce dernier point est un argument avancé par les industriels pour justifier l'implication de l'Etat dans le financement de leur recherche qui permettraient de ré-industrialiser (ou maintenir une activité industrielle déjà en place) sur le territoire français. On peut néanmoins douter de l'effectivité à terme d'une telle promesse au regard de la construction des usines fondées sur des bioprocédés et de la géographie des cultures nécessaires à l'obtention des matières premières (huile de palme notamment).

Suivre la méthionine nous a permis de retracer les étapes de développement des pratiques de l'ingénierie métabolique en France durant les années 2010 et montrer la manière dont le domaine se stabilise littéralement entre l'académie et l'industrie. Au final, nous n'avons à aucun moment pu dissocier le caractère industriel et scientifique d'une molécule qui est à la fois la preuve scientifique que les scientifiques maîtrisent les régulations du métabolisme et le produit d'intérêt dont le devenir est d'être vendu

⁶¹¹ Notons au passage que l'autre *success story* français, *Global Bioenergies*, a développé son procédé de production de l'isobutène sur le site de Pomacle-Bazancourt, région historiquement référente pour l'AgroIndustrie.

et consommé par des poulets ou porcs d'élevages intensifs. Dans les deux cas, le système expérimental est établi autour de la construction de voies métaboliques dont on relèvera la faible utilisation de la modélisation et la centralité de savoirs bien établis et peu innovants comme la fermentation et la microbiologie. Ces voies métaboliques sont des bio-objets associant des éléments hétérogènes essentiellement régulés par l'industrie tant du point de vue des représentations (voie métabolique analogue à une chaîne de production), des pratiques (le système expérimental et les inscriptions sont dépendantes de l'industrie), des figures du praticien ou encore des organisations (partenariat public/privé). Le suivi de l'hydrocortisone et la méthionine nous a entraînés à la découverte de pratiques confinées et régulées par l'industrie où la participation à la stabilisation de l'ingénierie au domaine académique était faible à l'exception de Philippe Soucaille. Bien que la circulation de ces molécules soit mondiale, notons que la production de savoirs étudiée est située dans l'espace français, en-dehors de programmes académiques mais non sans soutien de la part de la puissance publique qui finance directement la recherche via les dispositifs publics-privés. Mais qu'en est-il des pratiques où l'ingénierie métabolique s'académise comme c'est le cas aux Etats-Unis ?

C. Produire une voie académique par l'ingénierie métabolique : le cas de l'acide glucarique

En tant que membre du département d'ingénierie chimique, le laboratoire de Kristala Prather est basé au 50 Ames Street et côtoie fréquemment les anciens membres du BPEC comme Gregory Stéphanopoulos, Tony Sinsky ou Charles Cooney. L'équipe entourant la jeune assistante professeure du MIT ayant obtenu sa tenure (post permanent) à la fin des années 2000 est restreinte. Composé intégralement d'étudiants de second cycle, de doctorants ou de post-doctorants, l'effectif ne dépasse pas la dizaine de membres. Le laboratoire est une enclave biologique au sein d'un bâtiment dédié à la chimie et la plupart des bureaux alentours mentionne la présence d'instruments dont nous sommes peu familiers (lasers notamment). L'espace de l'expérimentation peut grossièrement être distingué en trois zones. La première zone est dédiée à la biologie moléculaire classique avec ses frigos chargés d'enzymes de restrictions, ses incubateurs où les souches modifiées croissent secouées d'un mouvement uniforme, ses congélateurs où sont stockées à -80°C les très nombreuses souches de levure et surtout d'*Escherichia Coli*, son espace dédié à l'électrophorèse et à la mise en visibilité de l'ADN etc. La seconde zone est centrée sur les instruments de la chimie analytique. On entend ronronner les colonnes HPLC à partir desquelles les praticiens guettent les fameux pics témoignant de la présence d'un composé chimique spécifique. La zone 2 n'est pas restreinte aux locaux du laboratoire et il arrive bien souvent que les membres du laboratoire de Prather s'invitent chez les collègues du département d'ingénierie chimique, ou bien de l'institut Koch voisin, pour utiliser des instruments analytiques plus « fins », c'est-à-dire plus crédibles quant à l'identification d'un composé chimique, comme la RMN. Enfin la zone 3 héberge quelques fermenteurs de taille réduite (quelques litres grand maximum). Peu utilisé lors de ma visite, on leur préfère un nouvel instrument, le BioLector dont l'avantage est de pouvoir simuler plusieurs dizaines de fermentations sur de petits échantillons. Chaque membre navigue entre ces zones sous le regard professoral d'un Francis Crick miniature dont la leçon fictive semble accompagnée d'un air de Ukulélé joué par une musicienne polynésienne qui rythme les va et vient des blouses blanches.

Extrait de journal de bord, mars 2016



Ce paragraphe se penche sur une dernière trajectoire de molécule : l'acide glucarique. Pour cela notre enquête traverse à nouveau l'Atlantique et retrouve le MIT autour des travaux de Kristala Prather, figure montante de l'ingénierie métabolique mondiale. Qui sont les scientifiques qui construisent cette voie ? Quelles sont les étapes ou épreuves de la conception de cette dernière ? Tout comme les cas précédents, le processus que nous décrivons se situe à l'intersection entre la construction d'une carrière (voie) en ingénierie métabolique et celle d'un bio-objet (la voie métabolique). Pour cela, nous nous basons sur l'ethnographie réalisée au sein de l'équipe de Kristala Prather entre les mois de février et mai 2016 au cours duquel nous avons pu lire les cahiers de laboratoires de la voie métabolique, participer aux réunions d'équipes hebdomadaires, assister aux différentes expériences et mener une série d'entretiens avec l'intégralité de l'équipe alors présente.

1) Concevoir la voie métabolique et académique de l'acide glucarique : du rapport du *Department Of Energy* à la preuve de concepts (2004-2008)

a Le DOE ouvre la voie de l'acide glucarique : construire une voie métabolique *de novo*

En 2004, Kristala Prather décroche un poste de recherche temporaire au sein du département d'ingénierie chimique du MIT. Après un doctorat auprès de Jay Keasling au Lawrence Berkeley National Laboratory suivi de quatre années passées au sein de la compagnie Merck à travailler sur la mise au point de procédés de production de composés pharmaceutiques, Prather revient au sein de l'institut où elle a passé ses années d'*undergraduate*. Lassée de travailler sur la mise au point de procédés de bio-conversion (une seule réaction par biologie), la jeune chercheuse cherche à rejoindre le milieu académique pour développer les procédés de fabrication de composés

chimiques à partir d'organismes vivants en construisant de nouvelles voies métaboliques :

« Kristala Prather: J'ai commencé mon laboratoire de recherche ici au MIT en 2004. Ce que je voulais mettre au point, pour le laboratoire, c'était de créer des microbes pour créer des composés qu'ils ne feraient pas normalement. J'ai été inspiré par le temps où j'étais à Merck où je travaillais sur la biocatalyse en donnant des enzymes spécifiques sur un substrat non naturel et je me suis dit "Ok y avait-il un moyen de développer un concept plus général pour penser aux voies, multi-étapes voies et pour les organismes d'obtenir des molécules qu'une cellule ... ne ferait pas. Je fais la distinction parce que pour nous c'était vraiment essayer de trouver une opportunité de faire quelque chose de différent que la nature avait fait ou de faire quelque chose où nous ne savions pas si la nature avait fait ou non.

Je suis parti avec cette vision pour le laboratoire. Ensuite, la question était de savoir quelle molécule prendre comme test. Pour moi, l'acide glucarique était moins importante en tant que molécule spécifique. Il a été choisi comme preuve de concept pour essayer de concevoir une nouvelle voie, la construire, puis identifier les limites d'une productivité élevée et ensuite essayer de développer des outils. La motivation pour l'acide glucarique vient en réalité d'un rapport qui a été écrit ... Je veux dire publié par le Département américain de l'Énergie, écrit par deux laboratoires nationaux appelés «Top Value Added Chemicals from Biomass ...» [...] Je passe les détails. J'ai regardé les molécules de la liste et je dis «Ok, quels sont les composés qui ne sont pas déjà fabriqués biologiquement? Par exemple, il y avait des acides aminés sur cette liste. Je ne voulais pas faire d'acide aminé parce qu'on connaît déjà les voies d'accès aux acides aminés et que certaines voies sont déjà bien développées. Il y avait d'autres molécules qui étaient trop difficiles comme point de départ pour faire biologiquement, le furane par exemple [2,5-Furan dicarboxylic acid (FDCA)].

B: Trop difficile selon quoi?

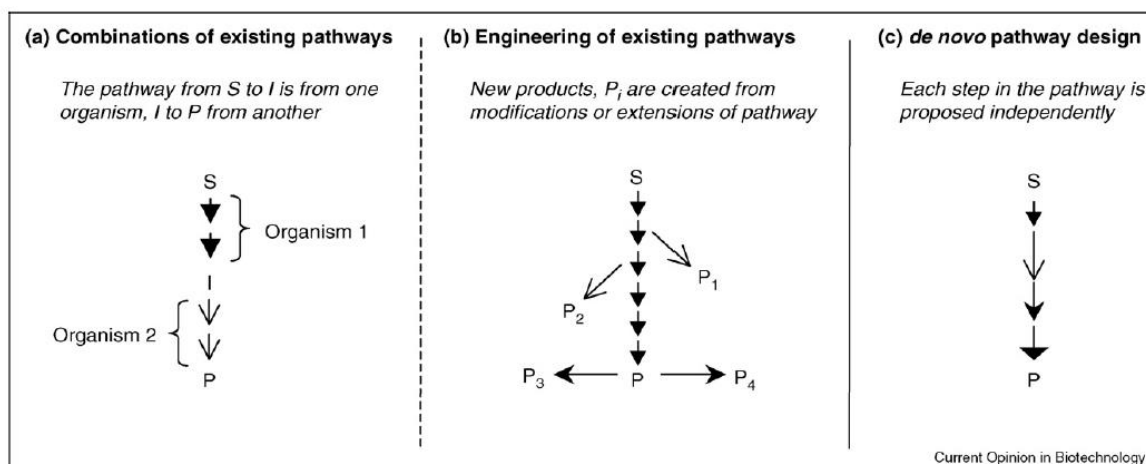
KJP: Trop difficile selon mon expérience. En les regardant d'un point de vue structurel, j'ai pensé qu'il serait difficile de comprendre comment ... Comment obtenir quelque chose de très simple, comme le glucose, jusqu'à la molécule. Il semblait qu'on pouvait commencer avec d'autres substrats de départ qui étaient plus proches du produit final, [...] Cela prendrait plus de temps que ce que j'avais en tant que professeur assistant, je commençais juste mon laboratoire. Donc, à partir de cette liste, nous avons choisi deux molécules différentes. L'une était celui qui à l'époque non produite par un organisme. L'autre était l'acide glucarique, l'acide glucarique était intéressant pour plusieurs raisons. Premièrement, c'est un produit naturel. Donc, nous savions que cela pourrait être produit par la biologie, mais la voie que nous avons trouvée, la voie entièrement décrite provenait de mammifères. Et c'était

très, très compliqué. Ca paraissait être un défi intéressant de prendre cette molécule qui existe dans la nature et de trouver suffisamment d'enzymes provenant de différents organismes pour les assembler à partir de quelque chose de simple comme le glucose en moins de réactions que la nature ne peut le faire. »

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

La citation ci-dessus est très éclairante pour montrer en quoi l'ingénierie métabolique se déploie aux Etats-Unis comme un domaine académique. Premièrement, bien qu'employée chez Merck pendant quatre années, Prather ne s'est jamais éloignée des milieux universitaires. Elle se montre particulièrement impliquée dans l'animation de la communauté des ingénieurs métaboliques en co-organisant avec James Liao et Jens Nielsen la 4^{ème} conférence internationale *Metabolic Engineering* au nom de l'entreprise Merck. Dans les éditions ultérieures, elle se montre de nouveau très présente en présidant plusieurs panels dont l'un avec Philippe Soucaille à l'occasion de la conférence de 2006 organisée aux Pays-Bas par DSM et le *Kluyvert Center* de Delf. Membre de l'AICHE-l'association des ingénieurs chimistes- elle rejoint l'IMES et est aujourd'hui l'une des huit membres du conseil de la société savante de l'ingénierie métabolique. Deuxièmement, si les travaux sont molécules-orientées, le choix de l'acide glucarique n'a que peu à voir avec une stratégie économique ou industrielle. Prather insiste bien sur le fait que l'acide glucarique est pris comme un exemple, une preuve de concepts démontrant qu'il est possible de créer de nouvelles voies métaboliques en associant des enzymes entre elles. Si une voie naturelle de synthèse de l'acide glucarique est déjà connue par les biochimistes, celle-ci n'est présente que chez les mammifères et elle implique pas moins de 10 enzymes. L'objectif de Prather et son équipe est alors de diminuer le nombre d'étapes nécessaires en construisant une voie n'existant pas dans la nature en adoptant une approche de rétrosynthèse fondée sur la vision modulaire du métabolisme (1 étape=1 enzyme). En 2008, l'ingénieure publie deux articles où elle indique que l'approche modulaire et rétrosynthétique est l'une des directions les plus prometteuses du domaine. Le premier est un article de revue qui identifie les différents travaux et stratégies pour l'ingénierie métabolique (Figure 39) alors que le second retrace les

étapes de conceptions d'un algorithme de détection de voies métaboliques à partir des bases de données disponibles⁶¹².



Strategies for biosynthetic pathway design. The third approach for *de novo* pathway specification is of particular interest.

Figure 39: Extrait d'un article scientifique publié par Kristala Prather en 2008 à propos des différentes stratégies de conception de voies métaboliques. Les deux premières stratégies sont les stratégies que nous avons pu rencontrer dans le chapitre précédent –hydrocortisone, artémisinine). Prather, K. L. J., & Martin, C. H. (2008). *De novo biosynthetic pathways: rational design of microbial chemical factories*. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(5), 468-474.

Enfin troisièmement, la motivation de Prather à rejoindre l'académie en synthétisant une nouvelle voie métabolique est permise grâce aux incitations du DOE et du MIT. Le rapport du DOE est une ressource clé pour choisir la bonne molécule « plateforme » qui lui permettra de valider sa position d'assistante professeure au sein du MIT. Alors qu'elle est employée chez Merck, Prather est aiguillée vers le rapport par un ancien professeur d'ingénierie chimique de l'université du Wisconsin alors directeur de la R&D en biotechnologie du chimiste Cargill, Doug Cameron, qui lui conseille de lire le rapport et de se concentrer sur une ou deux molécules identifiées par le DOE⁶¹³. L'ambition académique de Prather commande le choix des molécules qui doivent être à la fois assez difficiles à synthétiser par voies biologiques afin d'assurer une reconnaissance académique mais pas trop difficiles afin que les expériences puissent être réalisées depuis un laboratoire académique, fût-il du MIT. En résumé, davantage qu'une molécule qu'il s'agit de produire dans un horizon

⁶¹² Ces deux articles sont mentionnés en tant qu'il montre également le fort engagement de Prather envers la biologie synthétique sur lequel nous reviendrons dans la dernière partie. En effet, le premier article est financé par le programme SynBERC alors que le second est mené en partenariat avec Alfonso Jaramillo. Rodrigo, G., Carrera, J., Prather, K. J., & Jaramillo, A. (2008). DESHARKY: automatic design of metabolic pathways for optimal cell growth. *Bioinformatics*, 24(21), 2554-2556.

⁶¹³ Issu de l'entretien réalisé auprès de Kristala Prather, 27 avril 2016

commercial, l'acide glucarique pave la voie de la carrière académique de Prather. Cette dernière constitue essentiellement son équipe autour de l'élaboration de nouvelles voies métaboliques orientées autour de ces deux molécules qui encadrent les activités du laboratoire sur lesquelles nous allons désormais revenir.

b De la conception à la preuve de concept

En 2005, Prather recrute Tae Seok Moon, un jeune coréen formé à l'ingénierie chimique à Séoul avant de travailler quelques années dans la fermentation au sein de l'industrie pharmaceutique (LG BioSciences). Moon rejoint le MIT où il suit le cursus doctoral du département d'ingénierie chimique et est chargé d'identifier et de construire une voie métabolique minimisant le nombre de réactions chimiques nécessaires pour convertir le glucose en acide glucarique :

« Nous avons utilisé des bases de données métaboliques et nous dire «D'accord. Où est-ce que l'acide glucarique est associé à une enzyme? Et c'est ainsi que vous avez découvert qu'on pouvait fabriquer de l'acide glucarique à partir d'un composé nommé l'acide glucuronique, et que cette enzyme provenait d'une enzyme bactérienne. Et qu'on pouvait obtenir de l'acide glucuronique, car nous avons trouvé une enzyme de mammifère qui pouvait convertir le myo-inositol en acide glucuronique. Enfin, on pouvait obtenir du myo-inositol car il y avait un papier déjà publié, d'un gars noms John Frost laboratoire de Michigan State. Il a montré que'on pouvait prendre une seule enzyme de la levure ou un seul gène de la levure. il l'a exprimé dans E Coli et il obtenu 20g par litre de myo-inositol à partir du glucose. Au moins la première étape des voies avait été bien décrite et il avait été prouvé que ça marchait dans E Coli. La deuxième étape de la voie allant du myo-inositol à l'acide glucuronique, les gènes et les enzymes se sont révélés efficaces dans E Coli. La dernière étape était la conversion de l'acide glucuronique en acide glucarique dans ce cas, preuve dans la littérature d'une enzyme qui peut faire le travail à partir de microbio, système bactérien et particulier, mais nous avons dû cloner le gène nous-mêmes. Nous devions identifier la séquence d'ADN codant pour la protéine spécifique impliquée. Nous nous sommes retrouvés avec une voie avec trois gènes recombinants - le premier de la levure, le second de la souris, le troisième d'une bactérie - et en mettant les trois ensembles, on a pu obtenir de l'acide glucarique. D'un point de vue intellectuel [...] on a raccourci la voie de 10 à 3 réactions en prenant simplement différents gènes de différents organismes. »

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

La citation ci-dessus montre bien que la stratégie de rétrosynthèse de Prather s'appuie sur l'expérience des ingénieurs chimistes combinée à la disponibilité des bases de données (en particulier la base de données KEGG) pour « remonter » la voie

métabolique depuis le produit d'intérêt (l'acide glucarique) au produit source (glucose). Notons qu'à aucun moment, les praticiens ne mobilisent les algorithmes de prédiction de voies métaboliques pour identifier la voie potentielle de l'acide glucarique. La création *de novo* d'une nouvelle voie métabolique se doit d'être relativisée et davantage assimilée à un travail de combinaison de travaux sur le métabolisme initié depuis le début des années 80. Sur les trois enzymes qui composent la voie métabolique, deux (MIPS et MIOX) ont déjà été caractérisées laissant disponibles les séquences, les constructions génétiques et les protocoles de manipulations (seule la dernière enzyme, uronate dehydrogenases (Udh), doit être clonée et caractérisée).

Trois années sont nécessaires à Moon et aux étudiants inscrits en cursus ingénieur chimique du MIT de passage pour réaliser la voie métabolique (Figure 40).

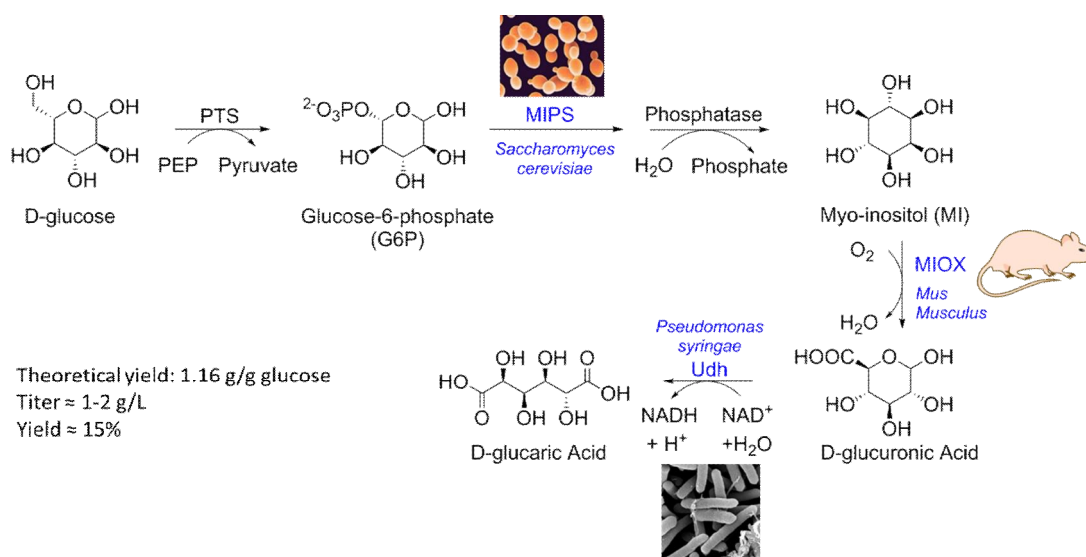


Figure 40 : Représentation de pathway construit par le groupe de Prather entre 2004 et 2009. On distingue 3 étapes chimiques, catalysées par trois enzymes provenant d'organismes différents : une bactérie (Udh), une souris (MIOX) et une levure (Ino1). Source : Extrait de la présentation d'une doctorante de Prather travaillant sur la voie métabolique (avril 2016)

A nouveau, nous ne nous attardons pas sur le grain le plus fin des pratiques qu'il nous a été donné d'étudier à travers les cahiers de laboratoires de TS Moon. Au lecteur curieux, précisons néanmoins, qu'une grande partie des manipulations a eu pour objet le calibrage des inscripteurs déjà abondamment décrit précédemment (chromatographie sur colonne⁶¹⁴) ou dans la littérature⁶¹⁵. La proximité avec le

⁶¹⁴ Les calibrages des chromatographies sur colonne ont demandé plusieurs semaines voire mois de travail.

⁶¹⁵ Nous renvoyons ici à nouveau à l'ouvrage de Adele Clarje et Joan Fujimura, « *The right tools for the job: At work in twentieth-century life sciences.* »

département d'ingénierie chimique est ici très importante puisqu'une partie de l'instrumentation du laboratoire de Stephanopoulos a été mobilisée.

La voie est conçue comme une voie académique. Conformément à l'objectif d'établir une preuve de concept à visée généralisante, Moon et Prather cherchent à faire abstraction à la fois de l'origine multi-spécifique des séquences des enzymes- qui sont prises comme une opération unitaire de base- et du micro-organisme dans lequel est supposée fonctionner la voie en question. L'utilisation de *Escherichia Coli* comme organisme choisi pour accueillir les constructions génétiques va de pair avec l'horizon académique dans lequel s'inscrit la conception de la voie. En tant qu'organisme modèle, *Escherichia Coli* est associé à de très nombreux outils standards qui facilitent grandement les manipulations⁶¹⁶ et permettent de tester rapidement les constructions génétiques. Abondamment utilisée dans le monde académique, *Escherichia Coli* est loin d'avoir la même popularité dans l'industrie ce qui vaut à Prather et son équipe quelques remarques quant à la pertinence des travaux menés sur l'acide glucarique :

« Les gens me demandaient souvent : « Pourquoi travaillez-vous dans E Coli ? Ce n'est probablement pas le meilleur organisme, la levure est plus utilisée dans l'industrie etc. » Ma réponse habituelle vis-à-vis de ces personnes était la suivante : « E Coli était le meilleur organisme dans lequel travailler pour quelqu'un qui essayait d'obtenir une tenure [place permanent au sein du système universitaire état-unien. »

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

Chacune des séquences codantes pour les enzymes est commandée à une entreprise de gène synthétique (DNA2.0) qui se charge d'optimiser les codons afin de faciliter l'expression⁶¹⁷ des séquences dans *Escherichia Coli*. Une fois reçue par colis, chaque séquence codante pour une enzyme est insérée dans un plasmide⁶¹⁸, introduit dans une souche particulièrement efficace pour exprimer l'ADN étranger, puis testée de façon indépendante (purification, test d'activité in vitro etc.). Durant les plusieurs heures ou

⁶¹⁶ « On utilise E Coli pour deux raisons. Premièrement, j'ai été formé sur E Coli, j'ai un biais (rire) qui est de travailler sur des choses que je connais et je demande à mes étudiants de travailler sur des choses que je connais. La deuxième raison [...] c'est qu'il existe de nombreux outils pour modifier E Coli, plus que pour n'importe quel autre organisme. » Entretien réalisé auprès de Kristala Prather, 27 avril 2016

⁶¹⁷ L'importance de l'industrie de gènes synthétique sera abordée dans la partie suivante.

⁶¹⁸ Le plasmide est composé de bien d'autres éléments indispensables à la bonne tenue du protocole (séquence codante pour un antibiotique, promoteur etc.)

jours de la manipulation, des prélèvements réguliers sont effectués dans le but de mesurer le taux de croissance de la bactérie ou bien d'identifier et de quantifier la présence des produits intermédiaires de la voie métabolique. Les trois plasmides sont ensuite introduits *ensemble* en grande quantité dans la bactérie afin de tester la voie métabolique dans son intégralité. De la même manière que ce que nous avons décrit pour les cas précédents, ce protocole est organisé autour de trois métriques : la productivité (quelle production en fonction du temps), le titre (la concentration de produit par L) et le rendement (pour une molécule de glucose introduite dans la solution, combien de molécules d'acide glucarique formées ?). La preuve de concept est achevée en 2008 et conduit à la rédaction de deux publications qui paraissent au cours de l'année 2009. Là encore, brevet et article scientifique sont les deux faces d'un même travail. Un article scientifique est publié dans la revue *Applied and Environmental Microbiology*⁶¹⁹ en février alors qu'un brevet protégeant la voie métabolique est déposé en avril⁶²⁰.

La construction de la carrière académique de Prather est indissociable de la mise en place d'un système expérimental orienté vers la construction d'une voie académique de l'acide glucarique au sens où il s'agit en premier lieu de parvenir le plus rapidement possible à la production d'articles scientifiques (ce qui ne n'empêche en rien le fait que la publication soit accompagnée de la publication d'un brevet). A travers la réalisation de cette preuve de concept, l'objectif de Prather est de contribuer à la généralisation de l'ingénierie métabolique effaçant les spécificités des procédés (produit et organisme)⁶²¹.

2) Optimiser la voie

Bien que les résultats de la preuve de concept soient plutôt encourageants (1g/L), les conclusions de l'article soulèvent d'importantes limites en particulier vis-à-vis d'une

⁶¹⁹ Moon, T. S., Yoon, S. H., Lanza, A. M., Roy-Mayhew, J. D., & Prather, K. L. J. (2009). Production of glucaric acid from a synthetic pathway in recombinant *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*, 75(3), 589-595.

⁶²⁰ « The invention relates to the production of glucuronic and glucaric acid in cells through recombinant expression of myo-inositol 1-phosphate synthase, myo-inositol oxygenase and uronate dehydrogenase. Cloning and characterization of the gene encoding uronate dehydrogenase is also disclosed". <https://patents.google.com/patent/US20110124065>

⁶²¹ Ceci est bien évidemment à mettre en lien avec l'implication de Prather au sein d'une autre approche de la bio-ingénierie que nous avons développé dans la partie 1 à savoir les biobrick™.

éventuelle industrialisation du procédé. L'enzyme issue de la souris, MIOX, est rapidement identifiée comme « l'étape limitante » de la voie qui empêche d'atteindre les rendements théoriques. Une seconde phase consistant à « optimiser » la voie métabolique s'ouvre alors. L'optimisation de la voie métabolique ne signifie pas uniquement la maximisation de l'expression des séquences codantes pour les enzymes. En tant qu'elle détourne les flux de matières « naturels » de la cellule, la voie de l'acide glucarique est en compétition avec d'autres réactions au sein du micro-organisme. Le travail d'optimisation oscille ainsi entre l'augmentation de l'activité de l'enzyme limitante de la voie et la diminution du fardeau de la voie métabolique pour l'organisme hôte (« *metabolic burden* »).

Dans ce paragraphe, nous revenons sur les phases d'optimisation en tâchant de lier les sens que revêt ce terme d'un point de vue technique-en quoi l'objet voie métabolique est-il optimisé ?- et social- en quoi l'optimisation de la voie métabolique traduit également une trajectoire professionnelle permettant à Prather d'assurer une position académique centrale ? Au sein de ce travail d'optimisation, mené de façon conjointe dans le monde académique et industriel, nous distinguons deux temps relativement à l'implication de Kristala Prather au sein de la biologie synthétique.

a Temps 1 : Optimiser la voie grâce aux outils de la biologie synthétique (2008-2015) : la parenthèse biobrick™

«Les deux premières choses que vous faites pour optimiser sont premièrement le « knock-out⁶²² » les gènes qui codent pour des réactions concurrentielles- vous limitez les possibilités que votre substrat soit utilisé pour autre chose- et le second est de sur-exprimer- produire plus- les enzymes de votre voie métabolique ce qui paraît entièrement logique. Dans notre cas, nous avons surexprimé ce qui pouvait l'être mais il n'y avait aucun knock-out évident car la première molécule de notre voie métabolique était le qui est la première molécule issue du glucose dans le métabolisme tel qu'on le connaît. Nous devons penser à d'autres solutions, plus créatives, de répondre à ces limitations. La plupart de ces outils ont été développés dans E Coli puis transférés sur d'autres organismes. Donc E Coli était le meilleur endroit [place] pour faire des choses encore exploratoires et très nouvelles. »

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

⁶²² Le knock-out est une technique de biologie moléculaire consistant à inactiver l'expression d'un gène.

Comme l'indique la citation ci-dessus, la voie métabolique de l'acide glucarique est située très en amont du métabolisme ce qui rend difficile les stratégies d'optimisation. Mettre sous silence les gènes codants pour des enzymes en compétition avec le substrat de la première enzyme de la voie implique d'empêcher l'organisme d'assimiler le glucose et provoque sa mort. De plus, Prather et Moon ont également montré que l'activité de l'enzyme limitante pouvait être augmentée en présence de son substrat, le myo-inositol, dont il s'avérerait que la présence influençait le repliement de l'enzyme (et donc son efficacité). S'il est possible d'ajouter du myo-inositol dans le milieu de culture, ceci augmente cependant le coût du procédé dans une optique d'industrialisation ; ce qui amène les praticiens à exclure cette solution. La voie métabolique offre ainsi à Prather et son équipe le loisir de tester de nouvelles stratégies directement inspirées de l'approche biobrick™ dans laquelle Prather trouve une manière de dépasser l'ingénierie métabolique (Partie 1, Motif 2). Rappelons ici que Prather est l'un des membres fondateurs de nouvel *Engineering Research Center* (ERC) financé par la *National Science Foundation* dédié au développement de la biologie synthétique (le SynBERC). A cet égard, elle participe au moins deux fois par an aux retraites collectives dans lesquelles se réunissent les PI et étudiants de l'ERC pendant plusieurs jours afin de partager leurs travaux. La plupart des outils développés par la très jeune communauté s'inscrit dans l'objectif de « faciliter l'ingénierisation de la biologie » et utilisent donc *Escherichia Coli* comme organisme-modèle. Durant l'année 2008, Prather discute avec un jeune post-doctorant de Jay Keasling membre du SynBERC, John Dueber. Ce dernier est en voie de monter son propre laboratoire au sein du flambant neuf institut pour les biosciences énergétiques. Depuis quelques années, Dueber est très impliqué dans les prémices de la biologie synthétique et dans la compréhension des phénomènes biologiques depuis une vision électronique et informationnelle du vivant. En 2004, il publie un article avec Wendell Lim (université de San Francisco) où il montre l'importance dans les mécanismes de signalisations moléculaires des protéines appelées « *scaffold* [échafauds] » en tant que ces dernières permettraient de lier physiquement différentes molécules. Lors des discussions au sein de SynBERC, Dueber propose alors à Prather une collaboration :

“Je connais John depuis SynBERC. Un jour il m'a dit « Si dans les prochains mois tu as une voie où les échafauds peuvent être utiles, fais moi signe. » Nous avons montré que la seconde enzyme [MIOX] était

l'enzyme limitante de la voie et de plus qu'elle semblait très influencée par la présence de son substrat. J'ai alors contacté John en lui disant que nous avions une bonne voie à tester [...] L'idée était alors de rapprocher les deux enzymes ensemble [Ino1 et MIOX]. Si elles sont suffisamment proches l'une de l'autre, la concentration locale de l'enzyme A, qui est aussi le substrat de l'enzyme B, augmente⁶²³. “

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

L'idée de Dueber est de tester l'effet des protéines échafauds sur la voie de l'artémisinine (sur laquelle travaille le laboratoire de Keasling) et sur la voie de l'acide glucarique afin de montrer la possibilité de mettre au point des outils moléculaires génériques permettant d'ingénieriser la biologie. Si les voies sont différentes, elles sont toutes les deux le résultat de plusieurs années de travail effectué au sein d'*Escherichia Coli*. Pour Prather, l'opportunité est importante à saisir en tant qu'elle lui permet d'étoffer les méthodes traditionnelles de l'ingénierie métabolique par la biologie synthétique.

Puisque la voie de l'acide glucarique ne peut être optimisée à travers la mise sous silence de certains gènes, les protéines échafauds offrent une solution originale pour rapprocher physiquement le substrat de l'enzyme limitante (MIOX). De la même manière, cette collaboration lie Prather aux travaux de Jay Keasling et témoigne de l'originalité de Prather à investir un domaine scientifique émergent (la biologie synthétique) pour gagner la reconnaissance des institutions académiques. Au-delà de la stratégie individuelle, le SynBERC joue un rôle homologue aux protéines échafauds en tant que le centre-distribué géographiquement comme nous l'avons vu - met en relation des travaux très variés :

*« Nous savions que la voie était limitée alors on s'est dit pourquoi pas essayer de régler ces limitations en utilisant une nouvelle technologie ? Tout cela était complètement **catalysé**⁶²⁴ par le fait que nous étions tous dans SynBERC. En-dehors de SynBERC, je ne pense pas que John et moi nous serions rencontrés. »*

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

Le fait de présenter le dispositif de la NSF comme un catalyseur témoigne de deux choses. Premièrement, tout comme l'enzyme catalyse des réactions chimiques de

⁶²³ L'hypothèse avancée est que le substrat aide au repliement de l'enzyme (sa forme).

⁶²⁴ Nous soulignons.

façon neutre⁶²⁵, l'ERC est vu comme le facilitateur de potentielles collaborations sans pour autant en affecter le contenu. Deuxièmement, les propos de Prather montrent que si la connectivité est érigée comme valeur, elle est conditionnée par la matérialité de la rencontre qui doit d'abord rapprocher physiquement pour mettre en lien.

En 2010, un article paraît dans la prestigieuse revue *Nature* indiquant que le titre de la voie de l'acide glucarique a atteint 2,7 g/L sans pour autant que les détails du mécanisme ne soient compris :

“Nous avons réalisé un paquet de simulations sans pour autant savoir exactement pourquoi ça avait marché (rires). Parce qu'au niveau auquel on travaillait, il ne pouvait pas y'avoir de limitation par la diffusion. Donc, le fait que deux choses soient proches importait uniquement dans des échelles de temps réduites alors qu'à notre échelle, la concentration devait plus ou moins être la même... En tout cas c'est ce que les simulations nous disaient. »

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

Cet article place Prather comme l'une des actrices importantes de la communauté⁶²⁶, et permet à TS Moon de continuer son parcours académique auprès de Chris Voigt alors encore basé à l'université de San Francisco. Moon poursuit ainsi la stratégie consistant à se positionner à la frontière de l'ingénierie métabolique et de la biologie synthétique ce qui lui vaudra d'obtenir en 2013 une position permanente au sein du département d'ingénierie chimique et environnementale de l'université de Saint-Louis (Washington). La stratégie de double affiliation académique de Prather se poursuit et est rendu visible par les tentatives d'optimisation de la voie métabolique. En parallèle des stratégies d'optimisation « classiques » consistant à trouver quels gènes réprimer ou bien à modifier la forme de l'enzyme limitante par évolution dirigée, la voie de l'acide glucarique devient alors le terrain d'expérimentation de nombreux outils développés par la communauté de biologistes de synthèse.

L'articulation entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique s'opère autour de la notion de contrôle dont nous avons vu qu'elle est ce par quoi Stephanopoulos autonomise l'ingénierie métabolique de l'ingénierie chimique. Pour ce dernier, l'enzyme est une opération unitaire particulière car elle est régulée de façon très

⁶²⁵ En biochimie, l'enzyme n'est pas décisive dans la nature de la réaction chimique mais dans sa vitesse.

⁶²⁶ Cet article compte d'ailleurs parmi les publications les plus centrales de la communauté. Il est présent dans le cluster « métabolisme secondaire » détaillé au début de ce chapitre.

spécifique *via* des mécanismes génétiques, ce qui ouvre de nouvelles manières de réguler les procédés de production de la chimie. Pour les biologistes de synthèse, la notion de contrôle est également centrale en tant qu'elle remplace celle d'objectivité. La compréhension des mécanismes est secondaire relativement à la construction de circuits efficaces (Partie 1, Motif 3). Ainsi, dans le cas de l'acide glucarique, efficacité et productivité ne font qu'un en tant que la voie est conçue dans la fonction de produire de l'acide glucarique. Bien contrôlé est alors synonyme de produire assez de composés. Les thèses des membres de l'équipe, en particulier d'Erik Shiue⁶²⁷ et d'Irene Brockman⁶²⁸, doctorant.e au Prather lab sur la voie métabolique respectivement entre 2008 et 2013 et entre 2010 et 2015, sont édifiantes à ce propos. Leur travail est construit autour d'une association entre des approches classiques d'ingénierie métabolique et l'adaptation d'outils développés par la biologie synthétique dont nous souhaiterions présenter deux exemples.

Le premier exemple est celui du « programmeur génétique » qu'Erik Shiue tente d'appliquer à la voie de l'acide glucarique autour du même raisonnement que celui qui a guidé les travaux sur les protéines échafauds. Puisqu'il n'est pas envisageable d'ajouter du myo-inositol dans le milieu dans lequel poussent les micro-organismes (trop cher), Shiue envisage de décaler l'expression de l'enzyme MIOX dans le temps afin que cette dernière ne soit activée que lorsque la présence de son substrat est suffisante. L'idée ne vient pas de Shiue mais de Chris Anderson, l'un des plus jeunes PI du SynBERC qui en 2006 publie avec Adam Arkin et Chris Voigt un article où ils décrivent les résultats d'une construction génétique chez *Escherichia Coli* ne s'activant qu'en présence d'une concentration suffisante d'un composé dans le milieu de culture⁶²⁹. Shiue envisage alors d'associer aux plasmides de la voie métabolique une autre construction génétique dont le but est de décaler l'expression de MIOX à la manière d'une horloge génétique. Shiue s'appuie alors sur les ressources du SynBERC et sur le *Registry of Standard Biological Parts* pour adapter la

⁶²⁷ "Improvement of D-Glucaric Acid Production in *Escherichia coli*" Eric Shiue, thèse soutenue le 17 décembre 2013.

⁶²⁸ "Dynamic control of *Escherichia coli* central metabolism for improvement of glucaric acid production" Irène Brockman, thèse soutenue le 22 juin 2015.

⁶²⁹ Pour cette application, les cellules de *E. coli* ont été conçues pour envahir les cellules cancéreuses seulement lorsque des densités cellulaires élevées sont présentes. Anderson, J. C., Clarke, E. J., Arkin, A. P., & Voigt, C. A. (2006). Environmentally controlled invasion of cancer cells by engineered bacteria. *Journal of molecular biology*, 355(4), 619-627.

construction génétique de Anderson à la voie de l'acide glucarique (Figure 41). Davantage que l'augmentation du titre dans un horizon industriel, l'objectif de Shiue est de mettre en place de nouvelles stratégies d'optimisation de voie métabolique passant par la construction d'un système de régulation moléculaire supposé se substituer à la conduite de fermentation. Si cette dernière propose un contrôle externe à travers une modification des conditions physico-chimiques du milieu de fermentation, le système que Shiue met à l'épreuve est celui d'un contrôle interne.

Table 3.1 | *E. coli* strains and plasmids used in this chapter.

Name	Relevant Genotype	Reference
Strains		
DH10B	F ⁻ mcrA Δ(mrr-hsdRMA-mcrBC) φ80lacZΔM15 ΔlacX72 recA1 endA1 araD139 Δ(ara,leu)7697 galU galK λ-rpsL nupG	Life Technologies (Carlsbad, CA)
M2	MG1655(DE3) ΔendA ΔrecA	This study (Sec. 2.2.1)
Plasmids		
pSB1A2	ColE1 ori, Amp ^r	Registry of Standard Biological Parts ^a
pSB1A7	ColE1 ori, Amp ^r	Registry of Standard Biological Parts ^a
pSB3C5	p15A ori, Cm ^r	Registry of Standard Biological Parts ^a
pSB1A2-B0034	ColE1 ori, Amp ^r , strong RBS	Registry of Standard Biological Parts (Part BBa_B0034) ^a
pSB1AK3-B0015	ColE1 ori, Amp ^r , Kan ^r , double terminator	Registry of Standard Biological Parts (Part BBa_B0015) ^a
pSB1A2-GFP	GFPmut3b in pSB1A2	Registry of Standard Biological Parts (Part BBa_E0040) ^a
Timed Induction - Proof of Concept		
pRSFD-IN	pRSFDuet-1 with INO1 from <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(Moon et al., 2009b)
pSB1A7-tetR1-MIOX1	ColE1 ori, Amp ^r , tetR, MIOX expressed from P _{tet}	This study (Sec. 2.2.1)
Salmonella promoters		
pSB1A7-iolR0	pSB1A7 with iolR from <i>Salmonella typhimurium</i>	This study

Figure 41: Extrait de la thèse d'Erik Shiue, Shiue, E. C. J. (2014). Improvement of D-glucaric acid production in *Escherichia coli* (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology) p85. Comme l'indique la colonne de droite, les constructions génétiques sont réalisées à partir de *biobrick*TM

Ces « outils » sont loin d'être standards et leur application est en réalité un travail de longue haleine qui fait intervenir les concepteurs de ces outils que Shiue et les autres doctorants rencontrent lors des retraites SynBERC ou bien sur le campus du MIT. Ceci est particulièrement renforcé par la création en 2011 du centre de biologie

synthétique du MIT dirigé par Ron Weiss et Chris Voigt et auquel le laboratoire de Prather est associé⁶³⁰.

Le second exemple que nous détaillons concerne le travail de thèse d'Irène Brockman, une jeune ingénieure chimiste du MIT, qui porte intégralement sur la construction d'un bio-objet annexe à la voie métabolique à savoir une « valve métabolique »⁶³¹. Dans son manuscrit, Brockman explicite sa démarche qui peut être résumée de la sorte : l'ingénierie métabolique a depuis longtemps essayé d'optimiser les voies métaboliques composées de différentes enzymes soit en « éteignant » des gènes natifs, soit en ajoutant des séquences d'ADN régulatrices-les promoteurs- à la voie artificielle pour la sur-exprimer et obtenir le maximum de produits d'intérêts. L'originalité de la doctorante consiste à vouloir ajouter un « système », c'est-à-dire un ensemble de séquences d'ADN, qui concerne de manière indirecte la production et qui a pour objectif de contrôler un nœud du métabolisme de *Escherichia Coli*. Ce nœud est appréhendé comme une fourche où les flux de matière s'orientent soit vers le métabolisme central de l'organisme et donc la croissance de ce dernier, soit vers la voie métabolique insérée dans l'organisme et la production d'acide glucarique. Là encore, Brockman cherche donc à intégrer la régulation de la production au niveau moléculaire et non par une action extérieure qui aurait lieu dans la conduite de fermentation. Brockman mobilise alors les travaux des pionniers de l'approche biobrick™ qu'elle rencontre également lors des retraites SynBERC en particulier les répertoires (librairies) d'un type de *parts* particulières que sont les promoteurs synthétiques d'Anderson et du BioFAB créé par Drew Endy et Adam Arkin⁶³². Au final, les deux travaux témoignent de tentatives d'étendre l'ingénierie au niveau moléculaire en associant à la chaîne de production, des outils moléculaires de régulation issus des travaux académiques de l'approche biobrick™. On est ici bien

⁶³⁰ L'articulation entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique est abondamment traitée dans la dernière partie de ce travail.

⁶³¹ "In this thesis, a system for dynamic control of phosphofructokinase-I (Pfk-1) activity has been constructed". "Dynamic control of *Escherichia coli* central metabolism for improvement of glucaric acid production, p99

⁶³² « The genetic devices developed in the context of synthetic biology offer a number of possible ways to achieve gene regulation in response to extracellular and intracellular conditions (Holtz and Keasling, 2010). However, many of these systems have been optimized on plasmids or at relatively high expression levels, making them difficult to integrate in context with heterologous biosynthetic pathways that are already taxing to the host cells (Cardinale and Arkin, 2012). Dynamic control systems which could be integrated into production strains with minimal change in baseline performance would provide a valuable advantage in microbial production of chemicals." Thèse d'Irène Brockman, p 31.

loin d'un contrôle par le milieu mobilisant des savoirs comme la fermentation et la microbiologie.

Parallèlement à sa trajectoire académique, la voie métabolique de l'acide glucarique est également investie dans le monde industriel *via* la création d'une start-up : Kalion Inc. Si Kristhala Prather participe à la création de l'entreprise, c'est principalement son mari, Darcy Prather, qui se consacre à la création et au développement de Kalion Inc. Ancien ingénieur en électronique du MIT, Darcy Prather n'est pas à sa première expérience dans la création d'entreprise qu'il considère comme « *le moyen d'être libre de faire ce qui est juste [right]* ». Après une formation complémentaire en économie à l'université d'Oxford, Darcy Prather rejoint à la fin des années 90 le cabinet McKinsey & Company où il conseille des grandes entreprises en biotechnologies sur leur modèle économique⁶³³. Il fonde ensuite une première entreprise dans un domaine totalement différent-What to read ?- avant de rejoindre l'entreprise Nia spécialisée dans le marketing ethnique⁶³⁴. A la nomination de Kristala Prather au MIT, Darcy Prather propose à son épouse de prendre en charge la valorisation éventuelle des travaux académiques :

“When Kristala decided to move back to MIT, we talked about starting a company. It has been always very clear for her that she is not interested in the business aspect of what she does, even if she wants it to be relevant. So, if you come to something which is relevant- because you can get a tenure without a thing relevant- that I would help her to start a company.”

⁶³³ « Darcy Prather : Lorsque j'étais chez McKinsey, nous avions cette...grosse...entreprise de biotech agricole avec laquelle on travaillait. Une de mes tâches consistait à établir une stratégie. C'était la fin des années 90. On devait trouver un moyen de déposer une licence sur des graines et puis on a fait tout un tas de développement. Car personne n'avait fait ça avant, c'était très fondamental.

BR : Qu'est-ce qui était si fondamental ?

DP : Personne n'avait jamais modifié génétiquement ces graines, il fallait trouver une stratégie appropriée. Comment faire pour que les agriculteurs achètent les graines année après année ? Comment licencier les graines ? Comment contrôler leurs usages etc.? Historiquement, il faut opposer les graines qui ont été sélectionnées à partir de cultures ayant certains traits au fait d'aller dans le laboratoire pour introduire les traits dans la graine.

BR : Et quelle était le nom de cette entreprise ?

DP : Hum... Je ne devrais pas le dire mais je pense que vous trouvez de qui il s'agit. »

Extrait d'entretien réalisé auprès de Darcy Prather en avril 2016.

⁶³⁴ <http://www.niapulse.com/default.php>

« Quand Kristala a décidé de revenir au MIT, nous avons parlé de créer une entreprise. Il a toujours été très clair pour elle qu'elle ne s'intéresse pas à l'aspect commercial de ce qu'elle fait, même si elle veut que ce soit pertinent. Donc, si vous arrivez à quelque chose qui est pertinent - parce que vous pouvez obtenir un mandat sans rien de pertinent - que je l'aiderais à démarrer une entreprise. »

Entretien avec Darcy Prather, avril 2016⁶³⁵

La réalisation de la preuve de principe et la publication du brevet de la voie permettent à Darcy Prather de lancer Kalion Inc. Alors que TS Moon décide de se consacrer à une carrière académique et que Prather limite son implication dans l'entreprise, Darcy Prather contacte Neal Connors, un ancien collègue de Kristala alors qu'elle travaillait chez Merck. Formé à la microbiologie, Connors a passé plus de 15 années au département des procédés du géant de la pharmacie :

« Lorsqu'il travaillait à Merck ensemble, Neals était l'un de ceux qui emmenait la molécule en-dehors du laboratoire pour commencer le procès de mise à l'échelle. [...] C'était une expérience intéressante en particulier avec les investisseurs. Car la plupart ont l'habitude de parler entre personnes spécialistes de l'ingénierie de souche et nous étions à l'opposé, spécialistes du scale-up avec Kristala que nous pouvions consulter sur les aspects d'ingénierie de souche. »

Entretien avec Darcy Prather, avril 2016

Le modèle économique de la start-up est de minimiser l'acquisition d'instruments et d'infrastructures et d'externaliser au maximum les expériences réalisées.

« Neal avait fait ça pendant plusieurs décennies. Alors qu'il était chez Merck, les tâches étaient souvent externalisées, il cherchait des structures dans des pays avec lesquels travailler à distance. Nous en sommes venus à travailler avec les infrastructures de fermentation de l'université de Georgia : je suis à Boston, Neal est dans le New Jersey à concevoir les expériences qu'il veut et les expériences sont menées à l'université de Georgie qui nous renvoie des rapports. Pas besoin d'acheter des équipements, de louer des bureaux, des employés supplémentaires. »

Entretien avec Darcy Prather, avril 2016

Le fonctionnement de Kalion Inc repose ainsi sur le développement des activités de services des universités et sur la banalisation des contrats de recherche entre le

⁶³⁵ Lors de l'enquête et compte-tenu du lien de parenté, nous avons fait en sorte d'interviewer le couple lors de la même journée afin d'éviter de possibles croisements dans les réponses.

secteur académique et industriel. En-dehors des communications à distance (mails, téléphone, rapports d'expériences), Darcy Prather et Neal Connors ne se rendent physiquement sur les installations qu'une à deux fois par an laissant le cœur des manipulations à l'unité de services. La temporalité des activités de Kalion Inc est différente de celles d'une start-up très intensive en capital. Durant les premières années, Darcy Prather ne se consacre pas entièrement à Kalion Inc et il poursuit des activités de consulting jusqu'à la fin 2013. Les relations avec l'équipe de Prather sont limitées et très contrôlées pour ne pas enrayer l'objectif de tenure de Kristala Prather. Afin de normaliser les relations entre la production académique de Kristala Prather et son activité de consultante, Kalion Inc fait son entrée en 2012 dans le consortium industriel du SynBERC ce qui l'autorise alors à avoir accès aux données de l'ERC⁶³⁶.

Dans un premier temps, la voie métabolique de l'acide glucarique se construit par et pour l'académie, à la frontière entre ingénierie métabolique et biologie synthétique. D'un côté, la voie métabolique de l'acide glucarique est le produit d'un système expérimental ancré dans l'ingénierie métabolique (instruments, concepts, savoir-faire), de l'autre, la voie est un terrain expérimental pour tester les outils génériques de l'approche biobrick™ qui sont mobilisés pour se différencier des approches classiques d'ingénierie métabolique. Prather joue ainsi sur la double affiliation des domaines pour obtenir une place permanente au MIT qu'elle obtient en 2013. Au regard des publications, il est frappant de voir que la majorité des articles est spécifiquement publiée dans des revues d'ingénierie métabolique, notamment en partenariat avec Gregory Stephanopoulos. Les deux articles faisant mention de biologie synthétique sont principalement des articles de revue ou de synthèse relayant les promesses de l'approche biobrick™ au sein de la communauté d'ingénierie métabolique : *Engineering microbes with synthetic biology frameworks*⁶³⁷ (2008) ou bien *Synthetic biology devices as tools for metabolic engineering*⁶³⁸ (2012). Bien qu'une start-up ait été construite sur la base de la voie métabolique, l'ambition de production est très secondaire relativement à celle de développer de nouveaux outils

⁶³⁶ Résumé du rapport annuel du SynBERC, année 7, p. 14.

⁶³⁷ Leonard, E., Nielsen, D., Solomon, K., and Prather, K.J. Engineering microbes with synthetic biology frameworks. Trends Biotechnol. 26(12): 674-681 (2008)

moléculaires pour l'ingénierie métabolique. L'articulation entre biologie synthétique et ingénierie métabolique n'est pas le fait seul de Prather ou bien des propriétés de la voie de l'acide glucarique. Elle est rendue possible par l'ERC SynBERC qui offre le cadre dans lequel les collaborations se tissent, se légitiment (Kalion Inc) et où le matériel scientifique s'échange ainsi que par le MIT via la création du centre de biologie Synthétique en 2011.

b Temps 2 : Optimiser spécifiquement la voie

A partir du milieu des années 2010, l'optimisation de la voie de l'acide glucarique subit un certain nombre de déplacements qui re-spécifie la voie autour de l'ingénierie métabolique. Ce paragraphe s'appuie sur la notion de *spécificité* pour détailler et lier les inflexions dans les stratégies de construction de la voie métabolique ainsi que dans les carrières des praticiens.

On assiste à une optimisation qui est contrainte de prendre davantage en considération les propriétés biologiques des organismes et la complexité du vivant. Les tentatives visant à développer des outils moléculaires pour contrôler la voie se montrent peu efficaces dans l'augmentation du titre. L'utilisation des répertoires de promoteurs synthétiques caractérisés par les PI du SynBERC se confrontent à la résistance des organismes comme en atteste cet extrait de cahiers de laboratoire :

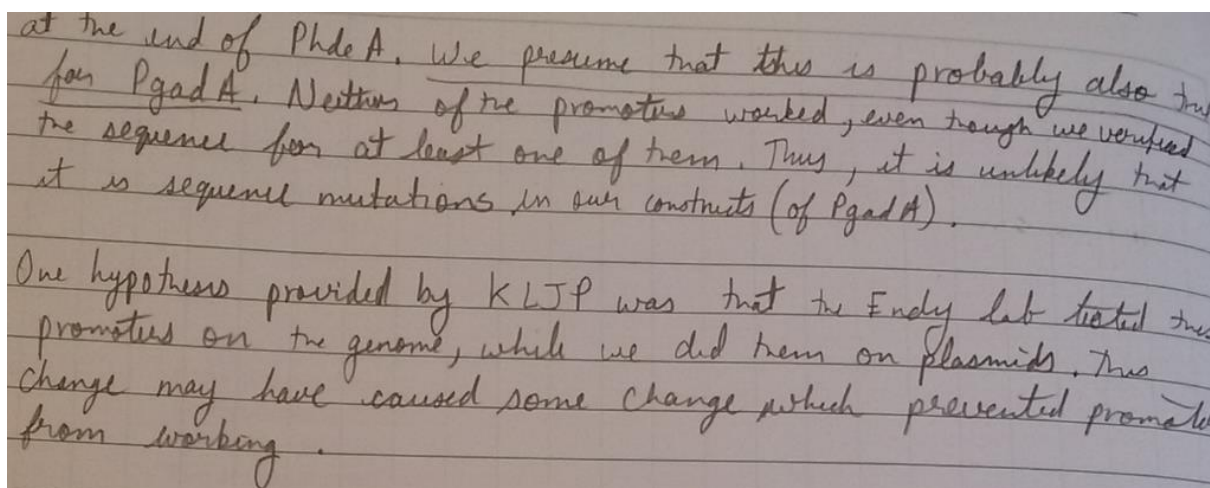


Figure 42: Extrait issu de l'un des cahiers de laboratoire d'un des membres du laboratoire de Prather. On peut y lire un commentaire à propos des promoteurs (courte séquence d'ADN ajouté pour réguler l'expression d'un gène) « standards » envoyé par le laboratoire de Drew Endy « Aucun des promoteurs ne fonctionnent, même si nous avons vérifié la séquence d'au moins l'un d'entre

⁶³⁸ Shiue, E. and K.L.J. Prather. 2012. "Synthetic biology devices as tools for metabolic engineering." *Biochem. Eng. J.* 65:82-89

eux. En conséquent, il est peu probable que cela soit dû à une mutation de la séquences des constructions (de *PgadA*). L'une des hypothèses de KLPJ (Prather) est que le laboratoire d'Endy a testé les promoteurs dans le génome alors que nous les avons testés dans des plasmides. Ce changement a pu être la cause d'autres changements empêchant les promoteurs de fonctionner. »

L'utilisation de promoteurs synthétiques standards dont les effets pourraient être appliqués à l'ensemble des contextes biologiques est ici remise en cause. Alors qu'ils sont composés de la même séquence d'ADN, les promoteurs envoyés par le groupe de Drew Endy et utilisés par l'un des membres du groupe de Prather sur l'acide glucarique ne se comportent pas du tout de la même manière. Une des raisons avancées est liée à la localisation du promoteur au sein de l'organisme (plasmide VS génome). De façon générale, c'est le concept même de modularité- un des principes phares de l'approches biobrick™- qui est mis à l'épreuve. Le premier temps de l'optimisation était entièrement consacré à résoudre le problème du manque d'efficacité de la seconde enzyme qui était considérée comme étant le point limitant de toute la voie et qui concentrait toute l'attention des praticiens. A partir de 2015 et l'arrivée d'une nouvelle doctorante, les travaux d'optimisation de la voie ne concerne plus uniquement la seconde enzyme, MIOX, mais les interactions entre la première et la seconde enzyme (Ino1 et MIOX) :

« Nous avons mis tellement d'attention sur MIOX à cause des données des protéines échafauds et parce que l'activité de MIOX était la plus faible. Ma conclusion favorite du travail que nous avons fait est celui qui montre que la productivité de l'acide glucarique est une fonction de l'activité de MIOX. Fondamentalement, cela veut dire que si vous augmentez le taux de MIOX vous augmentez la quantité de produit que vous désirez. On avait donc les données pour nous pousser à démarrer par MIOX car c'est là que l'on pouvait espérer avoir le plus de bénéfices. Mais la chose que nous n'avions pas réglée est que la performance ou la productivité d'une enzyme est influencée par l'autre. Nous avons essayé au départ de résoudre le problème de façon indépendante mais une partie de la thèse de Liza, tout l'intérêt de sa venue, est de montrer que ces enzymes sont intimement liées l'une à l'autre et que nous ne pouvons explorer l'optimisation et la limitation de l'une sans la seconde. »

Entretien avec Kristala Prather, avril 2016

Cette prise de distance vis-à-vis de la modularité et de l'approche biobrick™ s'accompagne de l'arrêt imminent de l'ERC SynBERC au sein duquel La nouvelle doctorante, Lisa, est peu familiarisée. Après un double cursus d'ingénierie chimique et d'économie suivi à Arizona State University pendant lequel elle passe six mois de

stage au sein d'Exxon Mobil, Lisa s'inscrit dans le cursus doctoral du MIT avec pour ambition de rejoindre l'équipe de Prather ou Stephanopoulos. Elle opte finalement pour le laboratoire de Prather très attirée par les efforts de généralisation autour de l'acide glucarique et les potentielles applications en termes de nouveaux procédés industriels⁶³⁹. Lisa hérite de la voie métabolique de l'acide glucarique à partir de laquelle elle initie une nouvelle stratégie d'optimisation qui abandonne l'idée d'utiliser des parts standards. D'un côté, la doctorante cherche dans les bases de données existantes des séquences proches de celles des enzymes de la voie métabolique (l'homologie n'est pas tant informationnelle que structurale et concerne une portion restreinte de l'enzyme associée au site actif). La technique utilisée s'appuie sur la théorie des graphes pour identifier les candidats les plus crédibles (Figure 43). Sans développer la méthode en détails, insistons sur le fait qu'il s'agit ici d'une exploration au sein de séquences existantes et répertoriées dans d'immenses collections. L'idée n'est pas d'inventer de nouvelles séquences de façon rationnelle mais d'identifier le meilleur candidat parmi les séquences disponibles et de les tester par la suite dans E Coli.

⁶³⁹ « Je n'étais pas entièrement sûre de vouloir faire de la biologie et lorsque l'on postule au MIT, on postule pour un département, pas pour un laboratoire, et le département veut ensuite que vous restiez au sein du département. [...] J'étais très intéressée par le fait que le Prather avait des modèles que l'on cherchait à améliorer, je pouvais travailler sur de l'ingénierie de protéines ce que je trouve plutôt utile en termes de procédés industriels. »

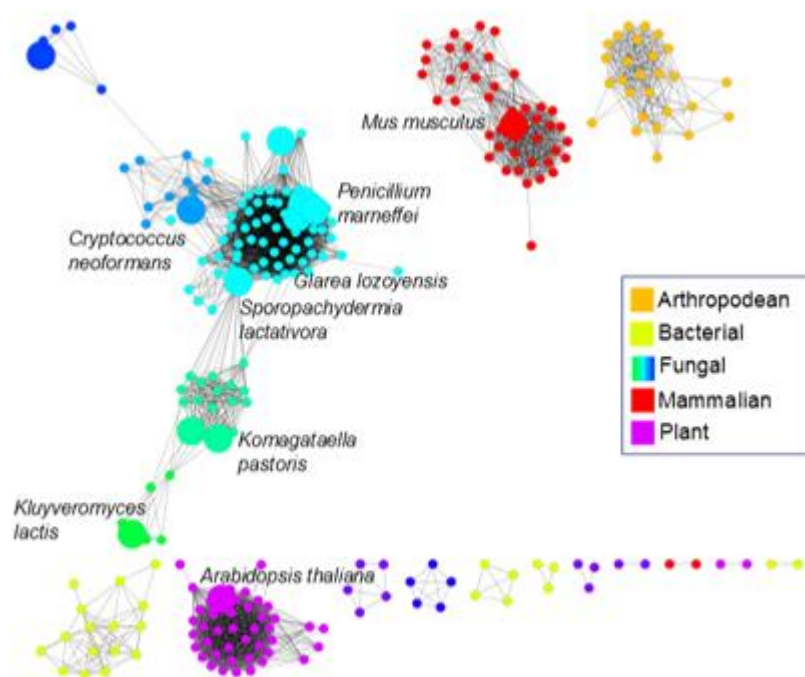


Figure 43: Réseaux de similarité de séquence (SSN). Les nœuds correspondent à des séquences similaires à celles de l'enzyme MIPS. Les clusters regroupent les séquences les plus proches, sans surprise, on retrouve les grandes catégories du vivant. La surbrillance indique les nœuds les plus importants dans chaque cluster donc les séquences à tester prioritairement à la paillasse. Source : Présentation de Lisa devant le département d'ingénierie chimique, avril 2016.

De l'autre côté, Lisa met en place une méthodologie d'évolution dirigée consistant à générer de façon aléatoire un grand nombre de candidats et d'en sélectionner les plus efficaces. L'originalité de la démarche, qui reprend des méthodes classiques de biologie, consiste à faire évoluer ensemble les deux enzymes de la voie (MIPS et MIOX). On ne cherche ainsi pas tant à identifier la meilleure séquence mais la meilleure *association*, celle qui donnera le meilleur flux de matière. Le cœur du travail- en préparation au moment de notre observation- est alors porté sur la mise au point d'un criblage (*screening*) permettant de détecter les meilleures associations parmi un très grand nombre de combinaisons possibles. Dans les deux cas, l'évocation des travaux de cette doctorante montre le glissement entre une conception (*design*) de la voie métabolique guidée par l'approche biobrick™ où il s'agit d'associer des séquences moléculaires-outils définis *a priori* pour contrôler l'expression de la voie vers une conception où la praticienne s'en remet à l'évolution pour identifier la meilleure combinaison possible.

En règle générale, l'équipe de Prather présente lors de notre observation est peu sensibilisée à l'approche biobrick™. Pour les membres ayant rejoint depuis peu le laboratoire, les termes de biobrick™ et les mentions de Drew Endy n'appellent

aucune réaction sinon l'ignorance. Les membres plus anciens ayant participé de manière active aux années SynBERC depuis la fin des années 2000, se montrent quant à eux très critiques envers l'approche biobrick™ et la biologie synthétique en générale. Ils revendiquent une appartenance à l'ingénierie métabolique mais davantage, ils revendiquent l'utilité de leurs travaux qu'ils opposent au jargon de la biologie synthétique et à la volonté de toujours construire de nouvelles constructions génétiques à partir de l'association de parts :

“J’ai rejoint le labo pour l’ingénierie métabolique et pas pour la biologie synthétique. Je pense qu’une des raisons est que des choses spécifiques étaient réalisées. [...] L’ingénierie métabolique, je pense, implique un certain rapport avec la régulation et la manipulation du métabolisme des microcell pour faire quelque chose. [...] (Silence) La biologie synthétique c’est plus...mettre des parts ensemble, donner des noms sophistiqués- circuits, inverter, oscillator- mais une des critiques est mais qu’elle est l’application de ces choses-là ? »

Entretien avec Sue Zan, avril 2016

La citation ci-dessus insiste bien sur deux aspects distincts de la spécificité. D'un côté, il s'agit de se concentrer sur certaines applications, de fixer l'horizon et le but des manipulations génétiques. La question de l'utilité du travail scientifique est décisive et porte sur la production de *produits* et non d'*outils*. De l'autre côté, l'optimisation de la voie métabolique est une composition avec les systèmes de régulations des microorganismes. Une des épreuves les plus importantes d'une voie métabolique est le transfert dans un autre organisme témoignant par la même de la généralisation possible des savoirs de l'ingénierie métabolique. Comme nous l'avons vu auparavant, la solution proposée par l'approche biobrick™ à cette épreuve repose sur une vision technicienne de la biologie en s'appuyant sur la standardisation des éléments individuels fonctionnant de manière séparée de l'organisme et sur la modélisation en amont. Le cas du transfert de la voie de l'acide glucarique, témoigne du fait que le succès de Prather et son équipe reposent davantage sur une connaissance profonde de certains microorganismes et l'héritage cognitif et pratique existant sur l'un des organismes modèles les plus éprouvés de la biologie. Après avoir testé la voie métabolique dans E Coli, l'équipe de Prather tente de transférer la voie métabolique dans la levure de boulanger. Ceci est lié au métabolisme de Coli qui ne tolère pas une concentration trop élevée d'acide glucarique (la molécule est toxique au-dessus d'un certain seuil) à la différence de la levure. Ce « transfert » est loin

d'être automatique et il entraîne également des modifications au sein de la levure. En effet, le myo-inositol est un composé très utilisé dans la levure- à la différence de *Escherichia Coli*- ce qui force les praticiens à éteindre de nouveaux gènes. Plus largement et malgré une documentation abondante sur les techniques de manipulation de la levure, il s'agit de recruter de nouveaux membres spécialistes du microorganisme. Prather fait alors appel à un doctorant formé dans un autre laboratoire du département d'ingénierie chimique du MIT récemment diplômé, Shawn Finney-Manchester, pour transférer la voie métabolique⁶⁴⁰ de l'acide glucarique dans la levure. Finney-Manchester n'est pas le seul membre recruté pour ses compétences en microbiologie. Lors de mon séjour, un doctorant inscrit au département d'ingénierie environnementale et spécialiste d'un microorganisme connu pour son métabolisme singulier était invité à participer aux réunions de laboratoire avec pour objectif de rejoindre le groupe une fois sa thèse soutenue. Au cours des quelques échanges, Adam me confie que son rôle dans le laboratoire est d'apporter un peu de diversité microbiologique dans les pratiques du laboratoire. Avec un autre post-doctorant formé à la microbiologie, Chris, Adam est une personne ressource à qui l'on demande l'avis lors des réunions d'équipe hebdomadaires ou bien des conseils lors de conduites d'expériences de plusieurs jours.

Le travail de laboratoire reste relativement éloigné des activités de Kalion Inc qui se concentre sur la mise au point d'un milieu de culture permettant d'augmenter la productivité de la voie métabolique uniquement à travers la composition du mélange. Pendant que la première usine d'acide glucarique est construite dans le Missoula par la start-up chimique *Rivertop Renewable*, Kalion Inc se concentre sur la mise à l'épreuve de la voie en condition de fermentation pour la production d'un acide glucarique entièrement bio-sourcé. Pour cela, l'entreprise dirigée par Darcy Prather bénéficie de plusieurs programmes fédéraux de soutien à la recherche dirigés spécifiquement vers les start-ups comme le *Small Business Technology Transfer (STTR)*⁶⁴¹ ou bien le *Small Business Vouchers Program* du DOE⁶⁴². Lancé en 1992

⁶⁴⁰ Finney-Manchester ne passe qu'une année au sein du laboratoire avant de rejoindre l'entreprise de biotech californienne Zymergen.

⁶⁴¹ <https://www.sbir.gov/about/about-sttr>

⁶⁴² <http://biomassmagazine.com/articles/14333/five-bioenergy-projects-score-funds-via-doe-pilot-program>

dans la lignée d'un autre programme mis en place par l'administration Reagan⁶⁴³, le STTR est un programme financé par les agences fédérales dont le budget excède le milliard de dollar⁶⁴⁴ qui attribue des bourses aux jeunes entreprises ayant tissé un partenariat avec une université. En 2015, Kalion Inc reçoit 225 000 dollars de la part de la NSF pour financer 1) des expériences visant à montrer la possibilité de synthétiser de nouveaux polymères à partir de l'acide glucarique produit par un microorganisme (pureté) 2) une amélioration de la souche contenant la voie métabolique⁶⁴⁵. Kalion Inc s'associe alors à un ancien doctorant de Prather alors assistant professeur dans le département d'ingénierie chimique, David Nielsen. Plus récemment, Kalion Inc a obtenu 200 000 dollars de la part du DOE pour tester les souches dans les pilotes de fermentation de l'université de Berkeley.

La trajectoire de l'acide glucarique montre les étapes de construction d'une voie académique de l'ingénierie métabolique. Identifié par une agence fédérale de recherche, l'acide glucarique est choisie par Prather comme molécule modèle pour construire son projet académique en vue de l'obtention d'un poste permanent. La voie métabolique a principalement un mode d'existence académique en tant qu'elle est considérée par les acteurs comme un modèle à partir duquel il est possible de tester et généraliser des approches d'optimisation nouvelles. Dans un premier temps, l'équipe de Prather cherche ainsi à augmenter les stratégies d'optimisation en étendant le sens de l'ingénierie au niveau moléculaire et en essayant de réguler des modules (les enzymes) indépendants à travers les outils développés par l'approche biobrick™. La voie métabolique se construit à l'intersection entre la biologie synthétique et l'ingénierie métabolique, ce qui renvoie à la stratégie de Prather de s'appuyer sur un

⁶⁴³ The Small Business Innovation Research (SBIR) qui naît en 1982 avec pour objectif de financer la recherche entre l'université et l'industrie.

⁶⁴⁴ Si la cotisation est obligatoire, l'agence reste souveraine quant à l'attribution des bourses ne dépassant pas habituellement 150 000 dollars.

⁶⁴⁵ « Critically this work will also further validate the commercial viability of producing commodity-scale, high value-added chemicals produced by microbes developed with synthetic biology techniques. With the United States at the forefront of synthetic biology, proven commercially successful products will lead to greater private investment in this growth sector. The objectives of this Phase I research project are: 1) demonstrate the synthesis of novel, high molecular weight polymers (>10 kDa) from glucaric acid and suitable co-monomers with useful thermal and mechanical properties, and 2) develop and evaluate genetically altered E. coli strains for improved glucaric acid production. As a novel di-acid monomer, glucaric acid provides the opportunity to explore uncharted territory in the polymer space. These new materials can serve as functional replacements allowing suppliers to leverage an alternative to petroleum feedstock-based polymers. Reaction schemes that carefully control monomer stoichiometry and drive high conversion will be employed to achieve polyesters and polyamides with molecular weights greater than 10 kDa.” <https://www.sbir.gov/sbirsearch/detail/880361>

domaine émergent pour assurer une position au sein du MIT. Si une start-up est créée elle est très extérieure au travail scientifique. Dans un second temps, ce sont davantage les interactions des modules de la voie qui sont l'objet du travail scientifique. La biologie synthétique est écartée et Prather fait appel aux savoirs de la microbiologie et aux bases de données de séquence pour l'optimisation de la voie.

Conclusion du chapitre 3

Avec ce chapitre s'achève la stabilisation de l'ingénierie métabolique entendue comme manière de moléculariser le vivant par le métabolisme. Que conclure ?

Premièrement, la molécularisation du vivant est celle de la molécularisation des voies métaboliques conduisant à l'apparition de nouveaux bio-objets que l'on cherche à autonomiser et à réguler. Les voies métaboliques sont des bio-objets hybrides composés de plusieurs séquences codantes pour les enzymes mais également de séquences non-codantes ayant pour objectif la régulation de l'expression de certains gènes ou bien encore la cohérence spatiale de la voie. Si dans un premier temps, les ingénieurs du métabolisme ont cherché à faire de l'enzyme le nœud reliant l'ingénierie chimique et la biologie, il s'agit dans un second temps d'autonomiser l'enzyme, de la détacher de l'organisme pour construire de nouvelles voies métaboliques. Plutôt que de chercher à modifier le métabolisme d'un micro-organisme à l'aide de la biologie moléculaire et de l'analyse de flux, les ingénieurs du métabolisme cherchent à importer des voies métaboliques entières de différents organismes qui sont ensuite intégrées à des microorganismes. Cette importation est en réalité une construction. Les ingénieurs du métabolisme combinent des séquences codantes d'ADN issues des bases de données existantes. Ni gène, ni opéron⁶⁴⁶, ni organisme, les voies métaboliques sont de nouvelles chimères biologiques réalisées - au sens de faire advenir à la réalité (Barthe, 2010)- par des ingénieurs chimistes et des biologistes appliqués. Si les séquences codantes du génome sont dignes d'intérêts, c'est parce qu'un grand nombre codent pour de nouvelles enzymes qui sont autant de modules enrichissant les combinaisons de synthèse potentielles. Le sens de l'ingénierie se transforme alors et s'étend progressivement de l'analyse des flux des voies métaboliques à la construction de voies métaboliques autonomes constituées d'un grand nombre de séquences d'ADN. Faire de l'ingénierie métabolique ce n'est pas seulement mesurer et modéliser des flux mais également développer des outils moléculaires (bibliothèque de promoteur, protéines échafaudages). Ce n'est pas la construction de la voie métabolique seule qui fait preuve mais sa capacité à transformer une molécule-entrée en une molécule-produit en sortie et qui est alors

⁶⁴⁶ Groupe de gènes à expression coordonnée par un opérateur [CR Acad. Sci. Paris 250 (1960) 1727–1729

appelée preuve de concept. Le travail épistémique consiste à faire de la voie métabolique une boîte noire à l'image de la chaîne de production industrielle. Les valeurs de rendement ou bien du titre (g/L) sont déterminantes pour la publication des résultats et constituent les faits scientifiques de la communauté. Comme l'indique Palsson dans un de ses articles à propos de son approche de modélisation « *“This approach defines the ‘best’ the cell can do and identifies what the cell cannot do, rather than attempting to predict how the cell actually will behave under a given set of conditions.”* » Ce n'est pas le détail des mécanismes par lesquels la cellule pourra produire ou non une molécule que recherchent les membres de la communauté mais les molécules qu'il est possible de faire produire par des voies métaboliques en quantité significative pour l'industrie.

Deuxièmement, ce travail épistémique est structuré académiquement par un groupe restreint de scientifiques en collaboration étroite avec l'industrie et *via* la création d'entreprises. L'analyse de la prosopographie des membres du groupe cœur a montré que la position des scientifiques les plus structurants du domaine étaient également ceux qui étaient particulièrement impliqués dans la mise en circulation de leurs travaux aux côtés de l'industrie. Ce point est notoire dans le cas de l'ingénierie chimique mais il nous faut insister sur la spécificité de l'ingénierie métabolique qui « biologise » la figure de l'ingénieur chimiste. Les collaborations avec la grande industrie sur le développement de procédés industriels sont complétées par la création d'entreprises qui se développent autour de nouveaux procédés industriels inscrits dans la biologie : les voies métaboliques. La molécularisation du métabolisme offre de nouvelles possibilités d'engagement des ingénieurs chimistes envers le secteur privé. La brevetabilité des séquences d'ADN ou de l'enchaînement de séquences d'ADN codantes pour les enzymes permet de pouvoir aisément s'approprier une voie métabolique singularisant un procédé de production autour d'un ou de quelques individus.

Troisièmement, l'industrie est un site déterminant dans les épreuves des bio-objets et dans l'établissement de la crédibilité de l'ingénierie métabolique. L'alignement des étapes de la voie, la cohérence matérielle de cette dernière autant que son fonctionnement, dépendent directement de la capacité de la voie à produire à l'échelle industrielle un produit valorisable sur le marché. La voie est littéralement régulée par l'industrie : les représentations des objets biologiques assimilant la voie métabolique à une chaîne de production, les profils des praticiens, les règles de propriété

intellectuelle qui déterminent les chemins métaboliques, les autorisations des agences de régulations ou encore plus simplement les conditions matérielles de production. Cette prédominance de l'industrie n'est pas fixe et l'étude des deux trajectoires de molécules nous renseigne cependant sur la transformation progressive des agencements entre puissance publique, académie et industrie. Le cas de l'hydrocortisone montrait l'exemple des grandes industries spécialisées dans la chimie et/ou la fermentation bénéficiant d'infrastructures de production qui cherchent à prolonger leur position dominante sur le marché à travers la biologie moléculaire. Ce maintien de la position centrale s'appuie sur l'octroi de fonds publics et sur une expertise externe enrôlée à travers les projets. Dans ce chapitre, nous avons davantage renseigné un glissement vers un modèle plus proche des biotechnologies à ADN avec le développement de start-ups fondées par des chercheurs-entrepreneurs. L'existence de ces start-ups est garantie par un fort soutien public qui, récemment (Kalion Inc) témoigne d'une diversification des offres publiques en matière de biotechnologies qu'il nous faut davantage renseigner (Partie 3). L'évolution de la trajectoire de la méthionine montre cependant le poids de l'industrie et la limite de la « biologisation » des praticiens. Si la crédibilisation de la « technologie » de *Metabolic Explorer* associe des savoirs appropriés sous la forme de brevets, des autorisations de mises sur le marché et du marketing, la production reste le critère décisif et nécessaire limitant le processus de financiarisation habituellement observé chez les biotechnologies à ADN.

Enfin, la stabilisation de l'ingénierie métabolique s'effectue essentiellement au sein d'un espace génomique stabilisé mais qui doit faire face aux épreuves de l'après projet génome humain. Pour les programmes et organisations ayant joué un rôle décisif dans le PGH (y compris celles qui sont nées de ce projet) tout comme pour les pratiques et infrastructures liées à l'utilisation des plateformes instrumentales et les bases de données, la fin du projet génome humain implique d'investir de nouveaux objets, de nouvelles promesses au-delà de ceux développés depuis le milieu des années 80. L'une des stratégies que nous avons rendu visible a consisté à soutenir le développement de l'ingénierie métabolique via le développement de programmes, la création de laboratoire et une réorientation des instruments et infrastructures de séquençages sur les micro-organismes. A l'inverse, la mise à disposition d'un grand nombre de séquences d'ADN dans les bases de données a permis aux ingénieurs métaboliques de développer des modèles du métabolisme des organismes séquencés

et d'autonomiser les enzymes de l'organisme. Néanmoins, ces modèles s'avèrent peu utilisés ou peu fiables et les trajectoires de la méthionine et de l'acide glucarique montrent que la construction d'une voie métabolique reste un travail de longue haleine organisme-dépendant.

Période	2003-Aujourd'hui
<i>L'ingénierie comme...</i>	Ingénierie métabolique (construction rationnelle de nouvelles voies métaboliques)
Savoirs/pratiques	Accessibilité aux bases de données issues du séquençage du génome, nouveaux génomes séquencés. Molécules plateformes.
Figures	Chercheurs entrepreneurs.
Organisations	<i>Etats-Unis</i> : DOE (biofuel et rapport Top Value Added chemicals) <i>France</i> : PPP (OSEO, BPI). Reconversion partielle des organisations du PGH (Génoscope)
Industrie/Marché	Développement de start-ups pour développer de nouveaux bioprocédés de production sur de petites molécules de chimie de spécialité.

Conclusion de la seconde partie

« Il faut abolir la vie du dehors, en faire aussi d'elle de l'acier, quelque chose d'utile. On l'aimait pas assez telle qu'elle était, c'est pour ça. Faut en faire un objet, donc du solide, c'est la Règle. »

Voyage au bout de la nuit, Céline

Il est temps de conclure cette seconde partie et de revenir à la question centrale qui l'anime : que fait la biologie à un domaine de l'ingénierie déjà stabilisé et, réciproquement, que fait ce domaine à la biologie ? Suivre différentes trajectoires de la constitution de l'ingénierie métabolique a été notre manière de saisir un processus que nous avons souhaité inscrire dans le temps, sans considérer de frontières prédéterminées quant à la nature du travail scientifique et institutionnel (*cf.* première partie). Nous avons voulu montrer en quoi l'ingénierie métabolique, en plaçant au premier plan l'enzyme, illustre une molécularisation du vivant que nous qualifions de *dérivée* au sens où elle n'est ni alternative, ni parallèle mais qu'elle s'opère dans l'ombre de la molécularisation par l'ADN. D'un côté, l'ingénierie métabolique nous a permis d'enquêter sur des savoirs, des lieux, instruments, acteurs, programmes proposant d'établir, à travers l'ingénierie chimique, une nouvelle articulation entre chimie et biologie peu renseignée par la littérature. D'un autre côté, l'ingénierie métabolique offre une entrée particulièrement riche pour discuter les propositions concernant les modalités contemporaines de production de savoir qui ont été pensées à partir des biotechnologies à ADN classique.

A. Les enzymes au cœur du travail d'articulation entre l'ingénierie chimique et la biologie : une molécularisation du vivant dérivée

Les trajectoires qui ont été détaillées dans cette partie furent pour nous le moyen de caractériser le processus d'autonomisation de l'ingénierie métabolique résumé dans le Tableau 9. Au-delà de la constitution d'un nouveau domaine, nous avons montré en quoi la constitution de l'ingénierie métabolique est marquée par un ensemble de

déplacements par rapport au processus de molécularisation tel qu'il est décrit dans la littérature. L'enzyme est l'opérateur de cette molécularisation que nous qualifions de dérivée. Elle est la forme productive du gène qui constitue les articulations épistémiques, les ambitions de production des programmes politiques soutenant le domaine, les rapports entre industrie et académie ou encore les représentations du vivant.

Tableau 9: Récapitulatif de la chronologie de l'ingénierie métabolique. Chaque colonne fait apparaître les nouveaux éléments qui s'ajoutent aux éléments précédents.

Période	1980-1990	1991-2003	2003-Aujourd'hui
<i>L'ingénierie comme...</i>	Ingénierie chimique	Ingénierie métabolique (analyse des flux des voies métaboliques)	Ingénierie métabolique (construction rationnelle de nouvelles voies métaboliques)
Savoirs/pratiques	Ingénierie chimique/Fermentation/Micro biologie	Biologie Moléculaire (BM) et analyse de flux métaboliques (13C) Molécularisation du métabolisme d'organisme modèle sur quelques voies métaboliques. <i>Académie</i> : extension de voies métaboliques <i>Industrie</i> : construction de voies métaboliques entières	Accessibilité aux bases de données issues du séquençage du génome, nouveaux génomes séquencés. Molécules plateformes.
Figures	Chercheurs académiques en collaboration avec l'industrie/chercheurs industriels	Chercheurs académiques en collaboration avec l'industrie sur projets.	Chercheurs entrepreneurs.
Organisations	<i>Etats-Unis</i> : BPEC (NSF-MIT) <i>France</i> : LBB (INSA Toulouse)	Société savante (AiChE, IMES)	<i>Etats-Unis</i> : DOE (biofuel et rapport Top Value Added chemicals) <i>France</i> : PPP (OSEO, BPI). Reconversion partielle des organisations du PGH (Génoscope)
Industrie/Marché	Industrie chimique, Produits aux marchés stabilisés, brevet de procédés.	Grandes industries qui financent des projets longs, ambitieux, orientés sur des molécules aux marchés stabilisés à valeur ajoutée intermédiaire (Sanofi et l'hydrocortisone, DuPont et le 1,3-propanediol)	Développement de start-ups pour développer de nouveaux bioprocédés de production sur de petites molécules de chimie de spécialité.

À partir du début des années 90, quelques ingénieurs chimistes américains s'appuient sur les technologies d'ADN recombinant pour se distinguer de l'ingénierie chimique classique et proposer une nouvelle articulation entre biologie et chimie. Soutenus principalement par la NSF *via* la création d'un centre spécifique (BPEC) et de subventions plus ponctuelles, ces ingénieurs placent au cœur de cette articulation l'enzyme qui permet de lier les réactions chimiques du métabolisme à la vision macromoléculaire du vivant. La très grande spécificité réactionnelle de l'enzyme permet de détacher les travaux de ces ingénieurs de l'ingénierie chimique et d'affirmer l'originalité d'une nouvelle forme d'ingénierie baptisée ingénierie métabolique reposant sur la possibilité de contrôler de façon plus spécifique les « opérations unitaires » chères à l'ingénierie chimique. Tout comme le développement de cette dernière, l'essor de l'ingénierie métabolique occupe les espaces académiques aux Etats-Unis avec une participation active des chercheurs de l'industrie chimique (DuPont en tête) et pharmaceutique (Merck) dans la structuration des mécanismes communautaires. En France, l'appropriation des travaux séminaux de l'ingénierie métabolique a été opérée par des scientifiques isolés issus des institutions centrales de l'ingénierie chimique. Les cas de Soucaille et de Pompon témoignent d'une circulation des savoirs où les centres de recherches de l'industrie (DuPont, Sanofi) sont des espaces déterminants. Alors que les travaux académiques se concentrent sur la mise au point de techniques d'analyse de flux- qui portent la signification de l'ingénierie- relayant la biologie moléculaire à des modifications ponctuelles, ce sont les centres de recherches industriels qui entament les premiers travaux d'importation de voies métaboliques intégrales et réalisent les premières preuves de concept de la discipline (1,3-propanediol pour DuPont, hydrocortisone pour Sanofi). Ces projets sont longs, coûteux, orientés sur des molécules aux marchés déjà existants dont la valeur est intermédiaire (pas de très haute valeur ajoutée comme les nouvelles molécules thérapeutiques, ni de très basse valeur ajoutée comme les carburants par exemple) et portés par de puissants acteurs industriels. Là encore, les propriétés de l'enzyme constituent le rapport qui s'établit entre industrie et académie qui n'est ni celui que l'on trouve classiquement dans l'ingénierie chimique, ni celui alors en plein essor avec les biotechnologies à ADN (voir la suite). En tant qu'elle est liée à une séquence d'ADN codante, l'enzyme est aisément appropriable sous la forme de brevet, ce qui singularise la relation entre l'individu détenteur de brevet et l'organisation qui exploite celui-ci. Cette appropriation ne s'effectue cependant pas

sans lien avec les enjeux de production et elle est évaluée en fonction de sa capacité à augmenter la productivité d'un procédé existant. De plus, en tant qu'unité conceptuelle et fonctionnelle de la voie métabolique, l'enzyme opère également la distribution du travail scientifique. Les chercheurs académiques ne sont que peu impliqués dans les étapes de détachement de la voie vis-à-vis du microorganisme qui sont réservées aux chercheurs industriels chargés de transférer, dans l'organisme producteur tenu secret, la voie métabolique construite dans l'organisme de laboratoire. Ce premier temps à lieu dans l'ombre des grands programmes des biotechnologies, notamment le projet génome humain, qui concentre l'attention et les ressources pour les sciences du vivant. L'ingénierie métabolique devient un espace refuge pour un certain nombre de sciences du vivant indispensables à la molécularisation du métabolisme comme la microbiologie ou la fermentation.

La fin du projet génome humain constitue la seconde charnière de notre chronologie ouvrant une phase d'articulations *au sein de* l'espace génomique. Ceci ouvre un espace à la fois stabilisé autour de certaines pratiques (utilisation des bases de données, modélisation), lieux (Génopole pour le cas français) et figures scientifiques (chercheur-entrepreneur) mais aussi un espace mis à l'épreuve (déluge de données, promesses thérapeutiques, réattribution des ressources, critiques OGM). Au sein de cet espace, les enzymes jouent désormais leur rôle d'intermédiaire entre l'ingénierie chimique et la biologie mais à l'échelle du génome. Des modèles spécifiques aux organismes les plus communs dont le génome a été séquencé sont développés dans le but d'anticiper l'effet de modifications génétiques sur les flux métaboliques. Les bases de données disponibles sont vues comme de véritables mines à enzymes qu'il serait possible d'assembler pour former de *nouvelles* voies métaboliques. Ces voies métaboliques constituent de nouveaux bio-objets que les ingénieurs métaboliques tentent d'autonomiser dans un travail qui est à la fois épistémique et social. Il s'agit dans un premier temps de trouver le bon agencement entre les enzymes, celui qui pourrait être assez crédible pour remplacer ou créer des procédés de production pour l'industrie chimique. Malgré les algorithmes développés pour identifier de telles voies métaboliques, l'agencement reste essentiellement lié aux savoirs chimiques et biochimiques des praticiens. La construction et la régulation d'une nouvelle voie métabolique est un travail académique où il s'agit à la fois de contrôler des mécanismes cellulaires complexes et de rendre une chaîne de production la plus efficace possible. Assurer l'autonomie de ces voies, c'est assurer leur circulation et

leur fonctionnement en-dehors du micro-organisme et pour cela garantir leur cohérence. D'un point de vue épistémique, on assiste à un déplacement de l'ingénierie qui prend pour objet la voie comme séquence d'ADN. Il s'agit alors de développer des outils moléculaires (bibliothèques de promoteur, protéines échafauds) pour standardiser la voie et garantir qu'elle puisse fonctionner comme un objet autonome, au-delà des contraintes spécifiques liées à un micro-organisme. Le détachement de la spécificité touche également le produit final de la voie qui devient un produit utilisable dans de nombreux procédés industriels (molécules plateformes). D'un point de vue social, on assiste à la constitution d'une communauté académique très structurée autour de la revue et de la conférence *Metabolic Engineering* ainsi que d'un petit groupe de scientifiques particulièrement impliqués dans les institutions du domaine et engagés envers le secteur privé, notamment envers l'entrepreneuriat. Nous interprétons cette double affiliation comme le moyen d'autonomiser le domaine à la fois dans un versant académique et socio-économique en tant que la création d'entreprises offre les moyens de s'approprier et faire circuler la voie métabolique. Notre travail sur la méthionine et l'acide glucarique a cependant montré que ce travail restait limité, spécifique (au sens de lié à l'espèce) et intensif en capital. Enfin, la différenciation nationale se poursuit même si l'on peut constater un soutien institutionnel qui est strictement molécule-orientée. Aux Etats-Unis, l'ingénierie métabolique s'académise portée par des sociétés savantes et le soutien d'organisations centrales (DOE, MIT, NSF). En France, l'ingénierie métabolique se développe toujours principalement à l'INSA de Toulouse *via* des dispositifs encourageant les partenariats publics-privés mais également au cœur même de la principale organisation française du projet génome humain (Génoscope).

Au regard de l'historiographie, il est frappant de retrouver un certain nombre d'acteurs et de mécanismes homologues à l'établissement de l'ingénierie chimique au début du 20^{ème} siècle. Aux Etats-Unis, dans les deux cas, le MIT est un lieu central dans la genèse d'un ensemble de pratiques qui partent des besoins de l'industrie avant de s'académiser avec le soutien de cette dernière. En France, le domaine est importé par quelques scientifiques isolés après une expérience outre-Atlantique et se stabilise à Toulouse. On aurait tort de s'en tenir à une comparaison un peu paresseuse qui effacerait les spécificités du phénomène. Aux Etats-Unis, à la différence de la naissance du génie chimique, le rôle de l'état est déterminant dans le développement

de l'ingénierie métabolique. Le domaine naît d'une initiative de la NSF (programme ERC) visant à faire entrer la biologie moléculaire en production et à former des professionnels pour les besoins de l'industrie. En France, l'importation de l'ingénierie métabolique par Soucaille n'est pas celle d'une discipline (quand bien même il participe à la construction du domaine à l'échelle internationale) soutenue par l'état à travers l'université puis à travers des partenariats publics-privés. Ce sont d'abord des pratiques qui circulent depuis l'industrie états-uniennes vers une école d'ingénieur⁶⁴⁷. Enfin, dans les deux cas, on ne peut que constater les limites de l'analogie vis-à-vis des objectifs même du domaine qui est d'établir des lois générales sur les procédés industriels en faisant abstraction du produit. Les travaux présentés lors des conférences d'ingénierie métabolique montrent une grande dépendance aux objets biologiques et aux produits. Malgré les velléités de généraliser les outils de mesures de flux de Stephanopoulos, il s'agit toujours de modifier une enzyme *spécifique*, dans un organisme *spécifique* pour un produit *spécifique*. La spécificité de la biologie n'est pas rejetée en bloc par Stephanopoulos qui la restreint cependant à la spécificité des enzymes dont l'expression est en partie régulée par le génome.

B. Des biotechs impures

Comme nous l'avons déjà indiqué en introduction, derrière la question de la constitution d'un motif de bioingénierie se pose également la question des modalités de production de savoirs contemporains (*cf. introduction*). Le travail effectué sur la circulation et l'appropriation du motif de l'ingénierie métabolique hors du MIT montrent deux écarts majeurs par rapport à la littérature existante.

1) « La vie, c'est un ensemble de réactions chimiques dans un milieu aqueux »⁶⁴⁸

Tout d'abord, il nous faut discuter le rapport ontologique entre le contenu des savoirs et leurs modalités de production. Kean Birch appelle à se méfier d'une « fétichisation de la biologie » qui entendrait rendre compte des transformations contemporaines du capitalisme en faisant l'impasse d'une application rigoureuse des concepts d'économie politique classique (Birch et Tyfield 2013). Notre point est ici un peu

⁶⁴⁷ Avant d'être soutenues par des dispositifs publics-privés au début des années 2000 autour de la production de méthionine.

⁶⁴⁸ Extrait d'entretien réalisé auprès d'un chercheur du CEA, octobre 2013

différent en tant que nous appelons à la méfiance d'une fascination de l'ADN et de ses propriétés informationnelles pour rendre compte des transformations contemporaines des savoirs. Tout en actant de la rupture opérée par l'essor du génie génétique durant les années 80, la définition des biotechnologies doit être maintenue élargie⁶⁴⁹ aux domaines des sciences du vivant où les propriétés centrales de ce dernier ne sont pas nécessairement ADN centrées. Le cas de l'ingénierie métabolique réaffirme ainsi que le *bios* ne peut être enfermé dans un rapport binaire oscillant entre le réductionnisme informationnel de l'ADN et son miroir, à savoir, la complexité chaotique d'un vivant toujours parfaitement insaisissable. Même en s'en tenant à une vision moléculaire, l'histoire des sciences est assez riche⁶⁵⁰ pour nous montrer la variété des prises possibles sur le vivant mais aussi des résistances de ce dernier. Aussi, comme le rappelle Bernadette Bensaude-Vincent et Isabelle Stengers dans leur ouvrage « Histoire de la chimie » à propos des travaux de Pasteur sur la fermentation, il existe une vision chimique du vivant où les propriétés du vivant sont portées par la capacité des enzymes à transformer de façon spécifique la matière (Bensaude-Vincent and Stengers, 2013: 270) :

« Et dans ce cas, ne disposerait-on pas d'un critère de distinction entre le chimique et le vivant : les organismes vivants seraient capables de produire un isomère à l'exclusion de l'autre, alors qu'au laboratoire les humains ne produiraient que des mélanges d'isomères ? [...] Pour la première fois, des vivants ont été mis au service de la démonstration scientifique dans un rôle où on ne leur demande pas seulement de survivre (comme dans les tests de Priestley sur la respirabilité de l'air), mais de produire une activité quasi technique. Le vivant aurait donc, comme le chimiste de synthèse, affaire à des édifices chimiques. Et, supérieur en cela au chimiste, il pourrait synthétiser un édifice sans produire en même temps son symétrique. »⁶⁵¹

La réouverture contemporaine du bios par la chimie n'est pas que purement conceptuelle. Il existe une manière de faire de la science inspirée de la chimie où les praticiens « *poussent beaucoup plus loin les pratiques de médiation en insistant sur le*

⁶⁴⁹ L'historien Robert Bud a bien insisté sur l'importance de replacer le terme de biotechnologies dans un ensemble large de pratiques allant de la microbiologie à la fermentation.

⁶⁵⁰ Nous pensons ici tout particulièrement aux travaux de l'historien Robert Köhler sur l'enzymologie ("The Enzyme Theory and the Origin of Biochemistry," 1973) ou encore aux récents travaux de Michel Morange retraçant « Une histoire de la biologie » (Morange 2016).

⁶⁵¹ Nous rappelons au lecteur que la synthèse d'un mélange non racémique est précisément l'enjeu du Méthionine porté par l'entreprise Metabolic Explorer.

fait que seuls les produits artificiels fournissent des informations sur les substances naturelles » (Bensaude-Vincent, 2009b: p168). La chimie est alors considérée comme une science « impure » en raison du dénigrement relatif des savoirs théoriques de la discipline vis-à-vis de la physique et de la biologie, du caractère indissociable de l'établissement des faits scientifiques et du développement d'applications technologiques ainsi que de la participation de l'industrie à l'élaboration de ces savoirs⁶⁵². Que l'on ne s'y trompe pas, notre point n'est pas de lancer un appel un brin naïf à prendre en considération dans l'étude de la production de savoirs - aux côtés des travaux enquêtant sur les relations entre biologie et informatique- une ontologie chimique du vivant qui serait immuable. Nous nous appuyons sur les travaux récents développés en STS et en philosophie des techniques autour du concept de bio-objet pour affirmer qu'à travers le suivi de la genèse des voies métaboliques, nous assistons- au-delà de la mise en application de la biologie par les ingénieurs chimistes- à une redéfinition de ce qu'est le bios lui-même, à une mise en correspondance des phénomènes biologiques et de la *technicité* des objets⁶⁵³. Davantage que des intentions de conceptions de voies métaboliques et des usages de ces voies métaboliques, il nous a fallu suivre la construction, le processus de concrétisation de ces voies métaboliques qui se constitue avec un *milieu*⁶⁵⁴ associé à son fonctionnement. Les voies métaboliques mêlent de façon très profonde l'établissement de savoirs scientifiques, l'émergence d'une communauté de praticiens entre industrie et académie ainsi que le développement de produits. Elles se stabilisent et fonctionnent au sein d'un ensemble de collectifs savants, d'organisations, d'installations et d'acteurs industriels ou encore de réglementations qui visent à la *production* de molécules. Ainsi, ce n'est pas tant la plasticité, la

⁶⁵² "We will be making a strong argument for the philosophical interest of chemistry based precisely on the fact that it is an "impure science"; that it mixes science with technological applications, that it eschews high theory, and that it does not hold consistency to be its highest value. Philosophers have all too often denigrated chemistry because they considered its methods and achievements from the standpoint of the standards and values of physics." (Bensaude-Vincent et Simon 2012: 3).

⁶⁵³ Nous empruntons ici le terme de technicité à Gilbert Simondon en tant qu'il désigne « un mode de relation de l'homme au monde » qui doit être pris au sein « d'autres modes d'être au monde » (Simondon 1959 : 152).

⁶⁵⁴ Nous ne voulons pas surenchérir sur l'offre conceptuelle de notre travail et renvoyons sur ce point à des travaux proprement philosophiques sur lesquels le lecteur trouvera davantage de chair sur la notion de milieu qui se révèle particulièrement fertile dans la philosophie des techniques française et bien au-delà (Guchet 2011; Simondon 1958)

flexibilité ou bien les capacités de *re*-production⁶⁵⁵ du vivant qui sont exploitées mais son efficacité et sa productivité incarnée dans l'enzyme. Notons bien que ce processus de concrétisation ne peut être réduit à des logiques purement économiques en tant que la production d'une molécule possède une valeur scientifique en elle-même et fait preuve. Néanmoins, l'enzyme est le nœud entre les sciences d'un vivant molécularisé et les sciences des procédés de la chimie industrielle. Ainsi, au-delà même des intentions de remplacer des procédés de la chimie industrie, l'ingénierie métabolique naturalise ces derniers et participe à la reconduction de certains modes de production de savoirs.

2) Chercheur-entrepreneur cherche ingénieur

Le second point de la littérature que nous voulions discuter est relatif à l'engagement des scientifiques que nous avons rencontrés vis-à-vis du secteur privé. Les travaux STS ont brisé l'illusion que l'engagement des scientifiques hors de l'académie marquait une rupture historique en cherchant à montrer la spécificité de la figure du chercheur-entrepreneur au sein d'un continuum de formes d'engagement. Il est relativement consensuel de considérer que les années 80 sont marquées par la montée d'une nouvelle figure scientifique révélatrice des transformations contemporaines entre science et société : le chercheur-entrepreneur. Il serait impossible de pouvoir s'attarder en détail sur l'immense littérature consacrée au chercheur-entrepreneur mais il nous semble important de discuter trois travaux.

Pour les sociologues Zucker et Darby, ces chercheurs-entrepreneurs seraient des « *scientifiques stars* » à la fois engagés dans l'académie et dans l'industrie ; ce qui leur permettrait d'être particulièrement productifs en termes de publications et de citations (Zucker and Darby, 1997). Ces conclusions se fondent sur une mise en relation du nombre de publications et d'affiliation à des entreprises de biotechnologie pouvant faire penser à la manière dont nous avons identifié notre groupe cœur⁶⁵⁶. Nous rejetons cependant les interprétations des auteurs qui y voient la trace du « *génie d'individus incroyablement productifs, innovants et créatifs* » succédant au

⁶⁵⁵ Ces caractéristiques sont particulièrement présentes dans les ouvrages de Mélinda Cooper sur la bio-économie

⁶⁵⁶ Notre méthode est cependant construite pour avoir une approche plus fine du capital scientifique que le nombre de publications reçues (qui est l'indicateur retenu par les auteurs).

« *scientifique pur* » (Zucker et Darby 1997 : p503). Sensibles aux critiques de la notion de « *scientifique star* » qui y voient une conséquence de la convergence entre les formes contemporaines du capitalisme et de l'académie (Cooper 2008; Kleinman et Vallas 2001; Moore et al. 2011; Rhoades et Slaughter 1997), nous proposons ici une critique plus spécifique relative à l'ingénierie. La cause invoquée par Zucker et Darby pour rendre compte de l'existence de scientifiques stars est le « génie » de ces derniers, autrement dit, d'hypothétiques capacités extraordinaires contraintes par des institutions sclérosées. Notre interprétation du génie diffère radicalement en tant que nous rapprochons la notion de son sens premier qui est lié à l'*ingénierie*. Depuis cette perspective, la formation du groupe cœur et ses caractéristiques est analysée comme le produit d'un ensemble d'initiatives et de créations institutionnelles (BPEC, PPP), industrielles (projets DuPont, Sanofi) et collectives (sociétés savantes, conférences) qui stabilisent une manière de savoir dont la crédibilité passe par la production de bio-objets (voir ci-dessous).

Intéressé par une analyse de la période contemporaine depuis les traits dits personnels (les vertus essentiellement) des praticiens de la science, Steven Shapin affirme quant à lui que le chercheur-entrepreneur traduit « *l'idée selon laquelle l'objectif et la motivation réelle du travail des scientifiques sont, et doivent être, un résultat commercial – une idée qui se répand non seulement dans l'opinion publique et chez les bailleurs de fonds, mais aussi parmi les scientifiques eux-mêmes.* » (Shapin 2015: p 39). Là encore, c'est par l'ingénierie que nous voudrions discuter la proposition de Shapin pleinement détaillée dans son livre *Scientific Life* (Shapin 2010). L'historien s'appuie sur une série d'entretiens menée auprès de « *scientifiques ou ingénieurs* » californiens en biotechnologies sans que l'assimilation des termes « scientifiques » et « ingénieurs » ne fasse l'objet de commentaire. Sans être explicitée dans l'ouvrage, cette assimilation peut trouver justification dans d'autres travaux de l'historien indiquant une réunion des catégories « scientifiques » et « ingénieurs » dans les méthodes de recensement à partir des années 60⁶⁵⁷. Shapin propose une interprétation de ce regroupement qui est, d'un point de vue culturel, « *une re-spécification de*

⁶⁵⁷ « *Tout au long des années 1960 et par la suite, les recueils statistiques continuent à faire la différence entre les sous-espèces scientifiques et technologiques – indiquant par exemple le nombre de chimistes, de biologistes, d'ingénieurs en chimie et d'ingénieurs en électricité. Pourtant, c'est le rassemblement des catégories représentées par le scientifique et l'ingénieur (ou technologue) qui est historiquement remarquable, au moment où les relations causales sont explicitement mises en lumière entre les catégories de science pure, science appliquée et technologie.* » (Shapin 2015 : 38).

l'objet de l'étude scientifique » et, d'un point de vue politique « *une justification publique des études apparemment sans objet* »⁶⁵⁸. Compte-tenu de notre travail et du paragraphe précédent, on peut néanmoins pointer deux limites aux travaux de Shapin. Premièrement, l'établissement des cadres institutionnels constitutifs de l'essor de la figure du chercheur-entrepreneur s'accompagne de la mise en place de dispositifs consacrés à la formalisation d'ingénieur-chercheur : l'ERC est ainsi une entreprise initiée par la NSF visant spécifiquement à produire une nouvelle figure de scientifique, entre la science et l'ingénierie. Rappelons ici avec les mots d'Eric Bloch, alors directeur de la NSF, que l'une des ambitions du programme ERC était de former « *un nouveau genre d'ingénieurs* » sensibles aux préoccupations économiques et industrielles. Deuxièmement, la matérialité de « l'objet » scientifique est sous-théorisée. L'assimilation entre le scientifique et l'ingénieur n'est pas qu'une assimilation catégorielle mais également un changement dans la manière de faire science où la construction d'objets fait preuve en tant que telle.

Enfin, selon Jean-Paul Gaudillière, la figure du chercheur-entrepreneur est la personnification des transformations contemporaines entre sciences, industrie et marchés. Identifié à travers un travail historique réalisé auprès du secteur pharmaceutique, le chercheur-entrepreneur succède au chercheur-industriel et au chercheur-inventeur pour incarner un nouveau régime de production de savoir. Tout en reconnaissant la richesse de cette grille analytique, le travail effectué autour de la communauté d'ingénieurs métaboliques nous autorise à questionner la séparation entre la figure du chercheur-industriel et celle du chercheur-entrepreneur.

À bien des égards, l'ingénierie métabolique se présente comme une manière de savoir qui se faufile entre les cases du tableau pour mieux les dissoudre. Parmi les acteurs principaux de la stabilisation de l'ingénierie métabolique on trouve en effet des représentants de la chimie (DuPont) et de la pharmacie (Roussel-Uclaf). L'originalité épistémique de l'ingénierie métabolique se fonde sur la *molécularisation* du métabolisme et la *synthèse* de nouvelles voies métaboliques ; le modèle techno-industriel du gain de productivité des procès côtoie les promesses de développer de nouveaux procédés grâce aux molécules plateformes ; les nombreux brevets de procédés se mêlent aux brevets de séquence ou bien d'algorithmes de prédiction de

⁶⁵⁸ Shapin précise alors que ce regroupement conduit au développement de l'évaluation de l'activité scientifique par des outils économétriques.

voies métaboliques. Si la pureté est une norme centrale pour l'industrie⁶⁵⁹ elle est pensée comme le produit d'une connectivité maîtrisée. Quant aux régulations économiques et sociales, le programme ERC et les investissements de la France via les PPP montrent que les Etats-Nations mettent en place les dispositifs pour adapter l'organisation de la production à l'essor du néolibéralisme. La figure de l'ingénieur n'est que peu intégrée aux analyses de Gaudillière qui veut surtout montrer l'exceptionnalité du régime de savoir de l'après-guerre lorsqu'il indique que « *par bien des aspects, la figure du chercheur entrepreneur semble renouer avec certaines pratiques du début du siècle. Pasteur n'était-il pas le fondateur d'une start-up de recherche et de production, un savant multipliant les dispositifs de propriété intellectuelle et les contrats pour la réalisation de projets aux frontières de l'acquisition de connaissances, de l'invention de produits et de la réalisation de services ?* » (Gaudillière 2015: 101). Aux côtés d'une invocation du chercheur-inventeur, on peut également voir dans la figure de l'ingénieur l'une des voies pour penser la transition entre le régime de l'après-guerre et le régime contemporain.

⁶⁵⁹ Nous renvoyons ici tout particulièrement à l'intervention de Barry Buckland que nous avons mentionnée en page

Tableau 10: Tableau récapitulatif du chapitre d'ouvrage "Une manière industrielle de savoir", p101

	Chercheur inventeur	Chercheur industriel	Chercheur entrepreneur
<i>Période de visibilité</i>	1860-1920	1920-1980	1980-
Sites privilégiés de production de connaissance	Universités et ateliers	Laboratoires et divisions de R & D des grandes entreprises	Universités, start-up et <i>contract research organizations</i>
Secteurs emblématiques	Mécanique, électricité	Chimie, pharmacie, électronique	Biotechnologie, informatique
<i>Way of knowing</i> (Pickstone)	Analytique	Synthétique	Moléculaire et interactionniste
Normes privilégiées	Nouveauté Stabilité	Pureté Homogénéité Reproductibilité	Adaptabilité Connectivité et fonctionnement en réseau Gestion des risques
Modèle techno-industriel	Mécanisation Mise au point de produits de référence	Standardisation et planification Économies d'échelle Pipe-line de R & D	Variété et production flexible Collecte et traitement de l'information
Propriété intellectuelle et construction des marchés	Marques et brevets de procédés Exploitation directe	Brevets (procédés et substances) comme actifs de négociation (cartels) Marketing scientifique	Brevets étendus (vivant, protocoles) et contrats d'usage comme actifs financiers Branding et marketing des styles de vie
Régulations économiques et sociales	Libre-échange et empires coloniaux	Fordisme et politiques keynésiennes État-nation et « providence »	Néolibéralisme, globalisation et financiarisation État sécuritaire et organisateur des marchés

Comment relier le fait que les savoirs de l'ingénierie métabolique reposent sur la production de bio-objets fondée sur une ontologie chimique du vivant et le fait que la figure de l'ingénieur métabolique ne puisse être identifiée à celle du chercheur-entrepreneur ? Nous souhaiterions répondre à cette question en revisitant le cycle de crédibilité proposé par Latour et Woolgar. Ce choix ne tombe pas de nulle part car si les critiques envers le monde « plat » de l'acteur-réseau sont légions, les analyses et propositions formulées dans « la vie de laboratoire » sont peu discutées voire utilisées

telles quelles⁶⁶⁰. Ainsi ; plusieurs travaux ont entrepris d'étendre le cycle de crédibilité hors du laboratoire académique ou bien de l'articuler avec des logiques institutionnelles excédant l'échelle du laboratoire sans pour autant que le cycle lui-même ne soit directement discuté malgré les importantes transformations des modes de production de savoirs⁶⁶¹ (Rip, 1990⁶⁶²; Packer&Webster, 1996 ; Penders&Nelis, 2011,⁶⁶³ Van Lente, 2010 ; Hessels, 2011⁶⁶⁴).

⁶⁶⁰ Du côté des sociologies des sciences que l'on pourrait qualifier hâtivement « d'internaliste », au sens où le contenu des énoncés échapperait à leurs modalités de production.

⁶⁶¹ Dont nous rappelons à nouveau qu'elles sont postérieures à l'enquête de Latour ayant conduit à l'ouvrage « Voe de Laboratoire ».

⁶⁶² Arie Rip propose un modèle d'organisation fonctionnaliste de la recherche à l'échelle nationale où les pratiques locales de recherche interagissent avec diverses institutions selon des répertoires spécifiques (facticité pour les interactions avec le champ scientifique, financement pour celles avec les agences de recherches, légitimité pour celles avec l'opinion publique, pertinence pour celles avec les programmes nationaux de recherche). Dans la suite de l'article, Rip applique le cycle de crédibilité aux agences de recherche en montrant comment ces organisations principalement apparues à la fin de la seconde mondiale font l'intermédiaire entre les politiques nationales de recherche et les pratiques locales de recherche.

⁶⁶³ Ces auteurs entreprennent d'appliquer le modèle de cycle de crédibilité soit pour étudier les interactions entre la recherche académique et le « monde des brevets » (Packer et Webster 1996), soit pour rendre compte des pratiques de la recherche industrielle et de (Nelis 2011). Au terme d'une longue enquête (près de 100 entretiens dans plus de 10 universités), le premier article met en évidence les limites du cycle de crédibilité en comparant ce qu'est et comment opère la notion de crédibilité dans le monde académique et le monde des brevets. Ayant pointé les spécificités de la notion de crédibilité pour chaque monde social (collégialité contre contractualité), ils concluent alors sur le caractère incomplet du processus de traduction en insistant un usage du brevet par le monde académique comme moyen de mettre à l'écart les concurrents. Ceci les amène à critiquer le concept d'hétérogénéité de Latour et à insister sur l'existence de mondes sociaux distincts. Le second article (Nelis 2011) enquête sur les pratiques de recherche des scientifiques de l'industrie alimentaire (Unilever) en montrant 1- qu'il est possible de décrire ces pratiques à partir du cycle de crédibilité de Latour et Woolgar ; 2- que ce cycle de crédibilité doit être étendu pour intégrer le rôle des agences de régulation.

⁶⁶⁴ Les auteurs reprennent à leur compte l'idée de rendre compte des liens entre pratiques locales de recherche et organisations publiques nationales en croisant le modèle du cycle de crédibilité avec une approche contractualiste des rapports science-société. Selon ces auteurs, la recherche académique contemporaine doit répondre à la fois à des exigences d'applicabilité et de responsabilité (accountability) correspondant à un changement de gouvernance. Dans leur dernier article, les auteurs enquêtent sur trois domaines de la chimie en se posant la question de savoir si les applications pratiques sont devenues une source de crédibilité pour les chercheurs individuels. S'ils montrent que ce n'est pas encore le cas pour les domaines enquêtés, ils insistent sur le développement d'indicateurs quantitatifs développés dans le cadre de l'évaluation de la recherche (h-index etc.)

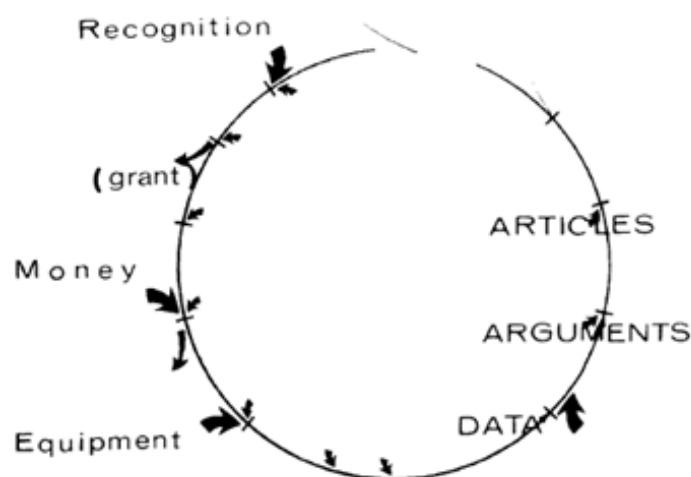


Figure 44 : Représentation du cycle de crédibilité de Latour et Woolgar tel qu'il apparaît dans l'ouvrage « *Laboratory Life* ». La figure représente la conversion entre un type de capital et un autre qu'un scientifique doit nécessairement réaliser pour progresser au sein d'un domaine scientifique. Le diagramme montre que le cycle complet est l'objet de l'analyse davantage qu'une section particulière. Comme avec le capital monétaire, la taille et la vitesse de conversion est le critère majeur par lequel l'efficacité d'une opération est établie. Les termes correspondant aux différentes approches (par exemple économique et épistémologique), sont unis dans les phases d'un même cycle.

Dans le modèle de Latour et Wolgar, l'article est l'élément convertisseur clé. C'est à la fois le produit de l'individu lui permettant d'acquérir un certain crédit (reconnaissance), auprès de la communauté scientifique notamment, et une certaine solvabilité (argent, investissement) lui permettant de pouvoir poursuivre de nouvelles recherches. L'article en tant qu'énoncé est le fait scientifique lui-même, le fait « découvert » au sein du laboratoire mais valable hors du laboratoire (l'inscription littéraire permet d'effacer la spécificité du laboratoire et garantit la circulation et l'échange des connaissances). Or, nous avons montré que pour l'ingénierie métabolique, la reconnaissance scientifique est associée à la production de bio-objets appelés preuves de concepts⁶⁶⁵. Le cas de Soucaille est ici exemplaire. Malgré un nombre de publication restreinte, sa participation au développement de la souche productrice de 1,3-propanediol ainsi que celle de la L-Méthionine pour Metabolic Explorer lui garantissent une reconnaissance académique le conduisant à être

⁶⁶⁵ La notion de preuve de concept est également réinvestie par la philosophe Catherine Kendig pour insister sur la généralité de la preuve au-delà des applications : "The notion of proof of concept research is framed in terms of a particular kind of research that aims to answer a question whose answer has wide applicability in areas beyond that tested. In so doing, the research provides justification in practice of the potential transportability of that research (e.g. the methodology used, process described, pattern instantiated, prototypical application, intervention strategy performed, model or diagrammatic represented)." (Kendig, 2016).

l'organisateur de la 9^{ème} conférence internationale du domaine. Dans un régime technoscientifique où l'entreprise de purification (symbolisée ici par un « tour » de cycle) est abandonnée car jugée impossible ou inutile et où l'attention se porte sur l'objet dont la nature hybride est entièrement acceptée, la preuve de concepts fait place à l'article comme pièce majeure dans l'établissement de la crédibilité (Figure 45).

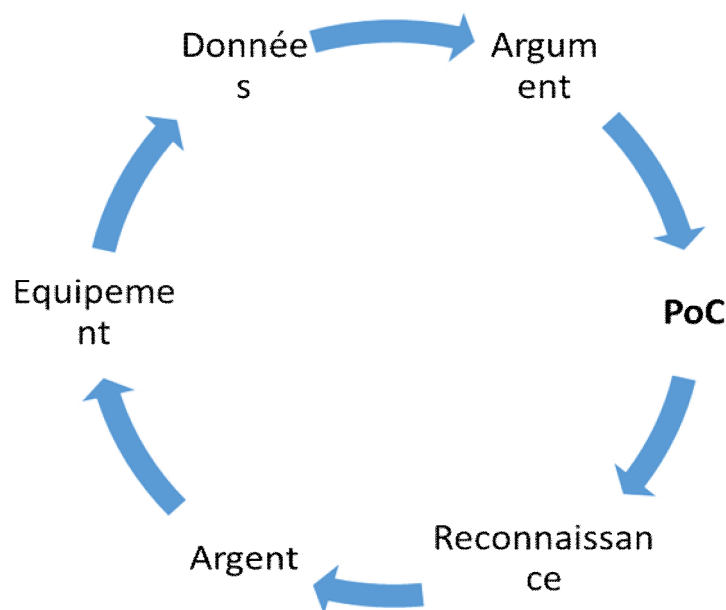


Figure 45: Cycle de crédibilité actualisé où l'article est remplacé par la preuve de concept.

Quelles sont alors les conséquences de cette actualisation ? Premièrement, ceci nous permet de rendre compte de l'hétérogénéité des épreuves auxquelles sont confrontées les objets-scientifiques (voies métaboliques dans notre cas) dans un régime technoscientifique :

« Le mode d'existence des objets scientifiques est circonscrit par leur occurrence dans l'état des choses. Puisque l'existence d'un état de choses est considérée comme un fait, les objets scientifiques sont pertinents dans la mesure où il y a des faits à leur sujet. Et puisqu'il est devenu un lieu commun philosophique qu'on ne peut pas connaître les choses telles qu'elles sont en elles-mêmes, la manière de connaître les objets est d'énoncer ces faits, c'est-à-dire comment les objets apparaissent dans des contextes spécifiques d'expérience en étant observés, sondés ou incités de façon spécifique. Connaître les objets par leurs comportements, les actions et les réactions, ou les réponses équivaut à connaître des faits à leur sujet, et ces faits plutôt que les objets eux-mêmes fondent les sciences »

*Bensaude-Vincent, B., Loeve, S., Nordmann, A., & Schwarz, A. (2011).
Matters of interest: the objects of research in science and technoscience.
Journal for general philosophy of science, 42(2), 365-383.*

La citation ci-dessus indique que la délimitation d'une PoC ne s'arrête pas à une définition strictement matérielle. Dans le cas de l'ingénierie métabolique, une preuve de concept est la mesure de la trace d'un composé d'intérêt résultant de l'insertion d'un ensemble complexe de séquences nucléiques au sein d'un microorganisme. Le fait scientifique découle de l'analyse du comportement de la PoP dans son milieu expérimental. Lorsque les voies métaboliques associant différentes enzymes sont insérées dans un organisme modèle dans les conditions de laboratoire, les scientifiques analysent les réactions que cela génère sur le microorganisme hôte (taux de croissance) et la composition chimique du milieu (quantification des composés dans le milieu expérimental) avant de modifier en retour la construction de la voie dans un objectif d'optimisation. Conjointement, la PoP n'est pas uniquement restreinte à sa dimension scientifique et subit également des épreuves dans les autres milieux. Dans notre cas, le franchissement de l'épreuve de la production industrielle participe à la généralisation des faits produits en milieu expérimental. Le détachement de la voie métabolique artificielle de l'organisme modèle au sein de laquelle elle a été testée vers une souche industrielle adaptée aux conditions de procès industriels efface la spécificité du laboratoire. La matérialité de l'objet n'est pas un frein à la généralisation des faits et à la circulation de connaissance. En effet, rien n'empêche que l'élaboration d'une PoP donne lieu à une publication, c'est d'ailleurs bien souvent le cas et l'ambition des praticiens. De plus, les PoP sont fréquemment accompagnées d'une inscription littéraire d'un autre ordre : le brevet où la reconnaissance se manifeste *via* la cession (licence d'exploitation).

Deuxièmement, remplacer l'article par la preuve de concept permet de rendre compte de l'hétérogénéité des engagements des praticiens dont le travail de preuve ne s'arrête pas à la construction de bio-objets puisqu'il s'étend à la construction du milieu dans lequel ces constructions fonctionnent. Le modèle de Latour et Woolgar permettait de laisser ouvert l'éventail des motivations responsables de la révolution du cycle⁶⁶⁶

⁶⁶⁶ « Our credibility model can accommodate a variety of types of motivations. It is not necessary, therefore, to doubt the motivations expressed in informants' accounts. Scientists are thus free to report interest in solving difficult problems, in getting tenure, in wanting to alleviate the miseries of humanity, in manipulating scientific instruments, or even in the pursuit of true knowledge. Differences in the expression of motivation are matters of psychological make-up, ideological climate, group pressure, fashion, and so on.¹⁰ Since the credibility cycle is one single circle through which one form of credit can be converted into another, it makes no difference

mais il encadrait ses motivations au sein de l'espace académique et rendait particulièrement compte de la construction de carrières de scientifique pur. Dans notre cas, la cyclicité du modèle permet toujours d'être agnostique sur la motivation qui meut le cycle (avoir une tenure, remplacer un procédé polluant, développer un médicament) tout en inscrivant celle-ci dans des espaces régis par des normes distinctes comme l'industrie ou l'académie. Après un séjour au sein de la R&D de Merck où elle a travaillé à mettre au point des procédés de bioconversion, Prather a construit les voies métaboliques conduisant à la synthèse d'acide glucarique qui lui ont permis d'obtenir une tenure mais également de participer au développement d'une start-up dédiée au développement d'un procès industriel.

Troisièmement, le cycle ainsi actualisé offre une interprétation plus spécifique des nouvelles articulations entre académie et industrie reposant sur la matérialité de la preuve. Loin de vouloir réduire les convergences entre industrie et académie - largement décrites dans la littérature- à des critères épistémologiques, nous voudrions insister sur le fait que la matérialité de la PoP constitue une prise qui a été particulièrement investie par les politiques scientifiques pour engager l'activité scientifique dans la contribution des économies nationales. En d'autres termes, nous invitons ici à spécifier la description d'un capitalisme académique⁶⁶⁷ (Slaughter&Rhoades, 1997) à travers la dimension logistique qui constituerait, selon certains auteurs, le régime capitaliste contemporain (Neilson 2012; Quet 2017; Tsing 2009). Telle a été la motivation de la genèse de l'ERC et de la même manière, ceci expliquerait l'entrée en grâce du laboratoire de Toulouse vis-à-vis des agences de recherche à partir des années 90. Ce dernier point nous permet de relativiser l'action du scientifique dans la motilité du cycle et la mise en circulation des connaissances qui, dans le cas de l'ingénierie métabolique, est produit orienté. Le comportement recherché de la PoC (voie métabolique ici) est celui de la production d'un composé d'intérêt qui guide les collaborations entre académie et industrie ainsi que les soutiens institutionnels. Autrement dit, les étapes de généralisation et de circulation des connaissances ne dépendent pas que des scientifiques académiques mais d'acteurs centraux dans le processus d'industrialisation (*scaling-up*). Après 10 ans de

whether scientists variously insist on the primacy of credible data, credentials, or funding as their prime motivating influence." P207

⁶⁶⁷ Dans l'article fondateur de 1997, les conclusions de Slaughter&Rhoades sont issues d'une étude sur le milieu universitaire américain où les dimensions de production étaient très peu développées.

recherches conduisant à la création d'une voie métabolique pour la production d'hydrocortisone, dix années supplémentaires ont été nécessaires à la R&D de Sanofi pour développer un procédé industriel.

Avant d'entamer notre dernière partie, on pourrait nous objecter que le cycle de crédibilité que nous proposons est trop spécifique à l'ingénierie métabolique et que certains mécanismes restent encore trop opaques. Ainsi, la généralisation de la preuve de concept est une promesse que les ingénieurs métaboliques peinent à tenir et qui semblent encore très spécifique (sur l'organisme, sur le produit, sur les savoirs). De même, on peut se demander dans quelles mesures ce cycle n'est pas spécifique à la chimie et à son caractère impur mentionné précédemment. Enfin, dans quelles mesures l'hétérogénéité des inscriptions littéraires, des épreuves et des carrières de praticiens est-elle restreinte aux mondes de l'académie et de l'industrie ? Qu'en-est-il des engagements des scientifiques et de leurs réalisations auprès d'autres mondes comme la société civile qui est, avec l'extension des droits de propriété sur le vivant, l'une des grandes nouveautés de l'essor des biotechnologies à ADN (Gaudillière et Joly 2006) ? Décrire les étapes de la constitution d'un motif de bioingénierie ne doit pas détourner de notre objectif qui est la caractérisation de la bioingénierie comme régime de savoirs vis à vis du régime de savoir dominant décrit à partir des biotechnologies à ADN. La dernière partie de ce travail est consacrée à fournir aux lecteurs les éléments de réponses à ces questions à partir de l'étude de l'émergence de la biologie synthétique.

Partie 3 : Biologie synthétique et bio-ingénierie

« Achab : *Oui, mon garçon. Tiens ! place un peu ta jambe vivante là où se trouvait la mienne à l'instant. Bon. Voilà maintenant, là, une seule jambe apparemment, visible à l'œil, et pourtant, il y en a deux pour l'âme. Là où tu sens battre et frémir la vie ; eh bien, là, exactement là, au millimètre près, je la sens. N'est-ce pas un vrai mystère ?*

Le charpentier : *Avec votre permission, M'sieu, je dirais que c'est un casse-tête. »*

Moby Dick, Herman Melville

Introduction : Que voir dans la biologie synthétique ?

Ce troisième et dernier temps de notre démonstration est consacré à l'étude de la dynamique récente de la bio-ingénierie depuis la stabilisation de la biologie synthétique et la fermeture de ses réseaux sociotechniques. Depuis le début de notre travail nous n'avons eu de cesse de tenter d'ouvrir la boîte noire de la bio-ingénierie en dénaturant l'usage du terme d'ingénierie. Pour l'heure, le *processus* de bio-ingénierisation a principalement été décrit comme l'élaboration d'un ensemble de pratiques diverses (Partie 1) et relativement isolées des biotechnologies à ADN classiques (Partie 2). Si nous espérons avoir fait sentir au lecteur les nombreuses interactions entre les façons d'établir les motifs de bio-ingénierie et les biotechnologies à ADN classiques, ces interactions n'ont pas été prises directement comme objet de l'analyse. De plus, on sait peu de choses sur les interactions *entre* les motifs de la bio-ingénierie en-dehors de stratégies individuelles opportunistes. Ces remarques introductives amènent inévitablement à nous poser la question suivante : comment rendre compte de ces interactions et comment enquêter sur celles-ci ?

Comme indiqué dans l'introduction, le parti pris de ce dernier temps consiste à prendre l'émergence d'une nouvelle forme de bio-ingénierie, la biologie synthétique,

comme terrain d'investigation à la manière d'une controverse. Outils analytiques parmi les plus éprouvés des STS et de la sociologie pragmatique, l'analyse de controverse offre deux lectures complémentaires (Lemieux 2007). D'un côté, approche « classique », il s'agit de voir les espaces de disputes comme des « révélateurs » de l'état des rapports de force, des mécanismes par lesquels ces rapports se déploient et sont effectifs. Pour Cyril Lemieux, cette première lecture est quasiment optique puisqu'il s'agit de révéler l'invisible. Les disputes permettent non pas tant de *créer* des positions contrastées que de les rendre plus nettes. De l'autre côté, approche en termes « d'épreuves », Lemieux indique l'existence d'une autre interprétation privilégiée par les STS qui insiste sur la dimension *institutive* de la controverse⁶⁶⁸ mettant ainsi au premier plan les nouvelles pratiques, dispositifs, organisations, identités, représentations. L'invisible dans ce cas ne renvoie pas à ce qui est ou était invisibilisé mais à ce qui n'existait pas encore avant la controverse. Lemieux ajoute que ces deux approches sont indissociables pour une analyse qui ne souhaite ni contribuer de manière aveugle à une causalité mécanique des conflits (approche classique), ni sur-interpréter les effets des épreuves. En particulier, les controverses ne sont pas uniquement un espace d'apparition de nouveaux agencements sociotechniques mais des espaces d'investissement pour la transformation, reconfiguration ou renforcement d'agencements existants.

L'émergence des disciplines scientifiques a longtemps été un sujet de prédilection pour la sociologie et la philosophie des sciences⁶⁶⁹. Dans une contribution récente, nous avons montré en quoi les études microsociologiques ont peu à peu écarté l'intérêt des STS envers l'échelle analytique du domaine ou de la discipline⁶⁷⁰. La focale sur le laboratoire, dont la richesse est indéniable, a cependant un coût

⁶⁶⁸ « Une seconde approche consiste à voir dans les processus de dispute des phénomènes *sui generis* et, plus précisément, des *actions collectives* conduisant à la *transformation* du monde social. Affaires, scandales, polémiques et controverses sont envisagés ici comme des « moments effervescents » au sens de Durkheim ou, si l'on préfère, comme des occasions pour les acteurs sociaux de remettre en question certains rapports de force et certaines croyances jusqu'alors institués, de redistribuer entre eux « grandeurs » et positions de pouvoir, et d'inventer de nouveaux dispositifs organisationnels et techniques appelés à contraindre différemment leurs futures relations. Le chercheur qui se place dans cette perspective insiste sur la dimension performative ou, pour mieux dire, *institutive* des processus conflictuels qu'il étudie, se préoccupant finalement moins de ce qu'ils peuvent lui révéler d'une structure préexistante réputée avoir été leur cause que de ce qu'ils engendrent, qui ne leur préexistait pas, et de la façon dont ils l'engendrent. » (Lemieux 2007)

⁶⁶⁹ (Kuhn 1962; Lemaine et al. 1976; Mullins 1972) Pour une synthèse, nous renvoyons ici au premier chapitre de la thèse de Thomas Tari (2015).

⁶⁷⁰ Sur la notion de domaine, nous renvoyons ici le lecteur au travail de thèse de Thomas Tari « Le domaine des recherches ».

analytique à savoir la mise au second plan des entités préexistantes (institutions, valeurs, normes, infrastructures) dans la constitution des collectifs scientifiques. A partir d'une étude scientométrique, nous avons formulé trois propositions générales sur l'émergence des domaines scientifiques à savoir que 1) l'hétérogénéité (des disciplines, des questions de recherches, des visions et des normes sociales) joue un rôle clé dans la phase de l'émergence d'un nouveau domaine technoscientifique ; 2) les alliances entre différents types de scientifiques entrepreneurs (chercheurs établis ou *challengers*) sont déterminantes pour le processus d'émergence ; 3) les stratégies de contrôle des ressources extérieures sont décisives (Raimbault et Joly, 2018, à paraître). Saisir l'émergence d'un domaine technoscientifique à la manière d'une controverse nous permet d'ajouter une quatrième proposition relative à la tension pointée un peu plus haut : les espaces d'un domaine technoscientifique émergent ont des espaces d'*articulation*⁶⁷¹ entre formes élémentaires de régulation. Cette proposition renvoie à la définition de régime de savoir sur laquelle nous nous appuyons à savoir qu'un régime de savoirs est une « *combinaison spécifique de formes élémentaires de régulation* » (Joly et Gaudillière, 2006). Joly et Gaudillière montrent que le régime contemporain se caractérise par les tensions entre une régulation « marchande » et une régulation « consumériste-civique » qui s'associent différemment en fonction des lieux avec d'autres formes de régulation. Ces agencements ne sont pas fixes et nous proposons de voir dans l'émergence de nouveaux domaines technoscientifiques l'un des moteurs de la dynamique des régimes de savoirs. Ainsi, il a été montré que les régulations professionnelles et industrielles étaient déterminantes dans le développement des motifs de bio-ingénierie. On peut se demander dans quelle mesure la biologie synthétique n'est pas un espace où se reconfigurent les tensions entre régulation civique et marchande relativement à la régulation industrielle ? Cette hypothèse suit la tension pointée par Lemieux en tant qu'elle ne propose pas de décrire l'émergence d'un nouveau régime de savoir, ni la simple reconduction d'un régime déjà stabilisé.

⁶⁷¹ L'utilisation du terme d'articulation renvoie aux travaux de Fujimura (1987) et désigne initialement la mise en rapport de deux mondes sociaux et/ou professionnels avec leurs intérêts, leurs pratiques et leurs cultures. Pour un usage plus proche de notre travail voir également Gaudillière, 1992. Si la définition initiale concerne les mondes sociaux, l'extension aux formes élémentaires de régulation est rendue possible par l'importance accordée aux pratiques : « *Pour nous les régulations dépassent les règles et les dispositifs formels. Elles ne se limitent pas aux interventions administrative ou juridique, elles émanent de multiples sources à l'origine d'outils aussi divers que des normes techniques, des recommandations, des protocoles, des conventions, mais aussi des routines et des savoir-faire.* » (Gaudillière&Joly, 2006).

A défaut d'avoir une définition consensuelle, la biologie synthétique a pendant longtemps eu un visage, celui de Drew Endy, ingénieur civil charismatique considéré par tous les analystes du domaine comme LA figure centrale du domaine émergent. Associé à plusieurs partisans d'une vision modulaire du vivant, Endy déploie une vision *biobrick*TM du vivant qui s'appuie sur un rejet des pratiques des biotechnologies traditionnelles. Au début des années 2000, et avec un brin d'insolence, les partisans des *biobrick*TM annoncent l'avènement de la vraie bioingénierie faisant par la même table rase des pratiques et approches existantes de la bioingénierie qui se voient qualifiées de bricolage (Motif 2, Partie 1). La radicalité avec laquelle les pionniers de l'approche *biobrick*TM remettant en cause les anciennes pratiques des biotechnologies ainsi qu'une participation très en amont d'une partie des chercheurs en STS a garanti aux premiers biologistes de synthèse une grande visibilité. Il n'est pas rare que la biologie synthétique soit réduite à l'approche *biobrick*TM à partir de laquelle des propositions fortes ont été formulées. A titre d'exemple, un article du sociologue Hilgartner s'interroge sur le fait que ces visionnaires puissent annoncer l'avènement d'un potentiel nouveau régime de savoirs, inspiré de l'informatique, fondé sur l'ouverture et le partage (Hilgartner 2012)⁶⁷². En revendiquant une biologie *open source* dans laquelle les objets et pratiques seraient issus d'un mouvement communautaire, Hilgartner montre que les discours de Endy et ses acolytes s'opposent à une science de « propriétaire » établie autour de la brevetabilité.

Dans la première partie de notre travail, nous avons déjà montré la limite d'un exercice hagiographique pour comprendre le développement de l'approche *biobrick*TM au MIT. Le *Synthetic Biology Group* a su profiter du travail de Douglas Lauffenburger et Linda Griffith, d'une politique organisationnelle propice à l'expérimentation de nouvelles approches pour la bio-ingénierie ainsi qu'à une absence de formalisation de ce qu'est la bioingénierie. Depuis notre volonté d'analyser l'émergence de la biologie synthétique, nous réitérons donc notre prudence vis-à-vis de l'approche *biobrick*TM ce qui nous oblige à préciser la façon dont celle-ci sera traitée dans cette dernière partie. Ce qui nous intéresse avant tout dans le travail

⁶⁷² En revendiquant une biologie *open source* dans laquelle les objets et pratiques seraient issus d'un mouvement communautaire rejetant la brevetabilité, Hilgartner montre que les discours de Endy et ses acolytes s'opposent à une science de « propriétaire ».

des pionniers des biobrick™ et leur tentative de stabiliser la biologie synthétique, c'est l'inversion qu'il propose en mettant au premier plan la question de l'ingénierie. Ils formulent ainsi une double critique. La première envers les biotechnologies à ADN classiques, la seconde envers tous domaines revendiquant des pratiques de bio-ingénierie⁶⁷³ (notamment l'ingénierie métabolique). Deux précisions supplémentaires doivent être mentionnées avant de débiter cette dernière partie :

- D'un côté, nous suivons les épreuves de la biologie synthétique en tant qu'elles nous permettent de rendre compte de la genèse d'un motif de bio-ingénierie. Nous ne savons pas dans quelles mesures les biobrick™ sont déterminantes dans la stabilisation. Ainsi, nous serons particulièrement vigilant à la diversité des savoirs, lieux, organisations qui portent, s'associent ou s'opposent aux biobrick™ dans leur tentative de stabilisation de la biologie synthétique en tant que « vraie » bioingénierie⁶⁷⁴.
- D'un autre côté, la biologie synthétique hérite d'un certain nombre de critiques envers le régime de savoir contemporain, en particulier l'environnement socio-économique des biotechnologies à ADN, introduit par l'approche biobrick™. La stabilisation du domaine nous amènera à voir dans quelles mesures ces critiques sont éprouvées, intégrées ou transformées.

La partie se découpe en quatre chapitres. Le chapitre 1 propose une analyse scientométrique de l'émergence et la stabilisation de la biologie synthétique à partir d'un corpus d'articles scientifiques sur le même principe que l'étude sur l'ingénierie métabolique de la partie précédente. Deux phases de la stabilisation de la biologie synthétique seront alors distinguées. La première phase (avant 2010) est portée par l'approche biobrick™ et les partisans de Drew Endy autour de la création d'organisations spécifiques et renvoie à ce que nous avons décrit dans la partie pour le motif 2. La seconde phase (après 2010) correspond à la structuration académique de la biologie synthétique autour d'une approche modulaire se distinguant des biobrick™. Les chapitres 2 et 3 proposent alors d'interroger ce processus de stabilisation aux Etats-Unis et en France à partir de notre enquête ethnographique.

⁶⁷³ Le motif 2 montre bien que la question du terme de la biologie synthétique est pour eux très secondaire relativement à l'ambition de faire de la biologie une discipline ingénieure.

⁶⁷⁴ En effet, jusqu'à présent si nous avons rencontré à plusieurs endroits la biologie synthétique, nous n'avons été que peu convaincus de l'importance de l'approche biobrick™ dans le développement des pratiques qui sont associées au nouveau domaine.

Nous chercherons à interpréter les deux phases identifiées par la scientométrie et à comprendre les interactions entre la biologie synthétique et l'ingénierie métabolique. Cette étude de l'émergence par la fermeture des réseaux sociotechniques nous permettra d'identifier deux manières de réguler les pratiques de bio-ingénierie entre la France et les Etats-Unis qui seront résumées dans un tableau au terme du chapitre 3. Une conclusion accompagnera le tableau récapitulatif où nous montrerons en quoi la stabilisation de la biologie synthétique a permis une articulation partielle et confinée de la bio-ingénierie aux biotechnologies à ADN.

Chapitre 1 : Cartographier l'émergence et la stabilisation de la biologie synthétique ⁶⁷⁵

Bien que la première utilisation du terme biologie synthétique dans la littérature scientifique remonte au début du 20^{ème} siècle (Campos 2009), la biologie synthétique contemporaine s'impose comme l'un des domaines scientifiques émergents les plus prometteurs et les plus contestés de la fin des années 2000. Très vite, on observe une surenchère définitionnelle où plusieurs dizaines de définitions sont produites, synthétisées, mises en circulation dans des documents aussi divers que des articles scientifiques, de presse, des rapports institutionnels ou bien des textes critiques. La majorité de ces définitions partage cependant le trait de faire porter l'originalité épistémique du domaine sur l'ingénierie, un terme qui jusqu'alors était constamment renvoyé à une évidence non questionnée.

L'enjeu de ce premier chapitre est triple. En premier lieu, nous cherchons à caractériser le processus d'émergence et de stabilisation de la biologie synthétique en analysant les différentes approches épistémiques du domaine ainsi que la manière dont celles-ci sont associées et incarnées. L'idée n'est pas d'accoucher de LA bonne définition mais d'entrer dans les enjeux définitionnels par les pratiques scientifiques qui sont depuis le début au cœur de notre travail. En second lieu, nous voulons apprécier le poids des approches déjà rencontrées jusqu'alors dans ce processus de stabilisation c'est-à-dire, l'approche biobrick™ et l'ingénierie métabolique. Enfin dans un dernier temps, cette étude nous permettra de nous positionner vis-à-vis des très nombreuses analyses sur le domaine et de renforcer notre choix de prendre la biologie synthétique comme fenêtre analytique pour étudier les dynamiques de la bioingénierie.

Réaliser l'analyse scientométrique d'un domaine émergent n'est pas chose aisée. En effet et à la différence de la partie précédente, la délimitation du corpus à considérer est une étape clé en tant que le terme même de biologie synthétique est très peu stabilisé. Il est pertinent de partir de l'hypothèse que la biologie synthétique est « *une*

⁶⁷⁵ Ce chapitre repose sur la publication d'un article collectif publié en 2016 dans la revue Plos One : Raimbault, B., Cointet, J. P., & Joly, P. B. (2016). Mapping the emergence of synthetic biology. PLoS one, 11(9), e0161522.

communauté autodéfinie de chercheurs de diverses disciplines qui s'articulent autour du terme de biologie synthétique et de termes apparentés »(Oldham, Hall, et Burton 2012). Néanmoins, il reste à savoir quels termes doivent être associés à la biologie synthétique pour former une requête crédible nous permettant alors de constituer un corpus d'articles qui ne soit pas exhaustif mais représentatif de la diversité des pratiques et savoirs du domaine. Nous renvoyons ici le lecteur aux annexes (ANNEXES METHODOLOGIQUES) qui développent notre stratégie d'extension de corpus nous ayant amené à stabiliser en juillet 2015 un ensemble de 4 605 publications qui forme la base des analyses qui suivent.

A. Emergence et stabilisation de la biologie synthétique au début des années 2010

Sans surprise, on constate que les publications qui composent le corpus proviennent d'un très large éventail de disciplines-telles qu'elles ont été indexées par la base de données *Web of Sciences* (WOS)⁶⁷⁶- comme la « biologie moléculaire » (21%), la « microbiologie et la biotechnologie appliquée » (13%), la « science et la technologie » (13%), la « chimie » (9%). A noter que 14% des articles sont classés dans la catégorie « ingénierie, sciences computationnelles pour la biologie et informatique » ce qui confirme le caractère central de l'ingénierie dans le domaine. Tout comme ce fut le cas pour l'ingénierie métabolique, on observe une domination écrasante de la part des Etats-Unis dans la production scientifique qui totalise près de la moitié des publications (45,6%) suivi de près par l'Europe⁶⁷⁷ (41,7%) et enfin l'Asie (17,5%). Cette concentration est d'autant plus frappante au regard des principales institutions puisque parmi les dix premières, huit sont Etats-Uniennes.

⁶⁷⁶ Si l'importance de ces indicateurs doit être nuancée en tant qu'ils sont assez « grossiers », il renforce cependant notre argument visant à faire de la biologie synthétique un espace où interagissent des approches épistémiques très hétérogènes.

⁶⁷⁷ On remarquera ici la place centrale du Royaume-Uni qui, à lui seul, rassemble 11,6 des articles et quatre universités dans le top 20.

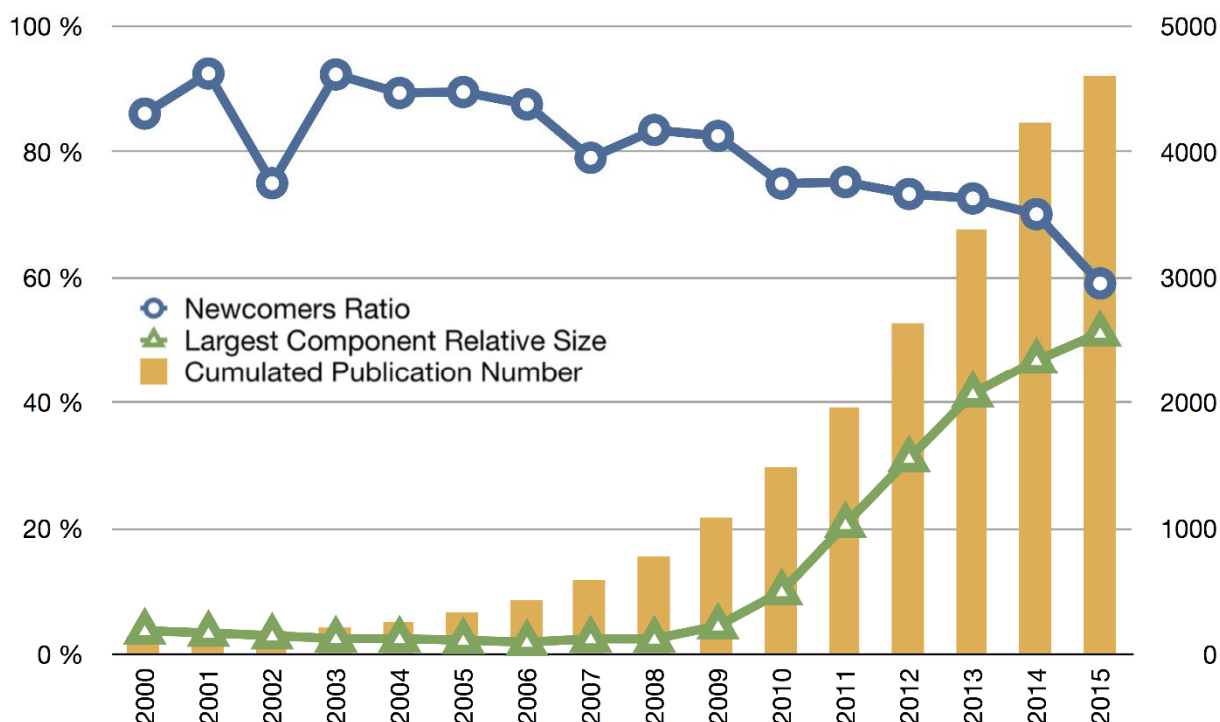


Figure 46 Graphique représentant l'évolution du nombre de publications (orange), du ratio de nouveaux entrants (bleu) ainsi que de la composante principale (verte).

Les 4 605 articles ont été écrits par 11 348 auteurs. De même que pour l'ingénierie métabolique, si le nombre de publications augmente de façon exponentielle, la proportion de nouveaux entrants (auteurs n'ayant jamais publié dans le domaine) décroît progressivement passant de 89% en 2009 à 70% en 2014 (Figure 46). Si le taux semble encore très élevé, il n'est pas si différent des domaines déjà bien établis où la part d'auteurs transitoires atteint généralement environ 60% en tant qu'ils sont des doctorants et des post-doctorants (Crane 1969). De manière plus générale, on peut considérer que l'année 2009-2010 est une charnière pour la stabilisation de la biologie synthétique puisqu'elle marque le début de la croissance de la composante principale (courbe verte) qui, rappelons-le est un bon indicateur de la cohésion de la communauté. Alors que le nombre d'auteurs participant à l'élaboration du domaine est croissant, la cohésion augmente progressivement pour atteindre plus de 50% en 2015. Une autre façon de commenter la Figure 46 revient à dire que si de plus en plus de membres participent à la communauté, cette participation est, à partir de 2010, de moins en moins fugace et contribue à la cohérence du domaine.

On ne peut pas décemment étudier la stabilisation de la biologie synthétique comme discipline académique aux Etats-Unis sans jeter un regard aux financements mis à disposition par les agences fédérales (Figure 47). Il est alors très net que l'entrée dans la phase de stabilisation identifiée par notre analyse scientométrique s'accompagne

d'un soutien massif de la part de la plupart des agences fédérales. Le graphique que nous présentons ci-dessous ne vise pas à établir une relation grossière de cause à effet entre la quantité de ressources disponibles et la production de savoir mais reste un bon indicateur de la visibilité de la biologie synthétique.

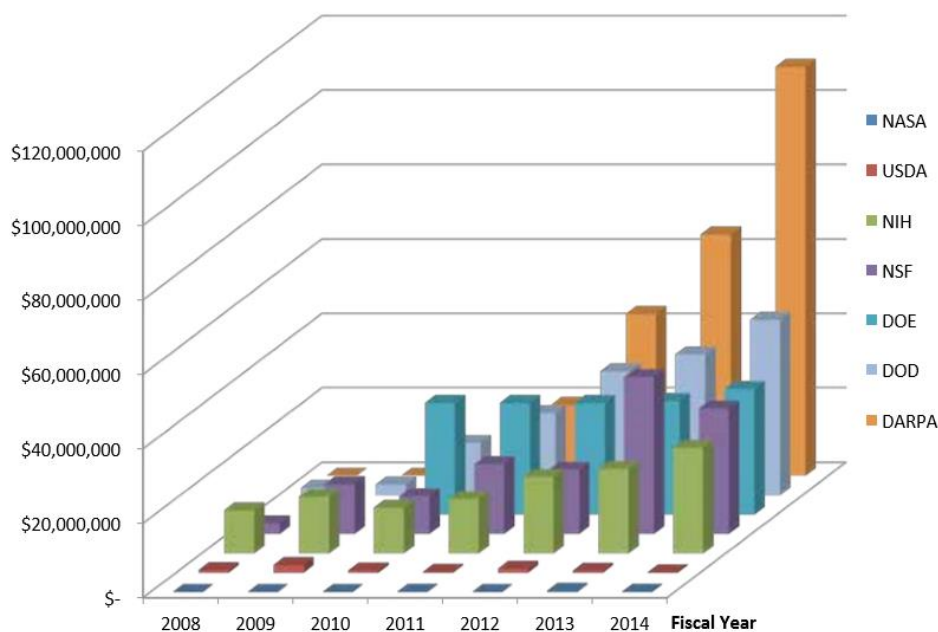


Figure 47: Graphique en barre résumant les financements fédéraux attribués à la biologie synthétique entre 2008 et 2014. Source: Woodrow Wilson Center, U.S. TRENDS IN SYNTHETIC BIOLOGY RESEARCH FUNDING (2015).

L'ampleur des financements et la nature des données à partir desquelles a été créé ce graphique nous permet seulement d'identifier quelles agences ont misé sur la biologie synthétique et à quels moments⁶⁷⁸. Parmi les engagements précoces pour le domaine, on retrouve la NSF (notamment à travers le financement du SynBERC dès 2006) ainsi que le département de la santé pour lequel on notera un engagement légèrement croissant et relativement limité (amplitude entre 10 et 40 millions de dollars). A l'inverse, on peut noter l'augmentation très nette des financements en provenance de la part du DOE (40 millions de dollars à partir de 2010) et l'explosion de ceux de la DARPA et du DoD à partir de 2011-12⁶⁷⁹.

⁶⁷⁸ Le paragraphe suivant éclairera l'épaisseur des mécanismes par lesquels production de savoirs et agences fédérales sont articulées.

⁶⁷⁹ Le rôle des agences fédérales est développé tout au long de cette partie.

B. Une hétérogénéité des approches cognitives constitutive du domaine

L'esquisse que nous faisons de la stabilisation de la biologie synthétique doit se compléter d'une description plus précise des approches cognitives qui soutiennent le domaine. Pour cela nous avons généré le réseau de co-citation des 100 publications les plus citées du corpus afin d'offrir une analyse similaire à la partie précédente concernant l'ingénierie métabolique (Figure 48). L'une des premières conclusions que nous pouvons formuler est le haut niveau d'autonomie dans les définitions des approches et des concepts de base de la biologie synthétique. L'analyse des citations montre en effet qu'environ la moitié (48) des 100 premiers articles cités par les articles du corpus appartient au corpus. Ceci n'a rien d'évident car les références citées peuvent inclure des publications qui n'appartiennent pas au corpus original, faisant ainsi référence à des domaines de connaissances qui ne sont pas spécifiques à la biologie synthétique.

Ce haut niveau d'autonomie n'offre pas la garantie de l'homogénéité des connaissances produites. Bien au contraire, nombreux sont les auteurs de sciences sociales à avoir insisté sur la variété des approches que recouvre la biologie synthétique. La biologie synthétique ne correspond pas à un ensemble de travaux unifié derrière une unique question mais opère davantage comme un « terme-parapluie » englobant divers agendas et programmes de recherche (Rip et Voß 2013). Ainsi, Maureen A. O'Malley, Alexander Powell, Jonathan F. Davies et Jane Calvert, identifient trois approches où chacune se distingue par leurs « *objectifs, méthodes et concepts, en plus d'un éventail de positions sur la propriété intellectuelle et les régimes de réglementation.* » (O'Malley et al, 2008). La première approche, nommée «DNA based construction» par les auteurs, rassemble les scientifiques qui cherchent à combiner des modules d'ADN pour construire des « appareils » techniques. La seconde approche, «genome engineering», concerne la modification de génome entier pour étudier la possibilité d'un génome minimal ou bien la synthèse *de novo* de génomes synthétiques. Enfin, une dernière approche désigne la création de cellules entièrement artificielles appelées « protocellules ». Si cette typologie est fréquemment reprise pour sa clarté il faut noter que ces distinctions sont avant tout

conceptuelles et issues des discours des biologistes de synthèse eux-mêmes⁶⁸⁰. Nous reprenons le terme d'approche à O'Malley *et al* bien que notre analyse quantitative montre une structure quelque peu différente et plus riche qui distingue quatre approches-dont certaines nous sont familières à savoir : l'approche modulaire (Clusters 1-x), l'ingénierie génomique (Cluster 2), la création de protocellules (Cluster 3) et ingénierie métabolique (Cluster 4).

1) L'approche modulaire

L'approche modulaire comprend cinq sous-groupes (Figure 48). Si elle intègre des acteurs comme Drew Endy, elle rassemble une communauté et des pratiques bien plus vastes que celles défendues par le *Synthetic Biology Group* et les pionniers de l'approche biobrick™. Le cluster 1-2 Programmatic Discourses rassemble des articles programmatiques qui présentent la vision modulaire d'une biologie guidée par la construction de bio-objets sur le modèle de l'électronique et de l'informatique. Trois articles- écrits peu après 2004⁶⁸¹ respectivement par Drew Endy (Endy, 2005, NATURE), Ron Weiss (Andrianantoandro, 2006, MOL SYS BIOL) ainsi que Sven Panke et Matthias Heinemann (Heinemann, 2006, Bioinformatics)- entreprennent de développer un programme pour la biologie synthétique autour de l'ingénierie, terme sur lequel repose les agendas de recherche et principes épistémiques. Le cluster 1-1 Seminal Work & Design of Genetic Devices rassemble des articles scientifiques sur les réalisations fondamentales qui soutiennent cette vision de l'ingénierie déjà mentionnées dans la première partie (Elowitz, 2000, NATURE; Gardner, 2000, NATURE). Quatre auteurs représentent alors la majorité des articles : Collins (5 articles), Voigt (3), Endy (3) et Elowitz (2). Deux autres clusters sont construits autour de certains des composants clés de l'approche : les circuits de gènes (1-3 computational approaches) avec des articles d'Arnold (4), Weiss (3), Voigt (3) et You (3) et les ARN interférents utilisés pour contrôler l'expression des gènes dans des cellules de mammifères (1-4 ARNi / mammalian cell) avec des articles de Smolke

⁶⁸⁰ Ceci amènera une des auteures à, des années plus tard, prendre de la distance avec ce travail pour proposer une nouvelle classification fondée sur les visions et promesses portées par les acteurs sur laquelle nous reviendrons par la suite (Schlyter et Calvert 2015). Dans cet article, Calvert écrit notamment que « contrairement aux deux schémas de catégorisation, les distinctions que nous présentons dans cet article sont basées sur notre analyse des données empiriques. »

⁶⁸¹ Rappelons ici que 2004 est une date importante pour les biobrick™ en tant qu'elle marque à la fois l'internationalisation du concours étudiants iGEM ainsi que la première conférence internationale de biologie synthétique organisée par la *BioBricks Foundation* –SB1.0

(4), Fussenegger (3), Collins (3) et Weiss (2). Enfin, le dernier cluster rassemble des articles qui présentent la construction de circuits génétiques de plus en plus complexes dans la lignée de ce que nous avons pu décrire dans le motif 3 de la première partie (1-5 Diversification et complexification of genetic devices).

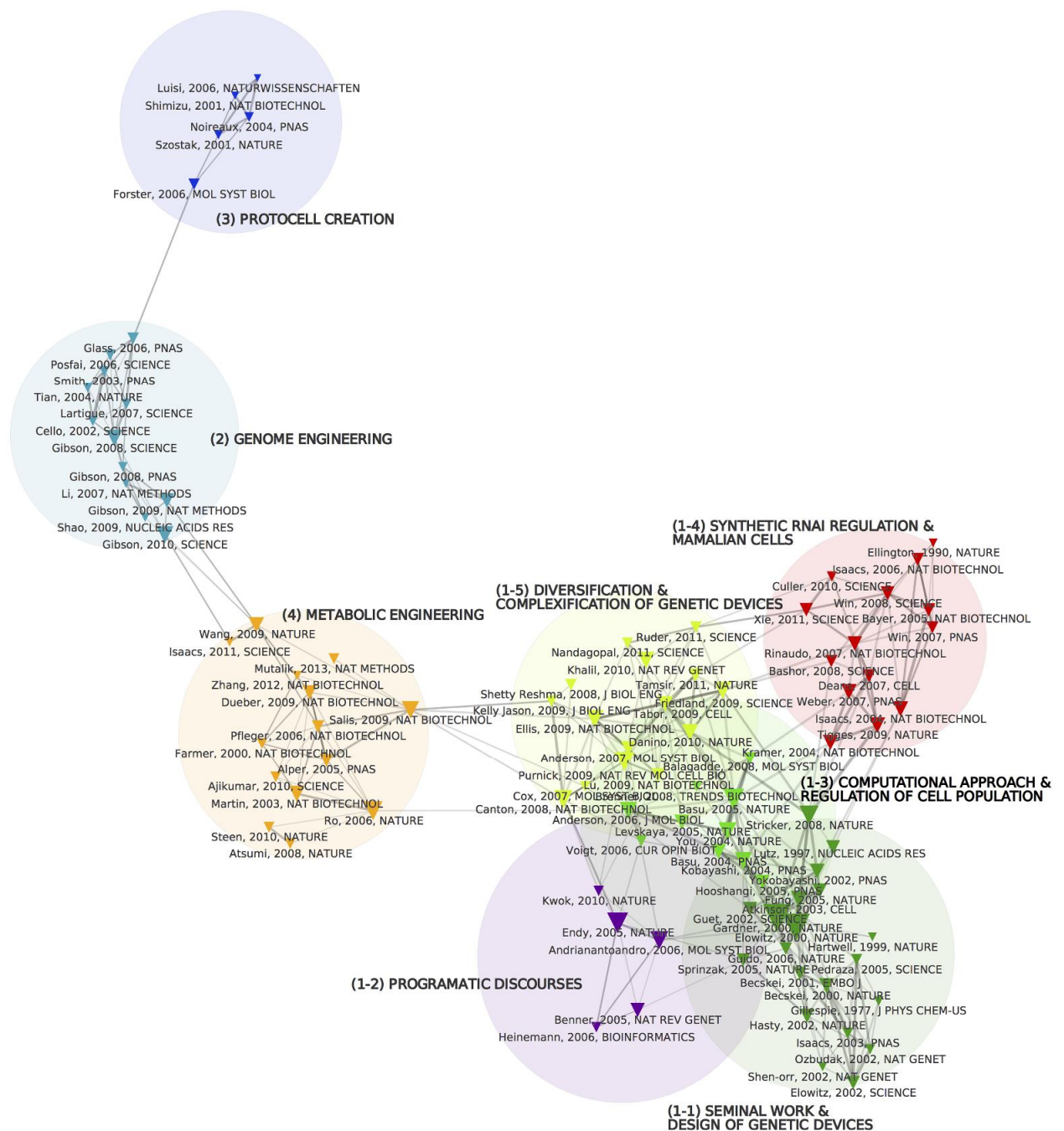


Figure 48: Réseau de co-citation des 100 publications les plus citées du corpus. Les 100 références les plus citées sont considérées comme construisant un réseau de co-citations. La taille des nœuds évolue avec le nombre de citations reçues par les références. La couleur du nœud dépend de leur affectation de cluster. Un cercle coloré est également dessiné au barycentre de chaque grappe

dont la taille est proportionnelle au nombre d'articles connexes (c'est-à-dire le nombre d'articles citant un nombre significatif de références de ce groupe). Les largeurs de bord sont proportionnelles à la force du lien entre les références. Les étiquettes de cluster (en gras et en majuscule) ont été ajoutées manuellement.

2) L'ingénierie génomique

La plus ancienne référence clé pour cette approche remonte à 2000, ce qui correspond à la période d'achèvement des principaux projets de séquençage du génome, et au passage de la génomique à la post-génomique. Les articles de ce groupe abordaient deux défis principaux à savoir : 1) la synthèse de grandes séquences d'acides nucléiques (Cello, 2002, SCIENCE ; Gibson, 2008, Science, Smith HO, 2003, PNAS ; Tian, 2004, Nature), 2-la recherche sur un génome minimal (Glass, 2006, PNAS ; Posfai, 2006, SCIENCE). En définitive, ce second cluster renvoie principalement⁶⁸² aux travaux des membres du *John Craig Venter Institute* (JCVI) créé par le sulfureux biologiste ayant concurrencé le consortium international de séquençage du génome humain. Dans leurs travaux, les scientifiques du JCVI ont cherché à synthétiser l'ensemble du génome d'un micro-organisme, *Mycoplasma genitalium*, en mettant des méthodes d'assemblage qui deviennent des techniques centrales pour la biologie synthétique ("*Gibson assembly*" (Gibson, 2008, SCIENCE) ou encore la transplantation du génome (Lartigue, 2007, SCIENCE) venant concrétiser la «*création d'une cellule bactérienne contrôlée par un génome chimiquement synthétisé*» pour reprendre le titre de la fameuse publication de Science de 2010 (Gibson, 2010, SCIENCE). La publication de cet article est l'objet d'une mise en scène théâtrale devant les médias où Venter annonce en toute modestie avoir créé la «*première cellule de la planète qui se reproduit dont les parents sont un ordinateur*»⁶⁸³.

3) La création de protocellules

La troisième approche rassemble des articles visant à recréer des systèmes biologiques minimaux *de novo* en construisant des protocellules⁶⁸⁴ (Szostak, 2001,

⁶⁸² Il faut cependant également mentionner l'existence d'un consortium international (<http://syntheticyeast.org/>) ait maintenant commencé à travailler sur la synthèse d'un génome de levure.

⁶⁸³ *The New Scientist*, Ewen Callaway, 20 mai 2010 <https://www.newscientist.com/article/dn18942-immaculate-creation-birth-of-the-first-synthetic-cell/>

⁶⁸⁴ Pour Luisi et Szostak qui sont deux figures centrales du cluster, une protocell se définit comme l'auto-assemblage de deux composants : une réplicase d'ARN se répliquant à l'intérieur d'une vésicule membranaire.

NAURE ; Luisi, 2006, NATURWISSENSCHAFTEN) autour de question de recherche portant sur la définition de la vie et de ses mécanismes originaux. Notons cependant que la visibilité de cette approche est en baisse depuis la publication de la dernière référence majeure citée en 2006. Les chercheurs principaux actuels pour cette approche revendiquant une approche de biologie synthétique sont principalement européens, centrés autour du travail de Luisi à Rome.

4) L'ingénierie métabolique

Le dernier cluster regroupe des travaux déjà rencontrés appartenant au domaine de l'ingénierie métabolique traitant principalement de la conception et de l'introduction de nouvelles voies métaboliques dans des microorganismes pour produire des composés d'intérêt. On retrouve ainsi deux figures particulièrement influentes de l'ingénierie métabolique comme Jay Keasling, co-auteur de sept articles, ou encore Greg Stephanopoulos, co-auteur de deux publications. Sur les 14 articles, seulement deux ne se trouvent pas également dans le réseau de co-citation de l'ingénierie métabolique identifié dans la partie précédente. Du point de vue du contenu des publications, l'accent mis sur les applications est clairement exprimé et orienté vers la production de biocarburants (Atsumi, 2008, NATURE ; Peralta_Yahya, NATURE) ou d'autres composés comme l'acide artémisinique, présentée comme une "*success story*" de la biologie synthétique (Martin, 2003, NAT BIOTECHNOL ; RO, 2006, NATURE). Enfin, ce cluster marque la présence de jeunes ingénieurs chimistes de formation très impliqués dans la construction de la biologie synthétique comme Chris Voigt et ses travaux sur la modélisation de la transcription (Salis, 2009, NAT BIOTECHNOL).

Au-delà des particularismes de chaque cluster, une lecture globale du réseau nous autorise à formuler deux commentaires plus généraux. Premièrement, la structure du réseau est fortement asymétrique. L'approche modulaire (clusters 1-x) est beaucoup plus citée et centrale que l'approche de l'ingénierie du génome et l'ingénierie métabolique alors que la création de protocellules peut être considérée comme périphérique. Deuxièmement, l'hétérogénéité⁶⁸⁵ des approches assure la cohérence du

⁶⁸⁵ Pour une démonstration pleine et entière de cet argument, nous renvoyons à l'article (Raimbault, Cointet, et Joly 2016).

réseau. L'approche modulaire utilise explicitement les métaphores associant biologie et électronique et introduit de nouveaux concepts comme les circuits de gènes, les commutateurs génétiques (*switch*), les biobrick™, les châssis, etc. En suivant l'analyse de Hilgartner (2015), nous qualifions l'approche modulaire comme l'approche la plus visionnaire dans le sens où les discours programmatiques et la formulation des orientations du domaine (visions) affectent l'interprétation de la biologie (modularité). Cependant, là où Hilgartner⁶⁸⁶ voit dans la formulation de vision un levier essentiel dans la structuration d'un domaine, nous notons simplement leur centralité et leur complémentarité avec d'autres domaines déjà établis, crédibles et orientés vers des applications. En particulier, la cohérence du réseau est assurée par l'ingénierie métabolique qui relie les clusters de l'ingénierie génomique et de l'approche modulaire.

C. Un groupe cœur entre régulation en amont et partenariat avec l'industrie

Pour ce paragraphe, la même méthode d'identification que celle présentée dans le chapitre 2 de la partie 2, est utilisée de façon à identifier le « groupe cœur » de la biologie synthétique.

1) Un groupe-cœur centré autour de l'approche modulaire

Les trente auteurs du groupe cœur ont été isolés en fonction du produit de leur centralité et de l'impact de leur production scientifique. S'il faut rappeler que la frontière de ce groupe cœur n'a pas vocation à être trop rigide, la Figure 49, atteste du fait que les membres d'un tel groupe se distinguent très nettement des 11 318 autres auteurs qui sont majoritairement concentrés dans la partie inférieure gauche du diagramme. De plus, le paysage épistémique de la biologie synthétique est fortement défini par les membres du groupe cœur en tant qu'ils sont les cosignataires de 77 des 100 articles les plus cités par le corpus.

⁶⁸⁶ Dans un article de 2015, Hilgartner s'interroge sur ce qui permet à un domaine émergent à prétention révolutionnaire comme la biologie synthétique de se structurer. Selon lui, la vision d'un groupe restreint d'avant-gardiste est le levier essentiel dans la coordination des actions et la crédibilité du domaine. Le terme de vision fait référence à un « *type spécifique d'anticipation, à la fois spéculative et projective, qui constitue un cadre stratégique pour les acteurs attachés à cette vision et qui construisent des nouveaux réseaux socio-techniques (Hedgcock, Martin 2003 :331)* ». Hilgartner détaille les caractéristiques de cette vision empruntant l'épistémologie, les principes ingénieurs et les identités sociales à l'informatique pour permettre de rendre imaginables les conséquences du développement de la biologie synthétique.

Premièrement, on observe une surreprésentation des scientifiques basés aux États-Unis. Parmi les 30 membres du groupe cœur, 25 travaillent dans des institutions états-uniennes ce qui doit être rapproché de la prédominance des États-Unis dans la production scientifique du domaine. Deuxièmement, les membres de l'ensemble de base sont fortement concentrés dans l'approche modulaire (ANNEXE III⁶⁸⁷). Les six auteurs contribuant à l'approche de l'ingénierie des génomes sont moins centraux et leur impact est assez inégal (très élevé pour Venter et Huchison, assez faible pour Segall-Shapiro ou Zhao). Le profil de cette approche (faible centralité, impact variable) reflète les stratégies scientifiques spécifiques du *John Craig Venter Institute* (JCVI). Six membres de l'ensemble de base sont étroitement liés à l'approche d'ingénierie métabolique. Leur centralité et leur impact sont relativement faibles (sauf pour Keasling et Church) ce qui peut s'expliquer par le chevauchement entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique. Enfin, un seul auteur du groupe cœur est principalement impliqué dans l'approche protocellulaire (Moya) ce qui confirme la marginalité de cette approche.

⁶⁸⁷ Il faut noter l'absence de Kobayashi dans le tableau du fait de l'impossibilité d'associer son travail aux approches identifiées et un manque de données biographiques.

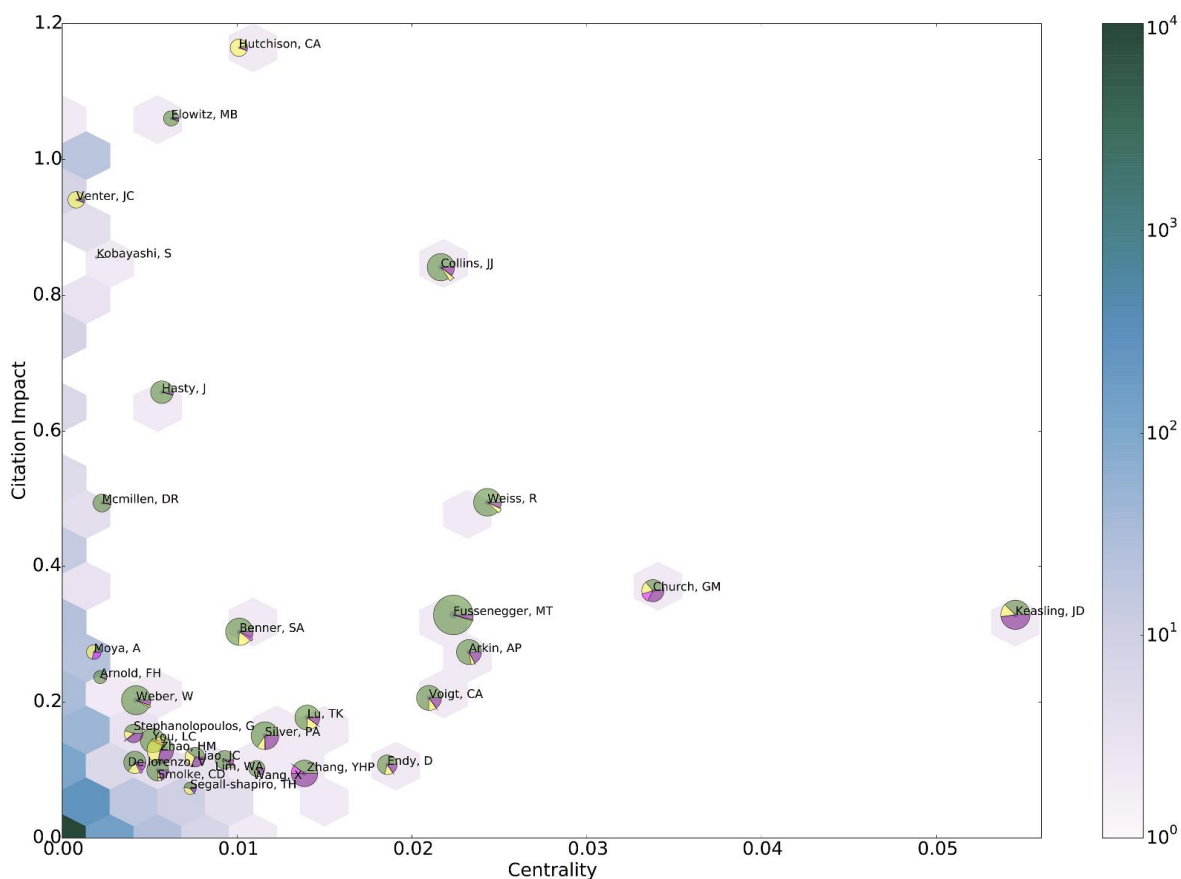


Figure 49: Analyse de positions des principaux acteurs de la communauté de biologie synthétique en fonction de leur centralité et de leur impact. La distribution conjointe des nœuds entre la centralité et l'impact cumulé est représentée par la carte thermique hexagonale montrant la concentration de la population: plus de 10000 scientifiques ont en réalité un impact et une centralité très faibles. Réciproquement, les 30 scientifiques les plus importants (selon le produit de l'impact et de la centralité) sont représentés par un diagramme à secteurs montrant leur distribution de papier parmi les 4 approches différentes (vert pour l'approche modulaire, jaune pour l'ingénierie génomique, violet pour l'ingénierie métabolique et rose pour création de protocellules).

2) Un groupe-cœur aux multiples activités frontières

a Présentation des indicateurs

Dans ce dernier paragraphe nous nous concentrons sur les activités frontières du groupe cœur en reprenant les deux indicateurs décrits précédemment- participation aux institutions du domaine et à l'industrie- auquel nous ajoutons le travail plus directement politique d'anticipation de la gouvernance pour des raisons que nous développerons par la suite :

- 1- Les contributions aux institutions scientifiques de la biologie synthétique sont relevées à partir de la participation des membres du groupe cœur. Nous distinguons deux catégories d'institutions. D'un côté, les institutions séminales associées aux biobrick™ qui ont été fondées au milieu des années 2000 : le concours iGEM (encadrant, juge ou laboratoire membre du réseau du concours), à l'une des conférences internationales organisées par la BioBricks Foundation (SBX.O), au SynBERC (membre permanent ou affilié). Ces institutions ne sont pas uniquement focalisées sur la construction d'une discipline scientifique mais cherche également à concrétiser l'utopie biobrick™. De l'autre côté, les institutions plus traditionnellement consacrées à la structuration d'un nouveau domaine scientifique à savoir le principal journal académique de la biologie synthétique, *ACS Synthetic Biology* et le cycle de conférences internationales SEED (*Synthetic Biology: Engineering, Evolution, Design*).
- 2- L'indicateur sur les relations des membres à l'industrie a été construit à partir de trois types d'informations à savoir la participation à un conseil scientifique d'une entreprise, la création de start-up et la détention de brevets.
- 3- L'indicateur gouvernance cherche à identifier dans quelles mesures les membres du groupe cœur ont participé à la *rédaction*⁶⁸⁸ de rapports dont l'objet était d'anticiper la gouvernance⁶⁸⁹ de la biologie synthétique. L'identification des rapports en question repose essentiellement sur la littérature secondaire,

⁶⁸⁸ Nous n'avons pas comptabilisé les simples interventions ou auditions de scientifiques qui sont choses fréquentes dans les rapports institutionnels.

⁶⁸⁹ Ce terme n'est pas utilisé de façon analytique. Il renvoie au vocabulaire des rédacteurs de ces rapports.

notamment l'état de l'art proposé par (Zhang, Marris, et Rose 2011) (ANNEXE III).

b Construire les institutions de la biologie synthétique : entre biobrick™ et discipline

Au regard de l'implication des membres du groupe cœur dans les institutions scientifiques, il nous a semblé pertinent de distinguer trois sous-groupes de taille équivalente : les biobrick™, les académiques et enfin les non-engagés.

Le sous-groupe biobrick™ regroupe les individus ayant une forte implication dans les institutions séminales de l'approche biobrick™ au-delà d'une participation au concours iGEM⁶⁹⁰ ainsi que dans les institutions académiques du domaine (Calvert 2012; Molyneux-Hodgson et Meyer 2009). On retrouve ici une grande partie des membres fondateurs du SynBERC (CA Voigt, P Silver, J Keasling, G Church, R Weiss, A Arkin, W Lim, C Smolke⁶⁹¹) auxquels il faut ajouter Martin Fussenegger, l'un des seuls européens du groupe cœur ayant participé à l'importation du domaine en organisant la troisième conférence internationale (SB3.0) à Zurich en 2007. Leur association à la concrétisation du projet du groupe de biologie synthétique du MIT visant à « *Rendre la biologie plus facile à ingénieriser* » est précoce et intense. A cela il faut ajouter une forte contribution dans les institutions les plus récentes et les plus académiques de la biologie synthétique. Ainsi, tous ont participé à l'organisation d'une conférence SEED ou au comité éditorial de la revue *ACS Synthetic Biology* (fondée par Chris Voigt au début des années 2010)⁶⁹².

Les académiques désignent les individus très impliqués dans la structuration du domaine d'un point de vue académique sans partager pour autant la vision radicale des biobrick™. On retrouve ici des figures tutélaires des premières constructions modulaires du début des années 2000 déjà mentionnées précédemment (Jim Collins, Michael Elowitz ou encore Jeff Hasty) qui sont associés à des scientifiques mus par

⁶⁹⁰ Le faible investissement que requiert le concours iGEM pour les scientifiques établis ainsi que l'autonomisation du concours au début des années 2010 vis-à-vis du MIT-sur laquelle nous reviendrons- nous ont poussés à considérer qu'une implication forte ne pouvait se réduire à une participation au concours étudiant.

⁶⁹¹ Smolke n'appartient pas directement au SynBERC mais elle est membre du conseil scientifique depuis sa fondation. Son engagement envers les biobrick™ dépasse les indicateurs que nous avons mentionnés et elle participe à plusieurs

⁶⁹² Rappelons également que depuis 2013 Ron Weiss est l'organisateur d'une conférence annuelle intégralement consacrée à la biologie synthétique appliquée aux cellules de mammifères.

l'ambition d'appliquer les principes de l'électronique à la biologie (Lu, Zhao, Liao, You, De Lorenzo). Pour ces derniers, l'ambition d'ingénieriser le vivant sur le modèle de l'électronique est centrale mais leur importation n'est pas aussi radicale que les biobrick™ en tant qu'elle n'est pas élargie aux formes alternatives de socialisation, conceptualisation et pratiques associées à l'électronique ou au mouvement *open source*. Aussi l'engagement des membres de ce groupe est restreint aux vecteurs traditionnels de la stabilisation d'un domaine comme les journaux académiques, les conférences SEED ou bien l'animation de réseaux internationaux⁶⁹³. Enfin, les non-engagés sont absents des institutions du domaine. L'hétérogénéité des profils des membres de ce groupe est grande et illustre bien le caractère parapluie du terme de biologie synthétique. Deux raisons peuvent être avancées pour interpréter cette distance vis-à-vis des institutions du domaine. D'un côté, on trouve ici les figures centrales des approches de biologie synthétique qui diffèrent de l'approche modulaire (Stephanopoulos et Zhang pour l'ingénierie métabolique, Moya pour la création des protocellules, ou encore Hutchinson et Venter pour l'ingénierie de génome). Ces scientifiques ne partagent pas l'approche modulaire voir s'y opposent fortement comme c'est le cas pour Stephanopoulos⁶⁹⁴. De l'autre côté, une partie des non-engagés rassemble des jeunes scientifiques associés à des publications de renom mais n'ayant pas la légitimité de tenir le haut des institutions scientifiques du domaine (Segall Shapiro, McMillen, Wang).

c Construire l'économie de la biologie synthétique

L'engagement des membres du groupe cœur envers l'industrie est extrêmement élevé, ceci même pour un domaine des sciences du vivant⁶⁹⁵. La quasi-totalité (28/29) du groupe cœur détient des brevets, les deux tiers sont impliqués dans un conseil scientifique et ont fondé au moins une entreprise. Pour le résumer de la manière la plus lapidaire, la construction de la crédibilité scientifique en biologie synthétique est

⁶⁹³ Nous pensons ici tout particulièrement à Victor de Lorenzo qui a été l'un des acteurs les plus actifs en Europe pour l'institutionnalisation du domaine via le réseau européen ERA-NET consacré à la biologie synthétique.

⁶⁹⁴ Dans le chapitre 2, nous verrons surtout que Stephanopoulos défend une approche modulaire qui est distincte.

⁶⁹⁵ Pour donner un point de comparaison, une étude antérieure menée auprès d'un échantillon de spécialistes des sciences de la vie basés dans les universités nord-américaines a indiqué qu'environ 12% (715/6000) des répondants étaient membres d'un SAB (Stuart and Ding, 2006) contre 69% dans notre étude.

constitutive de l'engagement industriel. Conformément à notre volonté d'interroger la figure du chercheur-entrepreneur, nous identifions trois modalités d'engagement en distinguant trois sous-groupes relativement à leur rapport à l'entreprenariat : les **non-entrepreneurs**, les **entrepreneurs spécifiques** et les **entrepreneurs en série**.

Un tiers (10 individus) des membres du groupe cœur n'ont pas fondé leur propre compagnie, ce qui n'empêche pas certains d'entre eux de détenir des brevets, dans un nombre assez restreint. Ces non-entrepreneurs rassemblent des profils très hétérogènes (toutes les approches épistémiques sont représentées) qui rendent multiples les interprétations de ce non-engagement. Ce sont des pionniers du domaine (Elowitz), des partisans de l'utopie biobrick™ (Arkin, Weiss) ou encore des figures centrales des approches périphériques de la biologie synthétique (Moya et la création de protocellules ou encore Hutchison et l'ingénierie de génome). Ces scientifiques sont parfois très impliqués dans les institutions du domaine et on peut faire l'hypothèse qu'ils ont concentré leurs efforts dans la stabilisation des institutions de la biologie synthétique, en particulier dans la formation d'étudiants et la direction de centres dans leurs universités respectives⁶⁹⁶. Enfin, on trouve également des scientifiques (Wang, Segall-Shapiro, McMillen) dont le jeune âge peut expliquer l'absence de création d'entreprise.

Le second groupe⁶⁹⁷ (13 individus) est celui des **entrepreneurs spécifiques** désignant ainsi les scientifiques fondateurs d'une ou deux compagnies dans la lignée de leurs travaux académiques. D'un côté, ce sous-groupe rassemble des scientifiques de l'approche modulaire très impliqués dans les *nouvelles* institutions du domaine. Constructeurs de différents « appareils » génétiques qui sont autant de preuves de concept, ces scientifiques cherchent à montrer l'efficacité de leurs travaux à travers le développement de plateformes technologiques. Le modèle économique n'est donc pas tant de développer des applications et des produits mais des services reposant sur la spécificité de l'approche modulaire. Ainsi, *Cell Design Labs*, fondée par Wendell Lim en 2017, propose des « boîte à outils » dans le cadre de thérapies cellulaires

⁶⁹⁶ Au sein du SynBERC, Arkin et Weiss ont rédigé un manuel pour l'introduction des principes de la biologie synthétique à destination des enseignants universitaires "*Principles of Synthetic Biology course*", Weiss est également directeur du centre intégratif de biologie synthétique du MIT et Hutchison est l'un des cadres du John Craig Venter Institute.

Moya est dans le comité d'édition de la revue *Frontiers in Synthetic Biology*,

composées « de modules moléculaires brevetés pouvant être déployés dans une cellule immunitaire pour programmer systématiquement la spécificité de la cellule et cibler soigneusement sa force de destruction létale. »⁶⁹⁸. De même, Chris Voigt crée en 2017 la société *Asimov* dédiée à la création de circuits pour les besoins de la pharmacie. La technologie phare de la compagnie repose sur la mise au point d'un langage de programmation (Cello, voir Motif 3, Partie 1) publié dans *Science* en 2016 par Voigt et un collaborateur de l'université de Boston. Enfin citons le chercheur Jeff Hasty, fondateur de *Quantitative BioSciences Inc*, qui développe des circuits génétiques appelés *sensor* pour leur capacité à détecter des composants chimiques dans de faibles concentrations⁶⁹⁹. De l'autre côté, on trouve également quelques individus formés à l'ingénierie métabolique comme Smolke, Zhang (déjà rencontré précédemment), Zhao, Fussenegger (élève de Jay Bailey) ou Weber. Les entreprises ne sont pas circuits-centrés mais organisme ou métabolisme centrés. Il peut s'agir de trouver de nouvelles stratégies contre la résistance aux antibiotiques en trouvant de nouvelles petites molécules affectant le métabolisme de certaines bactéries pathogènes (*BioVersys*⁷⁰⁰) ou bien de modifier des microorganismes pour la production de nouveaux composés (*Antheia Inc*⁷⁰¹, *Bac Mine* ou *Gate Fuels*). A la différence de l'engagement décrit précédemment en ingénierie métabolique, les compagnies sont dissociées des logiques de production comme en témoigne la nature des brevets détenus par les individus qui va rarement jusqu'à la licence.

Enfin, le **dernier sous-groupe** rassemble les scientifiques les plus âgés et les plus établis du groupe cœur⁷⁰² indépendamment des nuances en termes d'approches épistémiques⁷⁰³. Etats-Uniens, tous occupent déjà des positions les rendant extrêmement légitimes dans l'académie au moment où se développe la biologie

⁶⁹⁷ CA Voigt, D Endy, W Lim, M Fussenegger, C Smolke, J Hasty, T Lu, W Weber, J Liao, V De Lorenzo, Y Zhang, H Zhao, P Silver.

⁶⁹⁸ <http://www.celldesignlabs.com/about/>

⁶⁹⁹ <https://www.qbisci.com/sensors>

⁷⁰⁰ <http://www.bioversys.com/>

⁷⁰¹ <http://www.antheia.bio/>

⁷⁰² J Keasling, G Church, J Collins, F Arnold, G Stephanopoulos, S Benner, C Venter

⁷⁰³ On trouve ainsi Jay Keasling, figure centrale de l'ingénierie métabolique, Craig Venter et l'ingénierie génomique ou encore James Collins pour l'approche modulaire.

synthétique. Les membres du sous-groupe peuvent être très impliqués dans les institutions du domaine (Keasling, Church), mais ceci n'est nullement partagé (Stephanopoulos, Venter). Leur engagement est loin d'être restreint à la biologie synthétique qui est un espace parmi d'autres où ces scientifiques construisent leur carrière. Accumulant les récompenses honorifiques de la part des sociétés savantes, ils multiplient la création d'entreprises et leur partenariat avec des grandes entreprises bien au-delà de la biologie synthétique (Figure 50).



Figure 50 : Slide de présentation de George Church à laquelle il faut ajouter l'immuable commentaire "As you may see I have a lot of conflict of interests". On remarquera la très grande hétérogénéité de l'engagement de Church auprès d'entreprises aussi diverses que Google, Roche, Gen9 ou encore la BBC. Source: Shareslide suite à la présentation de George Church sur le campus de l'université d'Harvard.

Idéal-type de la figure contemporaine du chercheur-entrepreneur pour l'historien Steven Shapin (2009 : p223) en tant qu'il développe une stratégie de recherche qui échappe aux normes de l'académie et de l'industrie, Venter occupe ici une place de choix. En 2006, Venter fonde le *John Craig Venter Institute*, un centre éponyme issu de la fusion de quatre autres organisations dont le fameux Institut pour la Recherche Génomique (TIGR), le concurrent du consortium international public dans la course au séquençage du génome humain⁷⁰⁴. Bien qu'utilisant abondamment le terme de biologie synthétique dans les espaces médiatiques et qu'il soit fréquemment associé comme l'un des fondateurs du domaine, son implication dans les institutions du domaine est nulle et sa production scientifique relativement périphérique (Figure 49).

⁷⁰⁴ Les autres organisations sont le The Center for the Advancement of Genomics (TCAG), le Joint Technology Center et l'Institute for Biological Energy Alternatives (IBEA)

d Construire la légitimité de la biologie synthétique en amont

Pourquoi introduire ce dernier indicateur visant à identifier la participation des membres du groupe cœur dans la gouvernance de la biologie synthétique ? Omettre d'étudier la construction de la légitimité de la biologie synthétique par les scientifiques eux-mêmes revient à essayer de faire abstraction d'un éléphant au milieu du couloir étroit de l'émergence de la biologie synthétique. Une des spécificités de cette dernière qui a bien été identifiée par la littérature est la construction en amont de la gouvernance de la biologie synthétique. Alors même que les applications sont encore chimériques et les pratiques scientifiques balbutiantes, on voit fleurir un ensemble d'initiatives diverses visant à anticiper les risques, produire une expertise éthique⁷⁰⁵, mettre en débat la biologie synthétique ou encore intégrer les sciences sociales aux programmes scientifiques etc.⁷⁰⁶. Tous ces éléments participent à l'organisation de conférences et à un véritable foisonnement de littérature grise où sont formulées des recommandations à destination des décideurs. Aussi, ces initiatives constitueraient autant d'espaces dans lesquels les scientifiques peuvent agir, nouer des alliances, rendre problématique leur définition de la biologie synthétique et les pratiques associées. L'emploi du conditionnel reflète le résultat de notre analyse qui ne nous permet pas franchement de conclure quant à l'importance de ces espaces dans la stabilisation de la biologie synthétique en tant que l'on constate un engagement assez faible de la part des membres du groupe cœur (13 membres sur 30 avec seulement un membre dont la participation excède trois rapports). Néanmoins, sur les 13 individus impliqués dans la production de rapports sur la gouvernance de la biologie synthétique, la plupart appartient à l'approche modulaire (12 sur 13) ce qui conforterait l'idée selon laquelle le travail de légitimité participe à la stabilisation des savoirs et pratiques. Ajoutons également que sur ces 13 individus, huit⁷⁰⁷ sont particulièrement impliqués dans les organisations des biobrick™ (score au moins égal à 2) ce qui est confirmé par la place singulière de Drew Endy, pour lequel on relève la participation à six rapports.

⁷⁰⁵ En 2010, suite aux travaux de Craig Venter, une commission de bioéthique est mandatée par Obama afin de statuer sur la biologie synthétique

⁷⁰⁶ Nous recroiserons à nouveau ces espaces sur lesquels nous aurons alors l'occasion de davantage nous épancher.

⁷⁰⁷ Chris Voigt, Ron Weiss, Christina Smolke, Wendell Lim, Jay Keasling, Drew Endy, Pam Silver, Georges Church.

Il est possible de distinguer une rupture dans la nature de la participation et dans le cadrage des rapports à partir du début des années 2010. Avant les années 2010, les scientifiques impliqués dans la rédaction des rapports appartiennent à l'approche biobrick™ (Endy, Church, Weiss, Smolke) et participe à sa légitimation à travers la mise en risque et l'éthique. Pour la sociologue Sara Angeli-Aguiton, les années 2000 sont le théâtre de la mise en risque de la biologie synthétique à travers une des technologies clé du domaine qui est la synthèse d'ADN synthétique (Angeli-Aguiton 2014). Il s'agit alors d'anticiper les risques, en particulier les risques de bioterrorisme, relatifs à la production et à la circulation d'ADN synthétique. Comme le montre Aguiton, cette mise en risque de la biologie synthétique par le bioterrorisme est portée par les pionniers de l'approche biobrick™ qui, lors des premières conférences internationales organisées par la *BioBricks Foundation*, appellent à l'autorégulation des pratiques par les scientifiques face aux risques de « mauvais » usages d'ADN synthétique (synthèse de virus humains comme la variole)⁷⁰⁸. Peu de temps après, une double controverse éclate suite à la mobilisation des activistes nord-américains d'ETC, contestant l'autorégulation des scientifiques, et à l'enquête publiée dans le *Guardian* concernant la possibilité d'acheter des séquences de virus par internet. Si ces premières épreuves contraignent les pionniers des biobrick™ à renoncer à l'autorégulation, elles légitiment la vision biobrick™ alors restreinte à l'utopie étudiante du concours iGEM et permettent la mise en place d'une « digue de sécurité » pour le développement de l'industrie des gènes synthétiques reposant sur les bonnes pratiques de l'industrie de l'ADN synthétique⁷⁰⁹. Ces épreuves autour des risques de bioterrorisme participent également à la légitimité de figures scientifiques et médiatiques centrales pour les biobrick™ comme Drew Endy, qui intègre certaines commissions nationales fédérales⁷¹⁰, ou Rob Carlson, qui en profite pour publier plusieurs articles consacrés au

⁷⁰⁸ Dès 2004, Georges Church publie un projet de recherche intitulé "A Synthetic Biohazard Non-proliferation Proposal" où il mentionne l'existence d'un comité des risques mis en place lors de la Synthetic Biology 1.0 de Boston composée des membres suivants: "Attendees nominated for "Risk committee" at the Synthetic Biology 1.0 meeting (June 10-12, 2004, Cambridge MA): Roger Brent, George Church, Drew Endy, Daniel Fletcher, Jay Keasling, Ken Nesmith, Carl Pabo, George Poste, Paul Rabinow, Pam Silver." http://arep.med.harvard.edu/SBP/Church_Biohazard04c.htm

⁷⁰⁹ « Le risque de bioterrorisme associé à la biologie synthétique permet à la fois d'atténuer la portée de sa contestation et de produire l'exemplarité de ses acteurs et actrices. » (Angeli Aguiton, 2014: p400)

⁷¹⁰ Endy devient membre de la Commission, institutionnalisation de la « biosécurité » (NSABB) et du comité consultatif sur l'ADN recombinant du département de la santé états-unien (le Recombinant DNA Advisory Committee).

bioterrorisme⁷¹¹. En 2010, une commission éthique est mandatée par le président Obama suite aux travaux du Craig Venter Institute sur la synthèse intégrale du génome de *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0. L'objectif de cette commission composée de philosophes, juristes, biologistes ou éthiciens est d'évaluer les problèmes éthiques de la biologie synthétique et d'émettre des recommandations pour sa régulation. La commission organise trois auditions publiques à Washington où 37 acteurs sont invités à présenter leurs visions sur la biologie synthétique. Au-delà des membres de SynBERC, ces auditions intègrent des figures centrales de la biologie synthétique peu impliquées dans les biobrick™ (James Collins ou Craig Venter), le président de l'iGEM (Randy Rettberg), les premiers contestataires de la biologie synthétique (ETC Group), ou encore un *think tank* (le *Woodrow Wilson Center*). Loin de réguler les pratiques d'une communauté déjà existante, ces auditions contribuent à la cohérence des intérêts d'une communauté émergente ainsi qu'aux conditions de son développement (Angeli Aguiton 2014).

Après 2010, les conférences et rapports changent d'objets. Sans disparaître, les questions éthiques ou sécuritaires laissent place à des cadrages plus traditionnels en matière de technologies émergentes comme la rédaction de livre blanc ou de feuille de route par les académies des sciences américaines annonçant les bénéfices, risques et opportunités de la biologie synthétique avec une attention particulière portée aux potentielles contributions économiques du domaine⁷¹². La participation à la rédaction des rapports est étendue à de nouveaux membres du groupe cœur qui excède le cercle des pionniers de la vision biobrick™. Fidèle à son académisme, Michael Elowitz est associé au comité de rédaction du rapport de l'académie des sciences de 2013 aux côtés de Endy et de membres des biobrick™ parmi les plus établis dans le système universitaire états-unien⁷¹³. De même deux années plus tard, en 2015, une feuille de route pour la biologie synthétique publiée par les académies des sciences états-uniennes intègrent aux côtés de Keasling et de Chris

⁷¹¹ Carlson, R. (2003). The pace and proliferation of biological technologies. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science*, 1(3), 203-214.

Carlson, R. H. (2010). *Biology is technology: the promise, peril, and new business of engineering life*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

⁷¹² *Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series*. Washington, DC: The National Academies (2013), *Industrialization of Biology: A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals* (2015) Washington, DC: The National Academies

⁷¹³ Pamela Silver ou Wendell Lim qui occupent alors les postes de professeurs respectivement à l'université de Harvard et de San Francisco

Voigt des figures de l'ingénierie métabolique convertis à la biologie synthétique comme Huimin Zhao ou Kristala Prather.

En conclusion, la biologie synthétique est aujourd'hui un domaine académique en cours de stabilisation autour d'une approche épistémique dominante que nous avons qualifié de modulaire en tant qu'elle cherche à associer des modules d'ADN sur le modèle de l'informatique et de l'électronique. Ce résultat s'inscrit dans un processus qui a vu une communauté de scientifiques se constituer progressivement à partir de 2010 (augmentation de la composante principale, stabilisation de nouveaux entrants) malgré l'existence d'approches épistémiques variées. Affirmer qu'un domaine scientifique est hétérogène est chose plutôt banale en STS mais nous avons ici montré que l'hétérogénéité est une ressource cruciale pour la stabilisation de pratiques émergentes. En effet, l'*association* entre approches épistémiques permet de combiner les promesses et les applications nécessaires pour convaincre des publics divers. Bien que l'ingénierie métabolique ne soit pas l'approche dominante, elle est celle qui assure la cohérence épistémique (Figure 48) et qui renforce la crédibilité de l'approche modulaire de par le caractère applicatif de certains des travaux associés à la biologie synthétique (l'artémisinine). De plus, la mise en évidence d'un groupe cœur particulièrement central et la caractérisation de l'engagement de ses membres dans d'autres mondes sociaux que le monde académique attestent de l'importance de la position frontalière de certains individus dans la conversion de ressources hétérogènes et l'accumulation de capital scientifique⁷¹⁴. En particulier, nous avons pu voir que l'engagement auprès de l'industrie est clé dans la construction de la crédibilité scientifique, ce qui renforce la proposition de la partie précédente. La biologie synthétique n'est donc pas ce monde homogène centré sur les promesses et les acteurs de l'approche biobrick™ qui a pu parfois avoir été décrit. L'avant-garde de visionnaires occupée à construire une biologie sur le modèle de l'informatique mobilisée par Hilgartner lisse la granularité de la biologie synthétique en attribuant aux visions de certains scientifiques un poids trop grand décorrélé des pratiques et des enjeux épistémiques. Sans se perdre dans le labyrinthe des nuances, nos conclusions se rapprochent davantage de celles de Bensaude-Vincent qui insiste sur la variété des modèles disciplinaires en distinguant l'approche biobrick™ d'une approche

⁷¹⁴ Ces résultats dépassent largement le cadre de la bioingénierie et peuvent être étendus à d'autres domaines émergents comme nous l'avons proposé ailleurs.

chimique de la biologie synthétique⁷¹⁵ (Bensaude Vincent 2013). Notre perspective est cependant sociologique et nous renvoyons cette polarité à une nouvelle approche de la bio-ingénierie inspirée de l'ingénierie électronique qui s'appuie sur une bio-ingénierie inspirée du génie chimique déjà stabilisée.

Tout au long de cette analyse scientométrique, le lecteur aura remarqué la mise à distance de la figure de Drew Endy qui n'est qu'une autre manière de vouloir singulariser l'approche biobrick™ qu'il incarne et d'en pointer les paradoxes ainsi que les limites. D'un côté, l'approche biobrick™ apparaît comme particulièrement importante pour la stabilisation du domaine. En effet, l'article programmatique de Endy (2005) est central dans le réseau de co-citation (Figure 48). De plus, les membres les plus impliqués du groupe cœur sont également parmi les premiers partisans de l'approche biobrick™ à la fois membres actifs du SynBERC et des organisations créées par Endy (BBF, iGEM). Enfin, il est indéniable que Endy a très fortement contribué à associer les différentes approches et souder la communauté à travers son travail de construction en amont de la légitimité du domaine⁷¹⁶. D'un autre côté, la figure d'Endy apparaît comme progressivement marginalisée et plusieurs éléments tendent à montrer que la biologie synthétique se stabilise bien loin de l'utopie initiale. Au-delà de son article programmatique, l'impact des articles de Drew Endy est faible et il doit principalement sa place dans le groupe cœur à sa centralité (Figure 49). Sa véhémence ne doit pas faire oublier l'absence de plusieurs figures précurseurs du groupe de biologie synthétique du MIT au sein du groupe cœur comme Tom Knight, Randy Rettberg ou bien Rob Carlson. La cohésion de l'approche modulaire se joue davantage du côté des nouvelles organisations du domaine comme le journal *ACS Synthetic Biology* ou bien la conférence SEED fondés par Chris Voigt que dans les organisations séminales des biobrick™ desquelles Endy est absent à la différence des autres pionniers de l'approche biobrick™. Enfin, l'engagement des membres du groupe cœur envers l'industrie s'oppose en apparence radicalement à l'utopie *open source* prônée par l'approche biobrick™. La sociologue Jane Calvert rend compte de cette contradiction en proposant de considérer l'existence d'une écologie diversifiée au sein de la communauté des biologistes de synthèse où le système propriétaire fondé sur la brevetabilité des gènes côtoie le système

⁷¹⁵ La vision chimique décrite par Bensaude-Vincent renvoie alors aux travaux de Steven Benner qui, formé à la chimie, propose un programme alternatif à celui de Drew Endy dans la continuité de la chimie.

⁷¹⁶ Empruntant la notion à Nicolas Dodier, Aguiton parle alors de travail politique « précoce » (Angeli Aguiton, 2014: p16).

d'échange libre des biobrick™ inspiré de l'*open source*⁷¹⁷. Nous constatons simplement que l'engagement envers l'industrie des membres du groupe cœur dépasse largement celui traditionnellement observé dans les sciences du vivant puisque la quasi intégralité du groupe cœur a déposé des brevets et que les deux tiers ont fondé une entreprise.

La focale sur la figure d'Endy et l'approche biobrick™ ne peut s'expliquer par une simple fascination collective et tient en grande partie au fait que l'intense travail de construction de la légitimité de la biologie synthétique s'est accompagné de l'implication en amont de divers chercheurs en sciences sociales. Quittant le statut d'observateurs, ces sociologues, anthropologues, politistes, philosophes, historiens etc. collaborent à la production scientifique du domaine. Tout comme le travail que nous menons, cette posture est mue par l'idée selon laquelle l'émergence d'un domaine scientifique est un espace particulièrement riche pour qui s'intéresse aux rapports entre science et société et qui souhaite intervenir sur la régulation des savoirs. Dès les premières conférences et tentatives de stabilisation du domaine ; la biologie synthétique devient un véritable terrain expérimental pour développer de nouveaux programmes de recherche en partenariat avec les biologistes. Les sciences sociales sont plus que tolérées dans la communauté, elles sont embarquées (*embedded*⁷¹⁸). Les organisations séminales du domaine sont structurellement construites pour accueillir ces savoirs « exotiques » qui participent à légitimer la biologie synthétique. Lors des conférences, des sessions entières sont consacrées aux sciences sociales pendant que le concours iGEM oblige les équipes d'étudiants à ce que leur projet intègre une partie centrée sur les « humanités »⁷¹⁹. Plus qu'une simple curiosité, l'implication des sciences sociales devient un point de passage obligé pour les premiers programmes de recherche se revendiquant de la biologie synthétique. L'exemple le plus net est la création du SynBERC où l'un des quatre axes de recherche est entièrement consacré aux travaux menés par l'équipe de l'anthropologue Paul Rabinow. On assiste ainsi à un embarquement particulièrement fort du côté des pays qui développent des programmes spécifiquement dédiés à la

⁷¹⁷ Cf paragraphe prochain.

⁷¹⁸ L'expression est empruntée au champ lexical du journalisme qui désigne alors la pratique consistant à couvrir un conflit armé en étant pris en charge par le corps militaire.

⁷¹⁹ La catégorie recouvrant ces questionnements sur les conséquences possibles du projet de biologie synthétique est flottante. Initialement le terme consacré est celui de " Human Practices " à l'image de l'axe de SynBERC.

biologie synthétique comme les Etats-Unis ou la Grande-Bretagne⁷²⁰. Ainsi, comme l'a bien montré la thèse de Sara Angeli-Aguiton, l'implication précoce des sciences sociales s'inscrit plus largement dans un gouvernement des technologies émergentes en amont dont les objets sont les contestations et les freins d'un développement de l'innovation qui reste quasiment encore inexploré et qui est l'objet des chapitres suivants⁷²¹.

⁷²⁰ En France, nous verrons très prochainement qu'en l'absence programme de recherche, la question de l'implication en amont des sciences sociales prend des formes spécifiques.

⁷²¹ « Au risque de déplaire à François Ewald qui voit dans la multiplication des dispositifs de précaution l'inhibition de toute innovation, nous dirons au contraire que ces dispositifs désinhibent l'innovation, car ils visent à la libérer de ses freins. Les promoteur.rice.s de la biologie synthétique se sont en effet accoutumé.e.s aux détours que les risques constituent, ont appris « à faire d'une voie tortueuse la route la plus directe » : à les définir et les gérer par des dispositifs visant à faire de la biologie synthétique une technologie préalablement « sûre » et « acceptable » pour que rien n'entrave son développement. Ainsi, si nous formulons notre thèse dans les termes de Beck et Giddens, nous dirons que la « réflexivité » des « modernisateur.rice.s » choisit ses objets (les conflits sociaux et le terrorisme dans notre cas) et qu'elle vise l'efficacité. »

Chapitre 2 : Faire foisonner les disciplines de la bio-ingénierie aux Etats-Unis

Dans ce chapitre, nous cherchons à saisir le glissement qui transforme une utopie portée par des ingénieurs en un domaine scientifique stabilisé proche de l'industrie telle que nous venons de l'identifier grâce à l'analyse scientométrique. Les trois conclusions du chapitre précédent - l'hétérogénéité de la biologie synthétique, les paradoxes de l'approche biobrick™ et l'embarquement des sciences sociales en amont - nous poussent à nous détacher un peu plus de la majeure partie de l'intense littérature spécialisée pour répondre aux questions encore sans réponse que nous nous posons à propos de la bio-ingénierie : Comment comprendre la stabilisation d'une nouvelle discipline se revendiquant de la bio-ingénierie ? Quel est le rôle des agences fédérales et des industriels dans ce processus ? Dans quelles mesures l'approche biobrick™ est-elle progressivement marginalisée et qu'est-ce que cela nous dit sur les régulations des pratiques de la bio-ingénierie aux Etats-Unis ?

Pour le dire autrement et situer analytiquement ces questions, nous cherchons à caractériser le travail-frontière (*boundary-work*⁷²²) qui s'opère dans les « espaces épistémiques vivants » de la biologie synthétique⁷²³ aux Etats-Unis. Le choix de se restreindre aux Etats-Unis pour saisir la dynamique de la biologie synthétique est légitimé par le chapitre précédent qui montre que la production scientifique et les figures emblématiques du domaine sont états-uniennes. Plus particulièrement, nous cherchons à caractériser ce travail-frontière en nous concentrant sur les interactions entre quatre types d'acteurs : les agences fédérales, les industriels, les pionniers de l'approche biobrick™ et les scientifiques du groupe cœur peu impliqués dans l'approche biobrick™. Pour cela, nous procéderons à trois plongées correspondant à autant d'espaces clés pour la biologie synthétique. D'abord, nous poursuivrons notre description du SynBERC là où nous l'avons laissé à la fin de la première partie c'est à dire au début des années 2010. L'accès aux rapports annuels à destination de la NSF

⁷²² (Gieryn 1983)

⁷²³ La notion est empruntée à Ulrike Felt qui en donne la définition suivante: "*Epistemic living spaces can be characterised along at least five dimensions: an epistemic, a spatial/material, a temporal, a symbolic, and a social dimension. While making a distinction between these five dimensions makes sense for analytical purposes, at the same time they are inextricably intertwined.*" (Felt et Fochler 2012)

ainsi que les entretiens avec la plupart des principaux scientifiques (PI) nous permettront montrer comment l'ERC déplace sa focale des *biobrick*TM aux *testbeds* c'est-à-dire un projet de recherche concret conçu pour fonctionner comme une preuve de concept de la faisabilité des axes et un premier pas vers la production de produit. Nous interprétons ceci comme un rappel des règles instituées dans le programme ERC. Dans un deuxième temps, nous nous pencherons sur la matérialité des modules d'ADN utilisés en suivant l'évolution récente du concours étudiant iGEM ainsi qu'une étude sur les pratiques de l'industrie des gènes synthétiques. Dans un troisième temps, nous nous concentrerons sur la région de Boston qui est aujourd'hui considérée comme l'un des principaux foyers de la biologie synthétique mondiale. Ceci nous permettra alors de pouvoir mieux saisir les luttes et stratégies pour établir les frontières de la biologie synthétique en tant que discipline.

*A. Des *biobrick*TM aux *testbeds* : le SynBERC rappelé à l'ordre*

« La biologie synthétique n'est que de la bio-ingénierie avec des 'connotations' ».

Jay Keasling lors de la dernière retraite de SynBERC

Dans la première partie, nous avons pu voir qu'y compris au sein du SynBERC, les approches de la biologie synthétique sont multiples bien que fédérées autour l'ambition de « *rendre la biologie plus facile à ingénieriser* » à travers le développement d'un standard biologique : la *biobrick*TM. Si les dirigeants du programme ERC expriment rapidement des craintes vis-à-vis de l'approche *biobrick*TM, nous avons également vu que les membres du SynBERC parviennent à rendre crédible le projet collectif en mobilisant d'importantes ressources individuelles. Deux figures se sont révélées particulièrement centrales dans ces premières épreuves à savoir Jay Keasling et Drew Endy. D'un côté, la très forte reconnaissance scientifique dont Keasling bénéficie suite à son implication dans l'ingénierie métabolique lui assure la confiance de Lynn Preston (directrice du programme ERC) mais également celle des industriels de la chimie qui acceptent de figurer au sein du consortium industriel (IAB) du SynBERC. D'un autre côté, nous avons également montré en quoi Endy a su infléchir la dimension utopique des

biobrick™ pour la rendre compatible avec l'environnement socio-économique dominant des biotechnologies traditionnelles (développement du standard *open source* et professionnalisation de la fabrication des biobrick™ à travers le BioFAB).

A partir des années 2010 les critiques de la NSF envers le SynBERC se font plus insistantes. Le centre approche en effet de la moitié de sa décennie de financements publics et ni les initiatives de Endy ni le crédit de Keasling ne suffisent plus à calmer les préoccupations des évaluateurs du programme ERC. Le SynBERC est rattrapé par les impératifs budgétaires et le manque de partenariats extérieurs à la NSF alors même que l'un des objectifs centraux d'un centre ERC est de parvenir à son auto-financement dans les 10 ans. Les charges contre l'approche biobrick™ (réductionnisme, inefficacité⁷²⁴) se doublent d'une publicisation des crises intestines qui participent un peu plus à la fragilisation des biobrick™. La plus célèbre est certainement celle opposant Drew Endy et les anthropologues du centre évoquée précédemment qui se solde par le départ de Rabinow qui peu de temps après rend public les conflits internes dans une interview du New York Times⁷²⁵. Endy prend alors la place de Rabinow et re-baptise sobrement l'axe 4 Practices en développant un programme centré sur la gestion des risques sanitaires et sécuritaires.

Le départ de Rabinow pourrait facilement être interprété comme une victoire de la part d'Endy qui parvient à repousser les tentatives de déstabilisation des biobrick™. Il nous semble plus pertinent de voir dans cet épisode le début d'une marginalisation progressive des biobrick™ qui, tout en devenant de plus en plus visibles, dans la presse notamment, se vident de leur pertinence scientifique et industrielle au profit d'une stabilisation de la biologie synthétique comme discipline ainsi que de l'ingénierie métabolique. Loin de conforter la position de Endy, sa nomination à la

⁷²⁴ En 2010, un court article écrit par une journaliste scientifique du nom de Roberta Kwok paraît dans la revue scientifique Nature sous le titre " Five hard truths for synthetic biology. " (Kwok, 2010). Les cinq raisons évoquées sont les suivantes: 1- la plupart des parts restent indéfinies, les circuits génétiques sont imprévisibles, la complexité est trop forte, la variabilité fait « planter » le système, la plupart des parts ne sont pas compatibles.

⁷²⁵ L'article paraît le 22 octobre 2011, <https://www.nytimes.com/2011/10/23/us/synberc-fight-raises-national-security-issues.html>

direction de l'axe 4 fait ressurgir les doutes concernant la faisabilité de l'approche biobrick™ :

«Le BioFAB est une partie importante de SynBERC qui s'est considérablement développée au cours de l'année écoulée. Il est à craindre que la direction de BioFAB se disperse car Drew Endy (co-directeur de BioFAB) assume de nouveaux rôles en tant que directeur stratégique de SynBERC et directeur de l'axe 4 "Practices". »

*Extrait du rapport annuel de la NSF, 6^{ème} année (2012),
p182*

Le BioFAB est considéré par les évaluateurs de la NSF comme devant être le vecteur principal de la crédibilité de l'approche biobrick™ et de la possible coexistence entre un modèle alternatif d'innovation reposant sur l'open source et un modèle traditionnel guidé par le dépôt de brevets. Fort du financement de la NSF, plusieurs antennes se multiplient sur le territoire états-unien (Boston) et à l'étranger (au Royaume-Uni (Londres), en Chine (Shenzhen) ou encore au Mexique (Irapuato))⁷²⁶. Là encore, la multiplication de ces initiatives masque un modèle dont les lignes de fragilité sont multiples. Premièrement, le BioFAB peine à prolonger le financement de deux années octroyé par la NSF. Si lors de la 5^{ème} année, d'autres agences fédérales (NIH et DOE) se présentent comme de potentielles contributrices à la pérennisation du BioFAB, ces dernières se désistent l'année qui suit amplifiant alors les craintes de la NSF. Deuxièmement, la multiplication de partenariats hors du territoire américain affaiblit les biobrick™ dont le standard *open-source* se heurte aux spécificités nationales en matière de propriété intellectuelle :

« Le manque de coordination des BioFAB peut conduire au développement de standards multiples en biologie synthétique, dans le monde entier. Les différentes politiques de propriété intellectuelle et la prolifération des BioFAB pourraient conduire à l'appropriation intellectuelle par d'autres BioFAB, ou l'accès ouvert des parts pour les utilisateurs de biologie synthétique dans le SynBERC ou plus largement dans la communauté scientifique. »

⁷²⁶ Le rapport de l'année 5 témoigne de cet essaimage "We have established a nascent global network of three BIOFAB centers. At Imperial College London, a team led by Professors Kitney and Freemont has seeded staffing for a BIOFAB team as part of Imperial's Centre for Synthetic Biology and Innovation – CSynBI can be thought of as a UK-based analog to SynBERC [...] We have also begun close collaborations with the Beijing Genomics Institute (BGI) in Shenzhen, China. [...] Finally, we have initiated relationships through the Asociación Mexicana de Biología Sintética in helping guide the establishment BIOFAB Mexico in Irapuato, Guanajuato" Rapport annuel de l'année 5 du SynBERC P167

Extrait du rapport annuel de la NSF, 7^{ème} année (2013), p 70.

Enfin, troisièmement, rappelons que la création du BioFAB avait pour but de développer des biobrick™ « professionnelles » afin de proposer un standard remplaçant les biobrick™ « amateurs » mises au point par les équipes étudiantes du concours iGEM pour alimenter le répertoire (*Registry*). Néanmoins, le statut juridique de ces nouvelles biobrick™ reste inchangé et il s'agit de garantir un accès libre pour les laboratoires académiques mais aussi industriels. Si la raison d'être du BioFAB repose sur la mise à disposition de standards biobrick™ dont les données issues de la caractérisation sont mises à disposition de tous, l'accès public au répertoire supposé remplacer le répertoire amateur du concours iGEM est différé, ce qui attise un peu plus les foudres de la NSF⁷²⁷.

Ces critiques envers les biobrick™ doivent être lues au regard de ce qu'est un ERC conformément à la genèse que nous avons retracée précédemment. La NSF sonne l'alarme et rappelle que le dispositif ERC n'a pas été créé pour soutenir la création de discipline. Comme nous le confie Lynn Preston lors d'un entretien, « *les disciplines sont des produits dérivés de l'ERC* »⁷²⁸. L'un des objectifs centraux, d'un centre ERC, si ce n'est l'objectif primordial, est de pouvoir associer l'industrie (états-unienne de préférence) au système universitaire. Il ne s'agit pas tant ici d'atteindre l'objectif d'autofinancement inscrit dans les règles du programme ERC que de tisser des partenariats avec des industriels qui restent frileux à l'idée de s'engager auprès du SynBERC. La production d'outils et de standards est partagée par le SynBERC et l'approche biobrick™ ce qui offre généricité et flexibilité dans les partenariats. Néanmoins, les attentes du programme ERC portent bien plus sur les partenariats orientés vers la production d'un produit⁷²⁹. Alors que les rapports annuels du SynBERC s'enorgueillissent un peu plus chaque année de l'essor du concours iGEM qui occupe la plus grande part du volet formation, la NSF se préoccupe de l'absence

⁷²⁷ Le rapport de la 6^{ème} année pointe le retard dans la publicisation des données du BioFAB "A final important contribution of BioFAB is its open source registry and characterization data. The SVT strongly encourages the launch of this open source registry BEFORE the end of the calendar year so that there is time to make a substantial effort to publicize availability and be able to report on the access to and use of this registry in the time for the next critical 6-year review." Extrait du rapport annuel de la NSF, 6^{ème} année (2012), p182

⁷²⁸ Entretien réalisé auprès de Lynn Preston, janvier 2017

⁷²⁹ Rappelons que l'obsession de Drew Endy envers la formalisation d'UN standard biologique n'a d'égal que son aversion envers les recherches applications-orientées.

de développement de cursus professionnalisant et exhorte la direction à davantage orienter les étudiants en biologie synthétique vers l'industrie⁷³⁰. Une participation au concours iGEM est souvent vécue comme une expérience intense⁷³¹ mais elle est également très limitée dans le temps et offre peu de prise d'évaluation pour une commission ERC qui a eu l'habitude de valoriser les cursus universitaires ou les stages des étudiants au sein de l'industrie. Ce basculement d'un tropisme pour les outils vers un tropisme pour les produits se traduit par un glissement de ce que devraient être les "testbeds" pour la NSF, c'est-à-dire des pré-produits. Au nombre de trois à la création du centre, les *testbeds* sont initialement centrés sur les biobrick™ en tant qu'ils constituent des preuves de concept pour le système technique des biobrick™. Il s'agit de développer des « appareils » génétiques construits à partir d'éléments standard dont le comportement est prédictible une fois inséré dans un microorganisme. L'objectif est de matérialiser la cohérence du centre fondée sur les trois principes ingénieurs de l'approche de Endy (abstraction, modularité, découplage). A partir de la 5^{ème} année, la NSF redéfinit les critères de faisabilité des constructions génétiques en biologie synthétique et recadre l'horizon commercial des *testbeds* :

« Sans une preuve de concept forte, la durabilité future du SynBERC et la forte croissance du domaine pourraient être menacées. Le SynBERC est dans une position unique pour développer ce testbed et un succès bénéficierait à l'ensemble du domaine ».

Extrait du rapport annuel de la NSF, 6^{ème} année (2012), p35

« Jusqu'à présent, il n'y a pas de produit spécifique développé avec des partenaires industriels. Bien que les processus puissent être transférés,

⁷³⁰ Le rapport de la 6^{ème} année rappelle ainsi les exigences du consortium industriel qui est d'avoir accès à des étudiants brillants qui viendront nourrir les rangs des scientifiques industriels. Le rapport note cependant que cet objectif est trop peu au centre des préoccupations du SynBERC: "The IAB has been well integrated into the functions of the center with participation in retreats, evaluation of center proposals and increasing numbers of exchanges of materials for evaluation and personnel. In addition opportunities for student internships have been made available to member firms. This cross training could be beneficial for both parties and should be increased. Although students continue to request increased interactions with IAB members, many opportunities for interaction are made available to students and IAB members at retreats and through visits to industrial facilities. The IAB has indicated a willingness to mentor students and a desire to provide input into Thrust 4 – both of these are good opportunities not currently being utilized by SynBERC." Extrait du rapport annuel de la NSF, 6^{ème} année (2012), p223

⁷³¹ Dans son mémoire consacré au concours étudiants, Sara Angeli-Aguiton parle de « rite d'initiation ». Si le caractère irréversible de la notion de rite peut être discuté, il faut relever l'intensité de l'expérience vécue par des milliers d'étudiants chaque année. (Angeli Aguiton 2010)

les testbeds ne semblent pas livrer de produits aux partenaires industriels.»

Extrait du rapport annuel de la NSF, 6^{ème} année (2012), p7

En résumé, les extraits de rapport ci-dessus indiquent que si les preuves de concepts veulent être crédibles il faut alors qu'elles soient associées à un industriel, il en va du devenir de l'ensemble de la biologie synthétique. Or, si l'on en reste à « l'industrie » sans préciser davantage ce que recouvre ce terme générique, on peine à saisir pleinement cette critique. Il serait erroné de considérer que le SynBERC n'est pas déjà lié fortement à l'industrie comme peut en témoigner un simple regard du côté de la composition de l'IAB. En 2011, l'IAB est composé de 20 membres dont d'importants industriels avec qui certains membres nourrissent des collaborations étroites. Ainsi, le *testbed* dirigé par Chris Voigt, "*Industrial Testbed: Advanced Fermentation Organism*", implique le géant hollandais DSM (chimie industrielle et nutrition notamment) qui accueille un post-doctorant de Voigt pendant plusieurs mois⁷³².

Les exigences de la NSF entraînent un remaniement des testbeds au sein du SynBERC et témoignent de l'affaiblissement des membres de l'approche biobrick™ au profit des figures montantes de la biologie synthétique du MIT. Premièrement, à partir de 2012, un nouveau testbed fait son apparition. Sobrement baptisé « Levure », il est dirigé par Jay Keasling et a pour objectif d'adapter les outils développés dans *Escherichia Coli* dans la levure de boulanger :

« À ce jour, les efforts de SynBERC se sont concentrés sur le développement d'outils pour Escherichia coli et sur l'application de cet hôte 'ingénierisé' pour la production de produits chimiques et la destruction de tumeurs dans le corps humain. Le développement d'un châssis amélioré, d'outils d'expression génique hautement contrôlables, de voies métaboliques et d'outils de conception assistée par ordinateur pour la levure faciliterait l'élaboration de levures pour la production de protéines, de produits chimiques de spécialité et spécialisés, d'ingrédients pharmaceutiques et combustibles, ainsi que pour étudier sa physiologie et sa génétique. »

Extrait du rapport annuel de la NSF, 6^{ème} année (2013), p216

⁷³² "We performed fermentations at a 7 liter scale to observe how the circuits perform under these conditions. The internship was performed by synBERC graduate student Felix Moser at DSM for three months in Delft." Extrait du rapport annuel de la NSF ", 6^{ème} année (2012), p150

L'extrait ci-dessus témoigne d'une singularisation des outils associés à un organisme particulier (la levure), alors que toute la biologie synthétique s'est construite sur une volonté de produire des outils indépendants des « châssis » dans lesquels ils sont censés fonctionner. Le châssis, terme générique pour désigner n'importe quel hôte récepteur des assemblages biobrick™, est désormais spécifiquement associé à l'organisme modèle qu'est la levure. Au-delà des nombreuses connaissances disponibles, cette dernière est en effet abondamment utilisée dans l'industrie, en particulier dans l'entreprise fondée par Jay Keasling (Amyris). Cette inflexion de la notion de châssis est également une inflexion de la notion d'ingénierie qui doit prendre en compte la spécificité de la biologie :

« La biologie est coriace. Quand vous faites de l'ingénierie, le châssis est un cadre modèle dans lequel vous mettez vos appareils. Alors que quand vous travaillez sur un châssis qui est un hôte biologique, le fait est que même la plus petite bestiole, des bactéries, même la plus connue, au niveau de la séquence, E Coli etc. Tous ces organismes, au mieux, il n'y a que 35-40% des gènes dont on connaît la fonction. Comment voulez-vous contrôler quelque chose quand vous n'avez aucune idée de ce que c'est. C'est difficile, la biologie est coriace. Et la contrôler est une tâche très difficile. Vous pouvez adopter un point de vue pratique, faire le mieux que vous pussiez, construire des choses (stuff), contrôler la fermentation etc. il n'y a juste pas de moyens de contrôler. Les relations entre la biologie et l'ingénierie a ses limites.»

Entretien avec Leonard Katz, directeur de la recherche du SynBERC,
avril 2016

La radicalité du programme ingénieur de Endy laisse place à des approches déjà existantes comme l'ingénierie métabolique. Néanmoins, malgré cet effort pour travailler à adapter les outils et concepts de la biologie synthétique à un organisme modèle bien connu des industriels, le SynBERC se heurte à un autre problème qui est l'absence de spécialistes en fermentation industrielle au sein de ses équipes de recherche. Bien que spécialisés en ingénierie métabolique, Jay Keasling et Kristala Prather, également membre du *testbed*, ne peuvent prendre en charge les questions de production et de mise à l'échelle. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, la mise à l'échelle exige des infrastructures considérables, une expertise spécifique et des conditions expérimentales très différentes du laboratoire (substrats, population importante de microorganismes, conditions de pression et de pH).

Deuxièmement, la NSF critique plus particulièrement l'absence d'un type d'industrie à savoir la pharmacie :

« Le seul secteur dans lequel nous n'étions pas impliqués, et nous avons été critiqués par la NSF pour cela, c'était la pharma, les médicaments. On a essayé de le faire avec les organoïdes (Weiss), les diagnostics car on peut utiliser les organoïdes pour des tests de toxicité, mais le point est c'est encore expérimental et que ce n'est pas de la découverte de nouveaux médicaments. Mais c'est de la faute de la NSF puisque l'argent de l'ERC ne peut être attribué qu'à l'un des membres des institutions fondatrices et qu'aucun des professeurs n'appartenait à un département de médecine ou bien n'était intéressé pour développer des médicaments. Tous ces projets, ils avaient des usages en nutrition, agriculture, chimie, fuels, mais pas dans la médecine. »

Entretien avec Leonard Katz, directeur de la recherche du SynBERC, avril 2016

Dès les premières années, le *testbed* dirigé par Chris Anderson (jeune chercheur de Berkeley) consacré à la mise au point d'un système bactérien pour la détection de cellules tumorales est critiqué par l'IAB pour son ignorance des standards industriels en matière de traitements contre le cancer (Rabinow et Bennett 2012: p26). Il est alors remplacé, non sans difficulté⁷³³, par les travaux de l'une des figures scientifiques du centre plus expérimentée que nous avons déjà rencontré, Ron Weiss. Baptisé sobrement "Mammifère" ce nouveau *testbed* est à l'image des travaux fraîchement entamés par Weiss au sein du MIT. Il s'agit de développer des « rampes de lancement (*launching pads*) afin de permettre l'intégration précise de grands fragments d'ADN dans le génome de cellules de mammifères (Motif 3, Partie 1). Ces travaux restent cependant trop éloignés de la découverte de nouvelles molécules qui intéressent l'industrie pharmaceutique et, comme l'affirme Leonard Katz, « *les entreprises qui cherchent à produire des médicaments, elles ne s'intéressent pas aux parts* »⁷³⁴. Malgré l'apparition de ce nouveau *testbed*, la NSF revient à la charge l'année qui suit (2012) en insistant que les multiples secteurs industriels avec lesquels le SynBERC nouent des collaborations ne sauraient faire oublier l'absence de la pharmacie :

⁷³³ L'un des membres du SynBERC nous a confié la « panique » lors du retour de l'une des retraites annuelles lorsqu'il avait fallu proposer un nouveau *testbed*.

⁷³⁴ Entretien réalisé auprès de Leonard Katz, directeur de la recherche du SynBERC, avril 2016

« L'IAB de SynBERC couvre les domaines de produits suivants: pièces, appareils, châssis, industries alimentaires et d'arômes, biocarburants, produits chimiques, énergie et enzymes et produits biochimiques. Un domaine important non représenté est celui des industries pharmaceutiques, y compris les grandes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques. Il s'agit clairement d'un domaine qui devrait être inclus dans le CAI car ce secteur représente non seulement une part importante de l'économie mais également une gamme importante de produits qui sont produits par des cellules génétiquement modifiées. Certains, sinon la plupart, des meilleurs scientifiques et ingénieurs industriels impliqués dans la biotechnologie sont dans ce secteur. Il est important que ce secteur soit traité et représenté sur le l'IAB de SynBERC. Sans cette représentation, la pertinence de la biologie synthétique pour les applications industrielles est incomplète. »

Extrait du rapport annuel de la NSF », 6^{ème} année (2012), p233

L'insistance sur la pharmacie n'est pas justifiée uniquement par des raisons économiques mais également épistémiques en tant que les biotechnologies se sont développées par et pour la pharmacie⁷³⁵. En 2013, SynBERC parvient enfin à associer un acteur central de la pharmacie, *GlaxoSmithKline* qui apaise, partiellement, les charges de la NSF⁷³⁶.

Cette mise à distance du programme *biobrick*TM s'accompagne également d'une mise à distance de la figure de Endy. Au départ de Rabinow, Endy s'éloigne peu à peu des contenus des autres axes pour se concentrer sur le BioFAB et sur l'axe *Practices*. Avec l'aide d'une post-doctorante (Mégane Palmer), il crée en 2012 le *Leadership Excellence Accelerator Program* (LEAP), un programme à destination des jeunes bio-ingénieurs visant à faire de ces derniers des *leaders* pour la biologie synthétique. Nous ne développerons pas ici le contenu de ce programme par ailleurs déjà étudié par Sara Angeli-Aguiton (2014) mais nous rejoignons l'analyse de cette dernière lorsqu'elle insiste sur l'importance du travail politique mené par Endy afin de faire exister le terme de biologie synthétique dans les instances officielles. Au sein du SynBERC, les *biobrick*TM sont reléguées au rang de simple élément de langage et l'on efface volontiers la figure de Endy :

⁷³⁵ Gaudillière 2015

⁷³⁶ Nous n'avons pas ici les éléments permettant de comprendre la genèse de cette relation mais nous renvoyons le lecteur à l'engagement de *Pfizer* décrite dans la partie 1 pour comprendre les enjeux liant pharmacie et biologie synthétique à cette période.

« Benjamin Raimbault: Je m'intéresse à la manière dont la biologie synthétique ré-ouvre l'ambition d'ingénieriser la biologie...

Leonard Katz: Alors vous devriez remercier Jay Keasling pour cela, pour cette idée, pour l'idée de 'rendre la biologie plus facile à ingénieriser'. Il est celui qui a promu l'idée d'ingénieriser la biologie de façon spécifique en utilisant des principes ingénieurs (abstraction etc.). C'est un ingénieur chimiste mais il a importé tous ces concepts en biologie [...]

BR: C'est intéressant que vous disiez cela car la plupart des personnes dirait que c'est Drew Endy...

LK : Oui mais Drew parle [...] Drew n'a pas été spécifique dans ce qu'il voulait faire. »

Entretien avec Leonard Katz, directeur de la recherche du SynBERC, avril 2016

Alors que Jay Keasling est présenté comme le véritable fondateur du SynBERC, des chercheurs moins expérimentés délaissent petit à petit le SynBERC pour investir d'autres espaces institutionnels et faire de la biologie synthétique une discipline académique. Les premières années, la recherche du SynBERC était ouvertement consacrée à la stabilisation d'une nouvelle discipline à partir de l'utopie biobrick™. Eclaté géographiquement, le centre a servi de tremplin à de jeunes scientifiques désireux de développer une nouvelle discipline⁷³⁷. La montée des critiques de la NSF alliée à la titularisation d'un certain nombre de jeunes scientifiques autour de la biologie synthétique dans des universités prestigieuses qui se désengagent du SynBERC a renforcé la position des ingénieurs métaboliques dans le centre (Keasling particulièrement). Ces deux positions ont en commun d'abandonner complètement l'utilisation du standard biobrick™ et de se concentrer sur leurs propres recherches loin des organisations créées par Endy. Face à cela, ce dernier ne termine pas son mandat au SynBERC qu'il quitte peu de temps avant la fin du financement, non sans amertume.

⁷³⁷ Nous pensons tout particulièrement ici à Chris Voigt et Ron Weiss qui, sur l'autre côte des Etats-Unis, abandonnent le discours biobrick™ pour se concentrer sur la création du *Synthetic Biology Center* au sein du MIT.

En résumé, et comme l'illustre la phrase de clôture de Jay Keasling qui ouvre ce paragraphe, la seconde période du financement du SynBERC [2011-2016] marque un retour à la logique d'innovation du programme ERC tel qu'il a été fondé dans les années 80. Si le programme de Endy a su s'adapter aux premières épreuves de la NSF, la seconde phase du financement ERC est marquée par l'impossibilité des biobrick™ à s'engager dans le développement de produits. L'objectif d'un ERC n'étant pas de fonder une discipline mais d'aider l'industrie à produire des marchandises, la NSF est l'acteur du basculement d'une biologie synthétique « outils » à une biologie synthétique « produit »-orienté. La NSF contraint le centre de façon à ce que la biologie synthétique puisse être compatible avec les règles de l'ERC et surtout avec les intérêts des industries, en particulier l'industrie pharmaceutique. Endy, ardent défenseur de l'utopie biobrick™, est progressivement écarté des orientations scientifiques et avec lui, l'ambition d'ingénieriser la biologie depuis des principes générique sans prendre en compte la spécificité de la biologie et les régulations des biotechnologies. S'il reste présent, son action est désormais entièrement tournée vers la mise en visibilité de la biologie synthétique dans les espaces institutionnels et politiques. Pour les autres, les défenseurs d'une biologie synthétique fondée sur les principes informatiques et électroniques, le SynBERC devient un espace trop étroit et contraignant dans leur objectif de fonder une discipline. Ils désertent progressivement les activités du centre pour se concentrer à leurs propres travaux au sein d'espaces plus à même de pouvoir légitimer une nouvelle discipline scientifique. Au final, la NSF conforte la position centrale de Jay Keasling et avec lui une approche de la bioingénierie qui s'inscrit dans la lignée de l'ingénierie métabolique. Sans se détourner de la biologie synthétique ce dernier délaisse l'animation de la communauté pour conserver un ancrage très fort dans l'ingénierie métabolique.

B. Des biobrick™ aux gènes synthétiques

La matérialité des biobrick™ reflétait le double travail des pionniers de l'utopie éponyme. D'un côté, il s'agissait de développer un standard biologique permettant au plus grand nombre de pouvoir associer des fragments d'ADN dont le comportement est connu, suivant le même protocole. L'attention se portait alors sur les extrémités de la séquence codante en tant qu'elles permettent la standardisation de l'assemblage.

Des organisations spécifiquement créées autour des biobrick™ comme le concours iGEM, la BioBricks Foundation ou le BioFAB permettaient alors de surmonter les premières épreuves et de s'imposer comme un domaine émergent. D'un autre côté, les pionniers des biobrick™ cherchaient à développer l'industrie de gènes synthétiques afin que les praticiens puissent se concentrer uniquement sur la conception d'assemblages complexes de biobrick™ (Partie 1, Motif 2).

Dans cette section, le glissement entre l'utopie biobrick™ et la biologie synthétique comme discipline est enquêté à partir de la matérialité des modules d'ADN. Dans un premier temps, nous décrivons en quoi les biobrick™ en tant que bio-objet, sont progressivement marginalisés et écartés des espaces scientifiques. Pour cela nous nous appuyons sur l'évolution récente du concours iGEM qui est le cœur de la production et de la mise en circulation du standard biobrick™. Nous verrons comment l'évolution récente du concours montre que la matérialité des biobrick™ est transférée aux industries de gènes synthétiques. Ceci nous conduira alors dans un second temps à nous intéresser aux conditions de production de l'un des produits les plus fréquemment utilisés dans les laboratoires académiques à savoir le gblock® fabriqué par l'entreprise IDT DNA.

1) Des biobrick™ informationnelles à l'iGEM

Comme c'est le cas depuis l'autonomisation du concours en 2012, l'iGEM a dû abandonner les locaux familiers et futuristes du fameux Ray and Mary State Date Center au MIT pour le Hynes Convention Center, le centre de conférence situé au cœur du quartier chic de Boston. Lors de la finale, on retrouve les éléments familiers qui ont fait la popularité du concours : présentations d'étudiants spectaculaires et ambiance survoltée témoignant du fait que tous les participants sont venus pour vivre une expérience unique, intense et fraternelle. Des bandes d'étudiants aisément différenciables par les T-shirt personnalisés déambulent dans l'immense salle de présentation, elles jettent des regards curieux aux posters tout en distribuant des tracks résumant leur projet et indiquant l'heure de leur présentation.

Le regard se pose cependant sur des individus un peu plus âgés qu'attendus ou bien vêtus d'une tenue qui surprend par son conformisme. Savamment répartis dans la salle, les principales entreprises de synthèse de gènes ont installé leur stand qui accueillent sans discontinuité le flot de passants

venus chercher un goodie⁷³⁸, s'inscrire à une newsletter ou bien se renseigner sur des offres d'emplois. Les stands faisant la promotion de l'open source sont désertés et placés à la marge hormis un espace bien délimité consacré à l'open source des instruments scientifiques. En suivant quelques étudiants habillés en costumes, feuille de papier à la main, on pénètre alors dans une salle annexe où les étudiants sont invités à déposer leur CV auprès de quelques entreprises dont Monsanto, lancé dans une opération séduction auprès des jeunes bioingénieurs. Très vite une sonnerie invitant les individus à rejoindre une des nombreuses sessions parallèles retentit. Les flux se répartissent inégalement, on se presse pour voir les présentations les plus spectaculaires, pour entendre les anciens participants venir raconter leur aventure entrepreneuriale.

Extrait de journal de bord, septembre 2015

« Nous devons fournir aux étudiants d'iGEM les meilleures technologies »

Introduction de Randy Rettberg lors de la session « Méthode d'assemblage » de la finale du concours iGEM le 25 Septembre 2015 à propos du partenariat entre le concours et l'industriel IDT DNA

Alors que le concours iGEM a longtemps été un bastion où l'utopie biobrick™ était performée, on observe que celle-ci est désormais bien émoussée. Tout en étant en augmentation constante du point de vue des participants⁷³⁹, le concours est progressivement déserté par les membres du groupe cœur. Aux Etats-Unis, l'iGEM est progressivement délaissé par les jeunes étudiants désirant faire carrière dans la biologie synthétique. Ces derniers bénéficient désormais du développement de programmes spécialisés décentrant le concours qui était encore il y a peu un point de passage obligé pour la communauté. Ainsi, malgré ses neuf participations au concours, un des biologistes de synthèse de Berkeley nous avoue que :

« Au début de l'année 2007, Wendell Lim était à la table, en tant que juge, ainsi que George Church. En gros, tout le monde était présent à iGEM. [...] Aujourd'hui, les étudiants vraiment brillants, ceux dont nous savons qu'ils iront en doctorat, ne participent pas à iGEM. [...] iGEM devient un tel spectacle et vous ne pouvez pas rivaliser avec les équipes européennes sur le spectacle, et l'argent n'est pas là, et l'intérêt n'est

⁷³⁸ En marketing, un goodie désigne un cadeau publicitaire distribué sur les salons d'exposition ou autre évènement.

⁷³⁹ En 2016, le concours enregistrait 299 équipes. Elles étaient 313 en 2017.

plus là. [...] C'est devenu un système avec son propre système de valeurs, ses propres règles."

Entretien avec un biologiste de synthèse, mars 2016

Si Endy fait toujours l'effort de venir chaque année et qu'il ne cesse de proclamer son amour pour le concours⁷⁴⁰, ce dernier est devenu une organisation autonome dissociée du front de la biologie synthétique. Depuis 2012, Randy Rettberg dirige seul à la façon d'une entreprise le concours depuis *Kendall Square* où sont basés les nouveaux locaux de l'iGEM. A chaque printemps, l'un des employés d'iGEM prépare les milliers de kits de biobrick™ issus du *Registry of Standard Biological Parts* qui sont expédiés de par le monde. Le concours dispose en effet de matériel de base en biologie moléculaire afin de réaliser les clonages nécessaires pour l'envoi et la reproduction des biobrick™. Depuis peu cependant, la direction d'iGEM se détache peu à peu non pas de l'idée de standard mais de sa matérialité. Alors que l'idée séminale était de développer un répertoire où des biobrick™ physiques pouvaient être stockées, échangées, améliorées, restockées etc., Randy Rettberg prône aujourd'hui une vision informationnelle des biobrick™ :

« Randy Rettberg: Ces parts en tant que fragments d'ADN à assembler, c'est une chose temporaire. Cela a été important, nous avons fait du bon travail, nous en sommes encore là, pour probablement 5 ou 6, 7 ans de plus, c'est toujours important de les envoyer aux équipes iGEM. Ça change maintenant. Nous avons toujours voulu que personne n'ait à assembler des pièces, ce n'est pas quelque chose que vous apprenez au MIT, les robots font ça. C'était important il y a un longtemps mais maintenant... Ce que vous voulez c'est envoyer une séquence d'ADN par mail, ou autre chose, qu'elle soit vérifiée et que l'on vous envoie un tube. [...] Cette année, IDT offre à toutes les équipes iGEM, partout dans le monde, gratuitement, 25 000 bases d'ADN synthétique.

BR : Juste une question, pourquoi avez-vous choisi IDT ?

RR : Parce qu'ils nous l'ont offert. D'autres personnes nous promettent beaucoup de choses mais ils ne peuvent pas encore...Par exemple Gen9, Twist etc. mais ils ne sont pas prêts. »

Entretien avec Randy Rettberg, avril 2016

⁷⁴⁰ « J'aime iGEM, j'aimerais que tous les jours cela soit iGEM. » Entretien réalisé auprès de Drew Endy, mars 2016.

Pour ceux qui gardent en mémoire à quel point toute l'utopie biobrick™ repose sur la production et la circulation de biobrick™ matérielles, la déclaration de Rettberg est un coup de tonnerre. Dans un constat froid, l'un des piliers de l'utopie biobrick™ annonce la fin progressive des biobrick™. Cet abandon n'a cependant rien de l'application d'un agenda prémédité et témoigne simplement de l'incapacité des biobrick™ à s'être imposées comme un standard biologique crédible. La citation ci-dessus nous permet de pointer trois points montrant la mise à l'écart des biobrick™ dans l'espace académique. Premièrement, et comme le résume de façon lapidaire l'une des figures centrales de la biologie synthétique lors d'un entretien⁷⁴¹ « *personne dans les laboratoires n'utilise les biobrick™* » ce qui rejoint nos observations au sein des laboratoires où les biobrick™ n'ont que très rarement eu d'autres modes d'existence que le mode discursif. Rettberg n'est pas le seul pionnier de l'utopie biobrick™ à abandonner la matérialité de ces dernières et leur dimension *open source*. Comme nous l'avons indiqué dans la partie 1, Tom Knight quitte le MIT en 2008 pour fonder l'entreprise *Ginkgo Bioworks* avec quatre anciens doctorants convertis aux biobrick™. Depuis l'ancien port militaire de Boston où ils ont installé les locaux de l'entreprise, les dirigeants parviennent à signer un contrat de recherche pour la mise au point de techniques d'assemblages de fragments d'ADN de plus en plus longues et complexes⁷⁴². Quelques mois plus tard, ils parviennent à licencier un premier produit commercial à partir de biobrick™ où ils abandonnent le statut *open source*⁷⁴³. A partir du début des années 2010, le modèle économique de l'entreprise change radicalement pour se concentrer sur la conception de souches industrielles :

« Le marché pour les kits d'assemblages biobrick™ n'était pas très grand. Et...en quelques années, des nouvelles méthodes sont arrivées sur le marché qui sont devenues très populaires et beaucoup de personnes ont commencé à utiliser ces méthodes comme la Gibson Assembly. [...] A peu près à la même période que notre partenariat l'organisation écossaise, nous avons aussi évalué si l'assemblage d'ADN comme

⁷⁴¹ Entretien réalisé en février 2016

⁷⁴² Signé en 2009, le contrat s'élève à 4,1 millions de dollars avec l'entreprise écossaise ITI Life Sciences et Heriot-Watt University dans un programme de 18 mois appelé " Genome Scale Segment " <http://www.computescotland.com/synthetic-biology-and-genome-segment-assembly-2690.php>

⁷⁴³ Ginkgo licence son premier produit à l'entreprise de techno-service New England Biolabs (NEB), le BioBrick Assembly Kit, un kit d'assemblage d'ADN fondé sur les principes biobrick™ vendu 235 dollars http://www.boston.com/business/healthcare/articles/2010/03/22/ginkgo_bioworks_sells_kit_to_connect_pieces_of_dna/

service était un marché dans lequel nous voulions nous diriger. Les recherches que nous avons faites là-dessus concluaient que... cela pouvait fonctionner mais que c'était une activité à faible marge et nous pensions que cela ne faisait pas de sens pour Ginkgo. Ce que nous avons décidé à la place était, là où nous voulions aller, que Ginkgo possède l'ensemble de l'expertise, de l'ingénierie métabolique à la reprogrammation de ce qu'une cellule peut faire. »

Entretien avec l'un des co-fondateurs de Ginkgo Bioworks et ancien doctorant de Drew Endy, février 2016

Non content d'être mise à l'écart au sein du modèle économique, la biobrick™ est progressivement abandonnée des pratiques de Ginkgo qui se replie l'industrie montante des gènes synthétiques pour s'approvisionner.

Deuxièmement, le standard développé par Tom Knight adopté par le concours est concurrencé par d'autres méthodes d'assemblages de plus en plus populaires comme le *Golden Gate* ou bien la *Gibson assembly*⁷⁴⁴. Mise au point en 1996, la technique *Golden Gate* a été perfectionnée en 2008 pour permettre un assemblage de plusieurs fragments d'ADN sans ajout de séquences intermédiaires (« cicatrice ») à la différence de la méthode de Tom Knight⁷⁴⁵. L'originalité et le succès de la méthode consiste dans le choix d'enzymes de restrictions aisément accessibles *via* les entreprises de services biotechnologiques, la conception des amorces de PCR et le suivi des étapes du protocole. La *Gibson Assembly* a été développée pour l'assemblage du premier génome entièrement synthétique (voir chapitre 1 de cette partie [Gibson, 2008](#))⁷⁴⁶. Alors que la vision technicienne cherche à figer un standard et à constituer un répertoire, les méthodes Gibson et *Golden Gate* peuvent-être considérées comme les réponses biologiques aux questions d'assemblage de nombreux fragments d'ADN de plus en plus gros dont nous avons vu dans la partie 1 (Motif 3 Partie 1) qu'elles étaient cruciales dans les pratiques de laboratoire. Lors du concours iGEM, les étudiants sont obligés d'utiliser le standard biobrick™.

⁷⁴⁴ La *Gibson Assembly* est une méthode développée par le JCVI qui permet d'assembler de grands fragments d'ADN. Le principe repose sur les capacités de recombinaison de la levure. Gibson, D. G., Young, L., Chuang, R. Y., Venter, J. C., Hutchison III, C. A., & Smith, H. O. (2009). Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases. *Nature methods*, 6(5), 343.

⁷⁴⁵ <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003647>

⁷⁴⁶ Mise au point par Daniel Gibson, un chercheur du centre privé de recherche de Craig Venter, la méthode repose sur la présence de séquences chevauchantes de part et d'autre du module d'ADN alliée à une combinaison d'enzymes de restriction.

Néanmoins, les participants commencent peu à peu à utiliser ces autres techniques ce qui n'est pas sans entrer en conflit avec le standard biobrick™. Les étudiants rudent alors et réalisent leur construction génétique avec ces méthodes tout en s'efforçant de conserver les règles du concours qui est de produire des biobricks™⁷⁴⁷.

Pour faire face à ces débordements du standard biobrick™ Randy Rettberg abandonne la matérialité des biobrick™ ainsi que les pratiques d'assemblage à l'industrie d'ADN synthétique. A la fin des années 2000, la régularisation du marché des gènes synthétiques n'a pas seulement profité aux jeunes entreprises de gènes synthétiques qui se sont établies au même moment au contact de l'approche biobrick™ (DNA2.0, Codon Devices). D'autres entreprises spécialisées dans la synthèse d'oligonucléotides et au modèle économique mature ont alors commencé à développer de nouveaux produits adaptés à la communauté des biologistes de synthèse. En 2016, le leader mondial de la synthèse d'oligonucléotides, *Integrated DNA Technologies* (IDT DNA par la suite), propose au concours « d'offrir » à chaque équipe inscrite 25 000 paires de base sous la forme de leur produit phare le gblock®. Sponsor de plusieurs équipes depuis des années déjà⁷⁴⁸, IDT DNA réalise alors un coup marketing sans pareil vis-à-vis de ses concurrents et marque un basculement dans le rapport du concours à l'industrie des biotechnologies. Notons que depuis sa création, la participation au concours s'est toujours accompagnée d'une socialisation aux technoservices (Angeli-Aguiton, 2010) ce qui rappelle à nouveau la compatibilité entre la promotion de l'*open source* et le développement d'une industrie de la biologie synthétique.

⁷⁴⁷ Sur le site internet d'une des équipes participante au concours on peut lire le commentaire suivant "Although BioBrick assembly is a powerful tool for the synbio community because it allows standardized and simple construction of complex genetic constructs from basic genetic modules, it is not the best option when it comes to assembling larger numbers of modules in a short period of time. Furthermore, BioBrick assembly leaves scars between assembled parts, which is not optimal for protein fusion constructs. Furthermore, BioBrick assembly leaves scars between assembled parts, which is not optimal for protein fusion constructs. One popular method which overcomes these obstacles is Gibson Cloning (see figure 1). This method uses an exonuclease to produce sticky ends on overlapping PCR products, a polymerase to fill up single stranded gaps after annealing and a ligase to connect the different parts. Gibson cloning allows for assembling whole constructs in one reaction and has been used by many iGEM teams over the past years. However, this technique is not compatible with parts provided by the Registry, unless they are PCR-amplified in order to linearize them and to add overlapping sequences. We therefore propose another method called Golden Gate Cloning¹ (or its derivatives MoClo² and GoldenBraid³). Golden Gate Cloning (GGC) can be used to assemble many fragments with very high efficiency in one reaction. Importantly, insert fragments can be cut out of amplification vectors (such as iGEM standard vectors) and assembled in one single reaction." <http://2012.igem.org/Team:Freiburg/Project/Golden>

⁷⁴⁸ Une des principales activités des étudiants est la recherche de sponsors, IDT est ainsi fréquemment démarché et fournit depuis années des séquences d'ADN <https://eu.idtdna.com/pages/education/decoded/article/igem-students-engineer-biological-tools-for-a-better-world>

Cependant, si le rôle endossé par les étudiants était initialement celui de *producteur* de biobrick™, il se résume aujourd'hui essentiellement à celui de *consommateur* de services. Les milliers d'étudiants sponsorisés par IDT sont autant de futurs étudiants qui rejoindront potentiellement l'académie et donc autant de clients à fidéliser à moindre frais⁷⁴⁹. L'internationalisation du concours joue en faveur des acteurs industriels déjà établis qui disposent des réseaux de distribution mondiaux. Leurs concurrents, bien qu'entièrement spécialisés dans la synthèse de gènes, sont alors contraints de rester dans le hall d'exposition du concours et de se rabattre dans la distribution de T-shirt, stylos et prospectus.

La dématérialisation des biobrick™ au sein même du concours iGEM montre la crise d'efficacité des biobrick™ en tant que bio-objet qui est également la crise d'efficacité de toute l'approche biobrick™. C'est ainsi qu'il faut comprendre la phrase d'introduction de Randy Rettberg lorsqu'il annonce vouloir fournir aux participants du concours les meilleures technologies. Si les pionniers biobrick™ annonçaient vouloir faire de la biologie une technologie, l'abandon des biobrick™ au profit de nouvelles technologies est aussi l'abandon de l'utopie biobrick™.

2) La synthèse de gènes : le cas du gblock®

Les questions épistémologiques sur ce qu'est une *part* sont l'objet de nombreux articles⁷⁵⁰ et l'on ne peut les dissocier de l'entreprise de légitimation de la biologie synthétique. De façon différente, si le travail de Sara Angeli-Aguiton est très éclairant pour voir comment l'industrie de gènes synthétiques est un espace mobilisé pour légitimer et permettre les conditions de développement de la biologie synthétique, on sait peu de choses des pratiques de production des modules que nous avons rencontrés jusque-là. Qui fabrique ces modules ? Comment sont-ils fabriqués ? Une approche matérielle des modules nous permet d'apporter un autre élément de réponse à la fois très classique et très nouveau qui accompagne la biologie synthétique depuis sa constitution (« *qu'est-ce qu'une part ?* »). Pour répondre à cette question, nous

⁷⁴⁹ Comme nous le verrons dans un instant ; IDT DNA possède de vastes sites de production et le produit gblock® est relativement bon marché en raison de son caractère standard.

⁷⁵⁰ Bennett 2010

proposons de suivre la fabrication d'un des produits les plus populaires auprès des biologistes de synthèse et des étudiants d'iGEM : le gblocks®. Pour cela nous nous appuyons sur une série d'entretiens auprès de plusieurs fabricants de gènes synthétiques (Twist BioSciences, Gen9) et surtout sur deux visites⁷⁵¹ de sites de production du principal fournisseur de gènes synthétiques IDT DNA à l'occasion desquels nous avons pu effectuer plusieurs entretiens avec les membres de l'équipe spécialisée dans la biologie synthétique (responsable de produit, directeur d'équipe, responsable production et responsable sécurité).

a Les *parts* ont des *parts* : la synthèse d'oligonucléotides au fondement de la synthèse de gènes

C'est en plein cœur de l'Iowa, dans la petite ville de Coralville, que se trouve le plus grand site de production d'oligonucléotides du monde. Davantage connu pour son agriculture et des parcelles de maïs ou de blé s'étendant à perte de vue, le petit état du *Midwest* a depuis longtemps misé sur les biotechnologies. Les trois universités publiques de l'état⁷⁵² contribuent à former⁷⁵³ l'une des populations les plus éduquées des Etats-Unis qui rejoint en partie l'industrie biotechnologique locale. Cette dernière emploie près de 25 000 personnes répartis dans plus de 1 250 organisations⁷⁵⁴ dont l'entreprise de synthèse de gène IDT DNA.

En 1987 Joseph Walder, microbiologiste de l'université de Northwestern, entame une collaboration avec la pharmacie Baxter concernant des recherches sur un facteur de remplacement du sang exigeant une consommation régulière d'oligonucléotides synthétiques. Après neuf années de collaboration, Baxter fonde sa propre entreprise entièrement dédiée à la synthèse d'oligonucléotides dont le marché explose pour diverses raisons notamment l'utilisation grandissante de la réaction en chaîne par polymérase (PCR). La célèbre technologie nécessite de courtes séquences d'oligonucléotides appelées amorces qui sont synthétisées par une méthode chimique.

⁷⁵¹ La première a été réalisée le 8 avril 2014 à l'antenne de Louvain. La seconde, plus de deux années plus tard au site de Coralville (4 mai 2016).

⁷⁵² the University of Iowa, Iowa State University and the University of Northern Iowa

⁷⁵³ Selon les données officielles, la population de l'Iowa est classée seconde du point de vue du nombre de détenteurs de licence (*bachelors*).

⁷⁵⁴ https://www.iowaeconomicdevelopment.com/userdocs/media/FS_BioscienceInd.pdf

Ces courtes séquences servent alors « d'amorce » pour permettre la synthèse partielle de fragments d'ADN. Le principe de la méthode de synthèse chimique d'oligonucléotide est de fixer sur un support solide une première base azotée à partir de laquelle d'autres bases sont fixées pour progressivement former un fragment d'oligonucléotide au terme d'une succession de réactions chimiques. Retenons qu'à partir de la fin des années 1970, la synthèse d'oligonucléotides est réalisée par des synthétiseurs automatiques qui ne peuvent produire que des courts fragments. Pour des raisons dues au processus⁷⁵⁵, la taille maximum de ces synthétiseurs est de l'ordre de la centaine de bases alors qu'une séquence codante pour un gène est de l'ordre du millier de bases. Ce dernier point implique une chose toute simple : les gènes synthétiques que nous avons rencontrés précédemment- et dont la taille dépasse le millier de bases- ne sont pas synthétisés d'un seul tenant. Il résulte de l'assemblage de fragments plus élémentaires d'oligonucléotides synthétisés par voie chimique.

Durant les années 90, le développement de la PCR dans les laboratoires s'est accompagné de l'achat de synthétiseurs d'oligo nécessaire pour produire les « amorces » nécessaires. Certains synthétiseurs sont rachetés par Baxter qui les centralise et les associe en chaîne afin d'augmenter l'échelle de production. Deux décennies plus tard, IDT DNA est aujourd'hui le principal producteur d'oligonucléotides de par le monde avec plus de 800 employés qui, quotidiennement, surveillent la synthèse, contrôlent la qualité des fragments ou bien préparent les commandes de 50 000 fragments. Le déploiement des sites de production du groupe est guidé par deux éléments structurant du marché d'oligonucléotides à savoir la qualité et la rapidité. Six sites « clones » sont répartis stratégiquement sur le territoire américain ainsi qu'en Europe (Louvain) et aux portes de l'Asie (Singapour) :

« La façon dont on fait ces sites c'est des clones du centre de production d'ici. Ils utilisent les mêmes machines, puisque ce sont les nôtres, tout est similaire, y compris les systèmes de climatisation. Donc c'est plus petit mais on retrouve les mêmes systèmes. Les solvants et réactifs sont faits ici puis envoyés dans les centres satellites et ça permet de garantir qu'un oligo fait à Singapour et qu'un oligo fait ici sont les mêmes... On fait venir la matière première par camions citernes et par gros cubis pour ce qui est plus cher et après c'est nous qui faisons les mélanges. »

⁷⁵⁵ En tant que chaque cycle d'élongation du fragment d'oligonucléotides implique une réaction chimique, plus la longueur du fragment augmente, plus il y a de risque d'erreur.

Entretien avec un Directeur produit commercialisation d'IDT DNA, mai 2016

Il nous faut éclairer un peu plus la citation ci-dessus. Premièrement, l'expertise de ce genre d'entreprise est essentiellement chimique. Les oligonucléotides produits sont le résultat d'un travail très minutieux de chimie organique assisté par ordinateur où il s'agit d'alimenter les synthétiseurs en solvants et autres produits chimiques pour obtenir un produit le plus pur possible. Une part importante du site de production est ainsi dédiée au stockage de produits chimiques, souvent toxiques⁷⁵⁶, et à des ateliers de préparation. Plus largement, les molécules produites par IDT sont des molécules avant tout chimiques, dont la qualité est contrôlée comme par chromatographie, sans que la dimension informationnelle ne soit décisive dans le processus de production. Deuxièmement, le principe de la synthèse chimique d'oligonucléotides est fondamentalement la même depuis des décennies⁷⁵⁷ et est semblable pour l'ensemble des acteurs du marché. La différenciation des acteurs se joue sur le type de synthétiseur, fruit du travail « d'une armée d'ingénieurs », qui concentre toute l'attention et la propriété intellectuelle des entreprises.



Figure IDT's patented X96 synthesis platform with increased environmental control achieves higher coupling efficiencies. As a result, oligos with more full-length product and longer oligos (up to 200 bases) are obtained.

Figure 51: Photo transmise par le directeur des ventes européennes Europe suite à notre visite du site de Louvain. La circulation des images de ces robots est strictement contrôlée en tant que les craintes d'espionnage industriels sont légions. Source : Personnelle

A Coralville, près de 400 synthétiseurs fonctionnant indépendamment les uns des autres six jours sur sept sans interruption peuplent de grandes salles où une dizaine

⁷⁵⁶ Lors de la visite, la personne m'accompagnant m'a désigné les cuves extérieures en me disant que *si jamais une tornade passait par là et renversait les cuves, tout Coralville serait rasé.*

⁷⁵⁷ La paternité de la méthode est attribuée au célèbre biochimiste Khorana dans les années 60.

d'employés s'affaire à recharger les produits pour que le flux de production soit maintenu.

A partir du milieu des années 2000, un nouveau type de producteurs d'oligonucléotides proche des pionniers de l'approche biobrick™ (*DNA2.0*, *Blue Heron*, *GenArt*) propose de synthétiser des fragments de plusieurs centaines de bases qui sont utilisés pour des travaux emblématiques de la biologie synthétique comme la synthèse du chromosome artificielle par le centre de Jon Craig Venter ([Gibson, 2008, Science](#))⁷⁵⁸. L'expertise de ses nouvelles entreprises repose sur des compétences informatiques consistant à programmer les assemblages de nombreux fragments d'ADN dans un ordre précis. Après quelques années d'observations, IDT décide se lance également dans la synthèse de longues séquences. Le marché est encore très embryonnaire et l'entreprise met peu de moyens en-dehors du recrutement d'un bioinformaticien et d'un biologiste moléculaire. Dix années plus tard, une trentaine de personnes, biologistes, chimistes et bio-informaticiens, compose le « groupe de biologie synthétique » d'IDT. Depuis 2012, le groupe est porté par le succès de son produit-phare, le gblocks®, qui représente 80% du volume de production du département les 20% restants étant consacrés à de la synthèse de gènes au cas par cas. La promotion publicitaire de ces fragments d'ADN double-brin de 125 à 3000 paires de bases insiste sur la facilité d'association des gblocks® pouvant aisément être mis bout à bout suivant les demandes du consommateur. Dans la pratique et comme dans toute l'industrie de gènes synthétiques, la synthèse de fragments suit le principe schématisé ci-dessous :

⁷⁵⁸ "Synthesis of DNA the size of our cassettes has become a commodity, so we opted to outsource their production, principally to Blue Heron Technology, but also to DNA2.0 and GENEART." Gibson, D. G., Benders, G. A., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E. A., Baden-Tillson, H., Zaveri, J., ... & Merryman, C. (2008). Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *science*, 319(5867), 1215-1220.

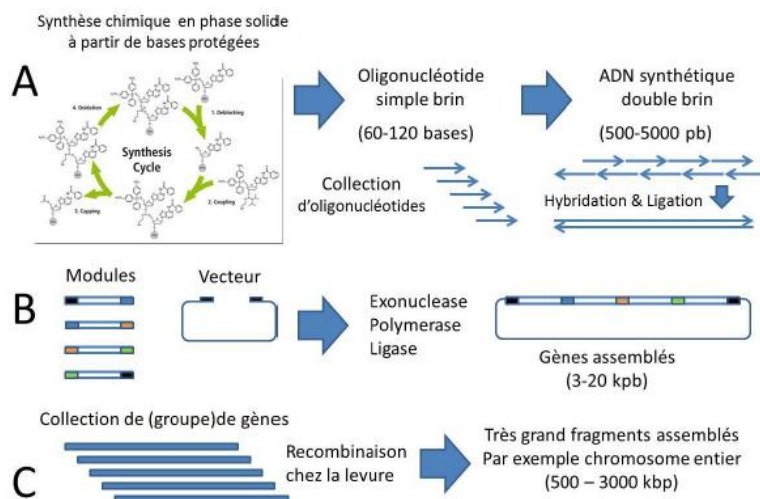


Figure 52: Résumé de la synthèse de gènes. De courts fragments d'oligonucléotides sont synthétisés par voie chimique puis assemblés pour faire un ADN double-brin. La bonne association repose sur le recouvrement de chacun des fragments qui, grâce à la complémentarité des bases, permettent de les « mettre en ordre ». Nous reviendrons sur la source de ce schéma qui est extrait de l'une des publications de Denis Pompon, un acteur déjà rencontré. Source : Pompon, D., Urban, P., Lautier, T., Carquet, M., & Truan, G. (2013). Nouvelles approches d'ingénierie pour la biologie de synthèse. *Innovations Agronomiques*, 26, 51-66.

Le succès commercial de gblock® tient à l'association entre un prix très abordable⁷⁵⁹ et une rapidité d'expédition qui résultent de l'industrialisation des procédés de synthèse d'oligonucléotides que n'ont pas les concurrents. Un troisième facteur de succès tient à la compatibilité du gblock® avec une technique d'assemblage que nous avons déjà rencontrée à savoir la *Gibson Assembly*. L'entreprise propose ainsi d'ajouter à la séquence commandée des séquences chevauchantes suivant la *Gibson Assembly* en mettant à disposition des protocoles standards en ligne pour ses clients⁷⁶⁰. Au-delà des arguments marketing, la crédibilité des produits gblock® est appuyée par le renvoi de plusieurs travaux académiques de chercheurs éminents comme Georges Church⁷⁶¹ qui développe un protocole à partir du produit phare d'IDT.

⁷⁵⁹ Entre 80 euros pour un fragment de 125 paires de base et 400 euros pour un fragment de 3000 paires de base.

⁷⁶⁰ http://sfvideo.blob.core.windows.net/sitefinity/docs/default-source/protocol/gibson-assembly-method.pdf?sfvrsn=e51c3407_6

⁷⁶¹ "The Church laboratory at Harvard University (Boston, MA, USA) published a protocol for designing gRNAs from gBlocks Gene Fragments, and transferring these gRNAs and Cas9 constructs into human-induced pluripotent stem cells and HEK293 cells". <https://eu.idtdna.com/pages/education/decoded/article/new!-easy-gene-> Dans ce paragraphe nous prenons un angle différent consistant à étudier les zones grises où la séquence informationnelle et universelle est mise à l'épreuve rendant visible la pluralité ontologique de l'ADN. Pour cela, nous [assembly-gblocks-gene-fragments](#)

b La commande informatique à l'épreuve de la biologie et de la chimie

Dans ce paragraphe nous suivons la commande d'un gène synthétique afin d'identifier comment le caractère informationnel de la séquence d'ADN et l'universalité du code génétique sont mis à l'épreuve lors de la commande⁷⁶² rendant visible la pluralité ontologique de l'ADN. Seuls les moments problématiques sont relevés en tant qu'ils laissent entrevoir l'intérieur de la boîte noire qu'est le produit gblock®.

L'ensemble des commandes de gènes synthétiques est réalisé par informatique *via* les sites internet des différentes entreprises. Pour se faire, chaque client peut tout simplement copier la succession de nucléotides (A-C-T-G-T-C etc.) sur des interfaces prévues à cet effet. Cette séquence est évaluée et subit plusieurs tests. Un premier test, réalisé de façon quasi immédiate, consiste à compter le nombre de caractère de la séquence afin de s'assurer que : a- la séquence est bien un multiple de trois (renvoyant ainsi à la dimension informationnelle de la séquence qui est vue comme une succession d'acides aminés en devenir⁷⁶³); b- la taille de la séquence est bien conforme à la taille limite du fabricant.

Le client est alors invité à « tester » sa séquence en cliquant sur un bouton. Il arrive que l'évaluation de la commande indique à l'utilisateur que la séquence est trop « complexe » malgré le fait que la taille soit comprise dans la fourchette autorisée (entre 125 et 3000 paires de bases pour le gblocks®) (exemple Figure 53) :

- This sequence contains a region of high GC content on or near the 5' end. Solution: Redesign or add bases to the end to lower the GC content.Ⓢ
- The repeated sequence GTCGCTGAAAATGCTC exists at the following locations: 13, 41, 69, 97, 125. Solution: Redesign to disrupt instances of the repeat near the terminal end(s) or add extra bases to push the repeat internally.Ⓢ
- This sequence contains a region of low GC content on or near the 3' end. Solution: Redesign or add bases to the end to raise the GC content.Ⓢ

Figure 53: Exemple de message d'erreurs à la suite de la soumission d'une séquence improvisée sur le site d'IDT DNA <https://eu.idtdna.com/pages/products/genes-and-gene-fragments/gblocks-gene-fragments>.

La séquence envoyée est automatiquement évaluée par un algorithme en charge de réaliser la traduction entre la séquence informationnelle et la structure chimique à laquelle renvoie la séquence. Autrement dit, l'algorithme calcule la faisabilité de la

⁷⁶² La commande que nous prenons est une commande gblocks® mais tous les autres fournisseurs de gènes synthétiques adoptent des démarches similaires.

⁷⁶³ Durant la transcription (ADN->ARN) l'ARN polymérase associe une succession de 3 codons à un acide aminé. La correspondance entre codons et acide aminé est ce qui désigne le code génétique.

synthèse et renvoie l'ADN à sa structure chimique. Plusieurs critères sont retenus comme la répétabilité de certains motifs ou bien un taux trop bas et (surtout) trop haut de Guanine et Cytosine (G-C). Ce taux de GC, aussi appelé coefficient de Chargaff en l'honneur du biochimiste des années 1950 qui a fortement contribué à la découverte de la structure de l'ADN⁷⁶⁴, est l'un des critères limitant pour les fabricants d'oligonucléotides. Il s'avère que les régions codantes de l'ADN sont particulièrement riches en GC et que les commandes concernent principalement les séquences codantes. Or, du taux de GC dépend la « difficulté » de la synthèse du gène. Chaque entreprise possède ses taux limites au-delà desquels la synthèse sort des protocoles standards. Ainsi, pour IDT, si le taux n'excède pas 60%, la synthèse est routinière. S'il est supérieur à 85%, la synthèse est considérée comme impossible à réaliser. Entre 60 et 85%, la synthèse reste possible mais elle sort du protocole automatisé. Le client est invité à contacter l'équipe de *designers* et la séquence est alors évaluée au cas par cas. Aussi le calcul de faisabilité de l'algorithme n'est pas absolu et il renvoie surtout à l'arbitrage économique entre une synthèse industrielle (gblock®), où les protocoles et le contrôle qualité sont standards et une synthèse artisanale (gènes), où le fragment est le résultat d'interactions. Le contenu de la séquence est alors négocié entre l'équipe de biologie synthétique d'IDT et le client. Il arrive également que, malgré un calcul de faisabilité positif, la synthèse reste impossible à réaliser pour des raisons indéterminées comme nous l'avoue le directeur de la production pour qui « *même un oligonucléotide de 25 paires de bases, parfois c'est pas possible et on ne sait pas pourquoi* »⁷⁶⁵.

Alors que les difficultés chimiques restent relativement classiques pour une entreprise spécialisée dans la synthèse d'oligonucléotides, il en est tout autre des épreuves que nous qualifions de biologiques. Les petits fragments d'oligonucléotides qui constituent l'essentiel des revenus d'IDT et la base des gènes synthétiques sont stockés dans des milieux purement chimiques, scellés dans le plastique, prêts à être expédiés non sans avoir été méticuleusement associés à un numéro permettant la traçabilité du produit. La différence essentielle pour la production de gènes

⁷⁶⁴ Chargaff est celui qui a établi que le rapport entre A/T et C/G était le même pour les êtres vivants et qu'il était égal à 1.

⁷⁶⁵ Entretien réalisé auprès du directeur de la commercialisation IDT DNA, mai 2016.

synthétiques est qu'elle implique l'intervention d'un microorganisme. Une fois les fragments d'oligonucléotides synthétisés puis assemblés, le gblock® est intégré dans un vecteur puis multiplié au sein d'une souche d'Escherichia Coli particulièrement efficace pour la réplication :

« Une fois qu'il est entré dans une cellule bactérienne, nous introduisons notre ADN double brin dans un vecteur circulaire préparé, puis nous le transformons dans une cellule. En fonction de ce que le gène code, E Coli accepte, reproduit, fait des copies du gène. Mais des tas de choses peuvent arriver réellement à cette séquence (suppression, mutation, substitution). Beaucoup de choses peuvent avoir lieu et si c'est très toxique, vous n'aurez jamais de croissance. »

Entretien avec un Responsable Gene customs, mai 2016

Le développement du département « Biologie Synthétique » a été l'occasion pour IDT DNA de créer un département « biologie » où sont manipulées et mises au travail des souches bactériennes. Néanmoins, à la différence des synthétiseurs, les bactéries sont moins prévisibles et elles peuvent, lors des étapes de réplication, altérer la qualité du gblock® qui repose sur une correspondance parfaite entre la séquence de la commande et le gène synthétique chimique. Aussi, la standardisation du gblock® est un processus de plusieurs années qui n'a été rendu possible que par la standardisation des protocoles de biologie moléculaire en interne, l'apprentissage d'un nouveau profil d'employés et la domestication des souches utilisées. Ce n'est pas le cas pour toutes les commandes et certaines constructions exigent de revenir à des pratiques plus singulières :

« Directeur commercial: Pour gblock® c'est un processus, une grande partie du travail c'est d'appuyer sur le bouton. Pour les gènes... Vous démarrez avec un protocole standard et vous bougez progressivement:

Responsable Gene customs: Il y a beaucoup de problèmes et beaucoup de travail se fait à la paillasse: Les techniques de transfert, faire votre transformation avec une souche E Coli très fragile construite pour un gène très toxique ou des choses comme ça. »

Entretien avec Responsable Gene customs, Entretien site de production de Coralville, mai 2016

La biologie est associée à l'incertitude et la contamination, ce qui explique en partie l'isolement matériel des activités de groupe de biologie synthétique qui sont tenues à l'écart des salles de production d'oligonucléotides. La méfiance envers la biologie explique également pourquoi IDT ne propose pas de très longs fragments d'ADN synthétique (plusieurs milliers de paires de bases), pourtant tant convoités par les scientifiques, et que l'entreprise laisse le soin à ses concurrents (Geneart, DNA2.0) d'occuper ce marché de niche. En effet, il semblerait théoriquement possible, grâce à la technologie gblock®, de pouvoir assembler de grands fragments d'ADN à l'aide de la méthode Gibson. Or, le micro-organisme *Escherichia Coli* est incapable de réaliser une telle tâche. Ceci impliquerait de changer de microorganisme et de réaliser les assemblages dans la levure, ce que veut absolument éviter la direction d'IDT :

« Directeur commercial: Si nous commençons à travailler avec la levure, nous devrions construire un nouveau laboratoire parce que les contaminations à la levure c'est... vraiment mauvais (rires).

Responsable Gene customs: Quand vous en avez une [contamination de levure] c'est très difficile de vous en débarrasser. Quand on a commencé à travailler sur ça [gènes synthétiques] l'un de nos concurrents, Codon Devices, a eu une contamination à levure et a dû mettre la clé sous la porte. »

Entretien avec Responsable Gene customs, Entretien site de production de Coralville, mai 2016

Cette dernière citation nous amène à introduire sur un autre type de résistance auquel la vision biobrick™ a dû se confronter à savoir les microorganismes – en particulier la levure – qui est à l'origine de la fermeture de l'entreprise fondée en 2004 par Endy, Keasling, Church et Jacobson. C'est avec ironie que nous relevons cet épisode qui montre la difficulté de maîtriser un organisme connu depuis des millénaires et que nous le mettons en parallèle avec les discours sur le confinement de constructions génétiques bien plus baroques défendues par bon nombre de biologistes de synthèse⁷⁶⁶.

⁷⁶⁶Endy et Venter ont notamment été particulièrement impliqués dans la mise en place de standards de régulation volontaires adoptés par le consortium international de synthèse de gènes auquel appartient IDT. Loin des espaces de production, la régulation se concentre uniquement sur la comparaison de séquences vis-à-vis de listes d'agents toxiques établis par les autorités publiques afin d'entraver le moins possible l'essor de la biologie synthétique et un marché prometteur (Angeli-Aguiton 2014).

Pour résumer, les épreuves chimiques et biologiques de la commande informatique nous aident à comprendre le partage effectué dans le discours des acteurs entre d'un côté une activité gblocks® et de l'autre une activité de synthèse de gènes qui ne représenterait que 20% des activités. Alors que la première activité est automatisée et standardisée suivant le modèle de la synthèse d'oligonucléotides, la deuxième activité est singulière et incertaine. La qualification des acteurs de ce qu'est un « gène », par opposition au produit gblock®, est mouvante et directement associée à ce qui échappe de la procédure de standardisation⁷⁶⁷. Nous laissons en pointillé cette réflexion pour mieux la rouvrir dans le dernier chapitre de cette thèse consacrée aux articulations entre ontologies du vivant et sur le rôle déterminant de l'industrie de gènes à cet égard.

En conclusion, alors qu'au début des années 2000, l'utopie technicienne était articulée autour de la stabilité matérielle du standard biobrick™, on assiste peu à peu à un repli informationnel des biobrick™ dont le mode d'existence est de plus en plus restreint à des pratiques discursives. Si ces dernières sont loin d'être sans effet, on est bien loin des pratiques où les modules d'ADN sont effectivement produits, échangés et assemblés dans les laboratoires académiques et jusqu'au cœur du sanctuaire des biobrick™ à savoir le concours iGEM. Plus substantiellement, notre enquête sur les sites de production d'ADN synthétique a montré en quoi l'accessibilité des gènes synthétiques pour la communauté est bien loin de l'évolution nécessaire affirmée par les pionniers de l'utopie biobrick™. L'essor de la synthèse de gènes a été fondé sur l'industrie d'oligonucléotides et la standardisation de nouveaux produits permis par l'automatisation.

C. Des biobrick™ aux circuits génétiques appliqués : "Make Synthetic Biology Great again"

A partir de 2010, le début de la stabilisation de la biologie synthétique s'accompagne de la parution de nombreux courts articles de commentaires (*reviews*) et nouveaux articles programmatiques qui déplacent les enjeux de la biologie synthétique autour

⁷⁶⁷ Cette incertitude renvoie directement au statut de concept-frontière que Rheinberger attribue au gène et que nous discuterons plus tard (Rheinberger 2000).

de deux points : la construction de circuits génétiques et les applications. D'un côté, plusieurs scientifiques cherchent à reformuler les enjeux du domaine non plus autour des biobrick™ mais autour des circuits génétiques. Parmi eux, et aux côtés de certains leaders du SynBERC que nous avons déjà rencontrés dans la partie 1 (Motif 3), on trouve les auteurs des travaux fondateurs du domaine écartés du SynBERC peu impliqués des institutions biobrick™ ou encore de jeunes scientifiques qui découvrent le domaine au début des années 2010. En 2011, Michael Elowitz, l'un des auteurs de l'article exposant la construction du repressilator de 1999 (Elowitz, 2000) et chercheur à Caltech, publie dans la revue *Science* un article dont le titre est "Synthetic biology: integrated gene circuits". Sans jamais faire référence aux biobrick™, l'auteur critique l'approche visant à assembler des modules d'ADN pour former des « circuits » sans prendre en compte le milieu dans lequel ces circuits existent :

« Un objectif majeur de la biologie synthétique est de développer une compréhension plus profonde des principes de conception biologique 'par le bas', en construisant des circuits et en étudiant leur comportement dans les cellules. Les chercheurs ont d'abord cherché à concevoir des circuits 'à partir de rien', fonctionnant le plus indépendamment possible du système cellulaire sous-jacent. Plus récemment, les chercheurs ont commencé à développer une nouvelle génération de circuits synthétiques qui s'intègrent plus étroitement aux processus cellulaires endogènes. »

Nandagopal, N., & Elowitz, M. B. (2011). Synthetic biology: integrated gene circuits. science, 333(6047), 1244-1248.

Il rejoint en partie les propositions de Ron Weiss, directeur du Centre de biologie intégrative et synthétique, qui peu de temps auparavant appelait à une « deuxième vague » pour la biologie synthétique orientée vers la construction de circuits plus « intégrés » à la biologie (Motif 3, Partie 1). Si son objectif est en premier lieu de construire des circuits génétiques pour comprendre les phénomènes biologiques, Elowitz s'associe dans une tribune à des membres du SynBERC pour appeler à « Réaliser le potentiel de la biologie synthétique »⁷⁶⁸. La tribune qui paraît dans le journal *Nature Reviews Molecular Cell Biology* est une interview croisée d'Elowitz,

⁷⁶⁸ Church, G. M., Elowitz, M. B., Smolke, C. D., Voigt, C. A., & Weiss, R. (2014). Realizing the potential of synthetic biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(4), 289.

Georges Church, Ron Weiss, Chris Voigt et Christina Smolke. Si chacun y défend sa définition de la biologie synthétique, tout le monde s'accorde pour la qualifier de discipline ingénieure, complémentaire de la biologie des systèmes, sans qu'il ne soit fait mention de standards biologiques mais plutôt de circuits génétiques⁷⁶⁹. D'un autre côté, on voit se multiplier les titres aguicheurs - et si communs dans les biotechnologies - où sont annoncées les futures applications du domaine avec une emphase particulière pour les promesses d'applications thérapeutiques : "*Synthetic biology: applications come of age*"⁷⁷⁰, "*Emerging biomedical applications of synthetic biology*"⁷⁷¹, "*Synthetic biology: moving to clinic*"⁷⁷², "*Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development*"⁷⁷³ etc. Parmi les auteurs les plus actifs de ces *reviews* se trouvent plusieurs membres du groupes-cœur cités dans le premier chapitre qui sont soit impliqués dans l'ingénierie métabolique, soit engagés dans l'approche modulaire mais non dans les bioricks.

⁷⁶⁹ Quand bien même la notion de circuit est critiquée par Georges Church qui refuse l'analogie.

⁷⁷⁰ Khalil, A. S., & Collins, J. J. (2010). Synthetic biology: applications come of age. *Nature Reviews Genetics*, 11(5), 367.

⁷⁷¹ Weber, W., & Fussenegger, M. (2012). Emerging biomedical applications of synthetic biology. *Nature Reviews Genetics*, 13(1), 21.

⁷⁷² Ruder, W. C., Lu, T., & Collins, J. J. (2011). Synthetic biology moving into the clinic. *Science*, 333(6047), 1248-1252.

⁷⁷³ Paddon, C. J., & Keasling, J. D. (2014). Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development. *Nature Reviews Microbiology*, 12(5), 355.

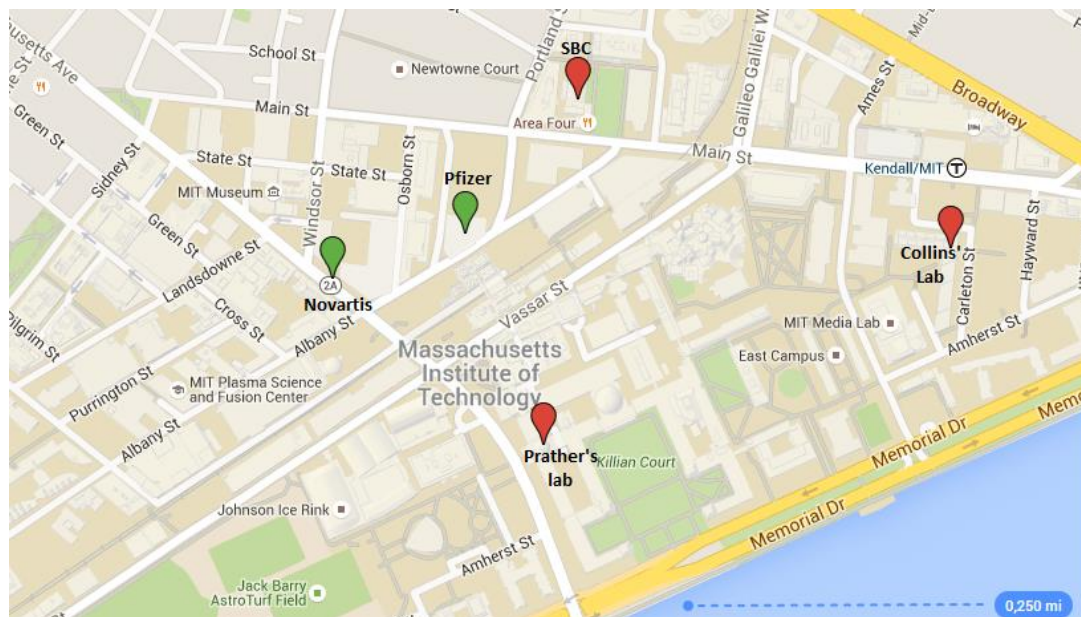


Figure 54: Schéma du MIT réalisé et annoté manuellement par nos soins.

La région de Boston est l'espace clé états-unien dans lequel ce travail de redéfinition de la biologie synthétique opère en tension entre la mise à distance des biobrick™ et la conservation d'une approche modulaire du vivant inspirée de l'électronique et de l'informatique. La suite de cette section explore ces mécanismes de démarcation à partir de trois perspectives : Jim Collins et l'approche modulaire, Pfizer pour l'industrie pharmaceutique et la DARPA à travers le programme *Living Foundries*.

1) De la standardisation à la caractérisation : Jim Collins et la réécriture de l'histoire de la biologie synthétique

Entre 2014 et 2015, James Collins, alors professeur de bioingénierie à l'université de Boston, rejoint le *Synthetic Biology Center* (SBC) dirigé par Weiss et Voigt. Ancien directeur de thèse de Tim Lu, le troisième membre clé du *Synthetic Biology Center*, Collins est surtout l'un des constructeurs du *toggle switch*⁷⁷⁴ (Gardner, 2000, NATURE), l'une des deux réalisations présentées comme fondatrices de la biologie synthétique. Son arrivée sur le campus du MIT renforce un peu plus la centralité de

⁷⁷⁴ Pour mémoire, le *toggle switch* est une construction génétique composée de circuit de gènes assemblés selon une logique d'interrupteur. Chaque promoteur est inhibé par le répresseur transcrit par le promoteur opposé. En présence de l'inducteur 1, le répresseur 1 est être plus actif et réduire la transcription du gène répresseur 2 via une activité sur le promoteur 1. Et vice versa en présence de l'inducteur 2. En résumé, le circuit agit comme un interrupteur faisant « s'allumer » le milieu en présence d'inducteur 1 (le gène répresseur 1 est plus exprimé, ce qui entraîne une expression du gène rapporteur par la même occasion) et le laissant inactif dans le cas contraire.

l'université pour le domaine. Collins ne s'installe cependant pas dans les locaux que nous avons décrit précédemment et où travaillent les équipes de Lu, Weiss et Voigt, mais à quelques centaines de mètres, au sein de l'Institut pour les sciences et l'ingénierie médicale. L'appel des sirènes du MIT auquel cède Collins, pour « *des raisons de carrière* » comme il nous le confie dans un entretien⁷⁷⁵, s'accompagne de la production d'un discours de démarcation pour la biologie synthétique. Celui-ci repose sur une double stratégie de mobilisation du temps long et de distinction conceptuelle entre la standardisation et la caractérisation.

a La « brève histoire de la biologie synthétique » de Jim Collins

En 2014, Collins publie dans *Nature* une « brève histoire de la biologie synthétique », une *review* dans laquelle l'auteur propose d'établir une chronologie de la biologie synthétique lui permettant deux choses (Figure 55).

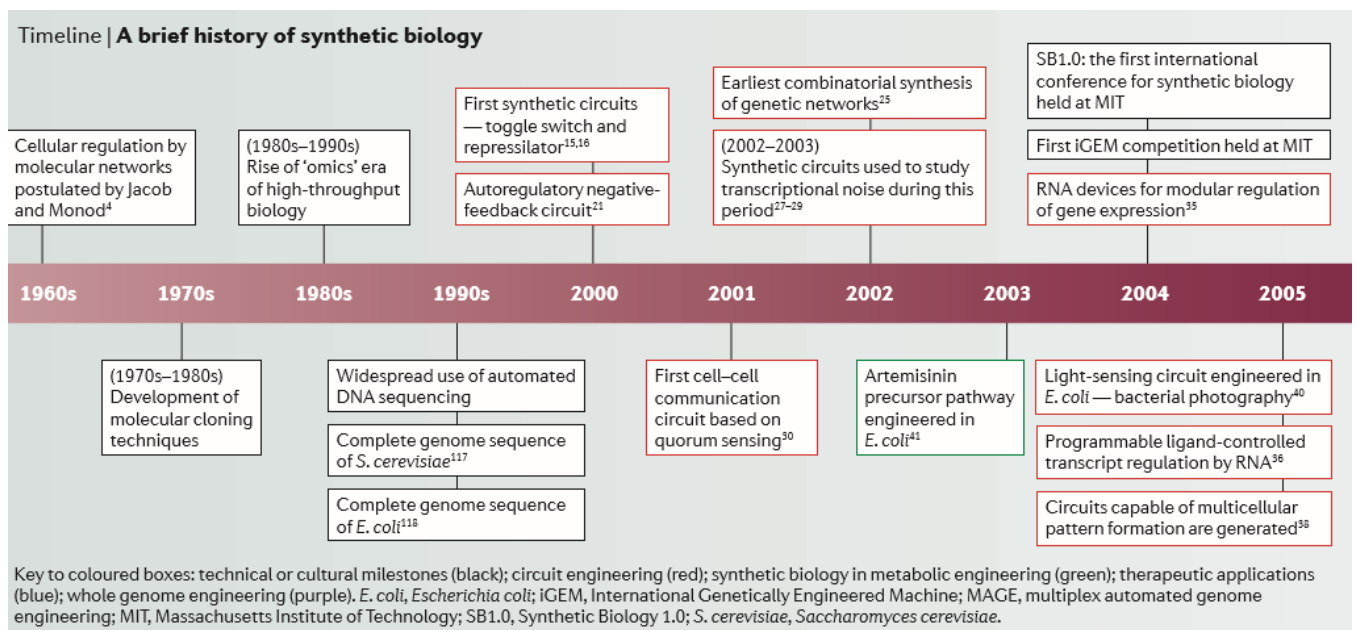


Figure 55 : Frise chronologique de « la brève histoire ed la biologie synthétique » paru en 2014. La légende indique que les cadres en noirs désignent les « jalons techniques ou culturels », en rouge les « circuits génétiques », en vert « la biologie synthétique dans l'ingénierie métabolique », en bleu « les applications médicales », en violet « l'ingénierie à l'échelle de tout le génome » Cameron, D. E., Bashor, C. J., & Collins, J. J. (2014). A brief history of synthetic biology. *Nature Reviews Microbiology*, 12(5), 381.

⁷⁷⁵ Entretiens réalisés le 17 février 2016.

La convocation de cette frise inscrit la biologie synthétique dans l'histoire glorieuse de la biologie moléculaire et des travaux sur la régulation génétique de Jacob et Monod qui, en 1963, écrivent dans un chapitre que :

« Cette étude a révélé l'existence d'éléments de régulation de base, qui, comme les éléments de base de l'ingénierie électronique, peuvent être organisés en une variété de circuits remplissant une variété de fins. »

Jacob, F., & Monod, J. (1963). Elements of regulatory circuits in bacteria. In Biological Organization at the Cellular and Supercellular Level (pp. 1-24).

La connexion avec les travaux des pasteurien est effectuée à travers la notion de circuit⁷⁷⁶ que Collins entend bien mettre au premier plan de la biologie synthétique au détriment de celle de biobrick™ et de l'établissement d'un standard universel. Terme utilisé plus de 120 fois en moins de 10 pages, contre une fois seulement pour les biobrick™, le circuit est l'objet principal de l'article de Collins. Ce dernier réécrit une histoire et un futur à la biologie synthétique autour de l'ambition de la *construction* de circuits génétiques et non la standardisation d'un composant primaire. Alors que la « biobrick™ » est une invention récente et trop simpliste pour être considérée comme crédible, le circuit prolonge ses racines jusqu'au cœur de la biologie moderne.

Cette inscription dans le temps long de la biologie synthétique par le circuit permet à Collins de positionner ses travaux comme une étape charnière dans la biologie. En fondant la biologie synthétique sur la circuiterie biologique, Collins érige ses travaux sur le *toggle switch* comme acte de naissance du domaine, et s'auto-définit comme l'une des personnes les plus légitimes pour établir les frontières du domaine⁷⁷⁷⁷⁸. Aussi, à sa chronologie qui distingue des phases à la biologie synthétique, suit une section thématique qui identifie les différentes orientations du domaine tout en les

⁷⁷⁶ *“Insights from their study of the lac operon in E. coli led them to posit the existence of regulatory circuits that underpin the response of a cell to its environment”.* Collins à propos de Jacob et Monod. Cameron, D. E., Bashor, C. J., & Collins, J. J. (2014). A brief history of synthetic biology. *Nature Reviews Microbiology*, 12(5), 381.

⁷⁷⁷ *“Synthetic biology was born with the broad goal of engineering or ‘wiring’ biological circuitry — be it genetic, protein, viral, pathway or genomic — for manifesting logical forms of cellular control.”* Ibid.

⁷⁷⁸ *“The successful design and construction of the first synthetic gene networks — the genetic toggle switch⁸ and the repressilator⁹ (BOX 1) — showed that engineering-based methodology could indeed be used to build sophisticated, computing-like behaviour into biological systems.”* Ibid.

incarnant. Mentionnant les travaux de Jay Keasling concernant l'artémisinine, Collins invite les « ingénieurs des circuits » à s'inspirer de l'ingénierie métabolique dans leurs usages de la modélisation et de l'exploitation des données du génome afin de mieux intégrer les circuits de gènes synthétiques⁷⁷⁹. Un peu plus loin, ce sont les travaux de Craig Venter qui sont associés à la biologie synthétique justifié par le fait que l'ingénierie du génome est avant tout une histoire d'assemblage à haut-débit de longs fragments d'ADN⁷⁸⁰. Enfin, si l'article mentionne les travaux de plusieurs membres de l'approche biobrick™, il insiste sur ceux de Chris Voigt et Ron Weiss ainsi que sur d'autres chercheurs peu impliqués dans l'approche biobrick™ comme Jeff Hasty⁷⁸¹ ou bien Mo Khalil, un ancien post-doctorant particulièrement actif recruté à Boston University.

b De la standardisation à la caractérisation

Collins s'appuie également sur une clarification conceptuelle visant à distinguer la standardisation de la caractérisation pour délimiter les frontières de la biologie synthétique. Cette clarification n'est pas purement épistémique puisqu'elle sert également la mise à distance de l'approche biobrick™ :

« SynBERC a été un mécanisme de financement très utile permettant à une petite fraction de la communauté de se rassembler. SynBERC s'est vu comme le centre de cette communauté, et je leur ai dit, année, après année, après année que c'était une mauvaise hypothèse. Le domaine est bien plus large et ils ne sont qu'un sous-groupe. [...] C'est devenu un problème maintenant, l'argent manque et ils sont en train de chercher comment devenir pérenne et je ne pense pas qu'ils fassent un très bon travail. Je les ai encouragés à être plus impliqués avec la société de la biologie synthétique, à être ouvert à tout le monde.

⁷⁷⁹ "Applications. Metabolic engineering also advanced rapidly during this period, as systems and synthetic biology advances became incorporated into established practices. Taking advantage of the dramatic increase in genome sequence data and the reduction in DNA synthesis costs, groups developed synthetic pathway prediction models to identify favourable metabolic routes based not only on the metabolic system of the host but also on all known and predicted enzymatic functions. Circuit engineers could then forward-engineer the modelled pathway using heterologous enzymes identified by genome mining to fill gaps in the host metabolic system." Ibid.

⁷⁸⁰ "Whole-genome engineering. During this period, several important steps were taken towards the goal of the comprehensive control of cellular function, as envisioned at the SB1.0 conference. Venter and colleagues used breakthrough DNA-assembly techniques to create a viable bacterial cell that was controlled by a chemically synthesized genome." Ibid.

⁷⁸¹ Jeff Hasty est néanmoins member du groupe-cœur de la biologie synthétique identifié dans le chapitre 1.

Il y' a aussi un aspect culturel à la SynBio, les personnes qui agrippent les médias pour créer des choses comme les biobrick™... Je n'ai jamais été pour la standardisation, les parts standardisées. Je ne pense pas que cela soit un concept qui corresponde à la biologie. Ce n'est d'ailleurs pas un concept central en ingénierie ! Il n'y a pas de cours sur la standardisation. C'est un concept pour un secteur industriel mature. Je crois bien plus à des parts bien caractérisées. [...] C'est une distinction fine mais très importante car l'idée selon laquelle il est possible d'assembler des parts standardisées qui pourraient fonctionner dans n'importe quelles conditions est absurde ! »

Entretien avec Jim Collins, février 2016

La citation ci-dessus condense et éclaire le travail de démarcation de Collins de façon lumineuse. Le passage de la standardisation à la caractérisation n'entraîne pas un refus de l'approche modulaire, ni même de la standardisation, mais elle déplace le barycentre de la biologie synthétique autour de nouveaux enjeux, pratiques, scientifiques et organisations académiques. Il ne s'agit pas de standardiser les bio-objets mais les *protocoles* de fabrication de ces bio-objets⁷⁸². La construction de circuits génétiques n'a pas besoin d'un standard biologique universel mais de *parts* dont on connaît le comportement relativement aux autres *parts* avec lesquelles elles sont associées, aux conditions physico-chimiques ou encore à l'organisme hôte. S'il importe de construire de grands répertoires de *parts* dont on connaît les comportements en fonction des milieux expérimentaux, ces dernières n'ont rien d'une boîte à outils universelle comme le défend Endy. La standardisation d'une biobrick™ va de pair avec l'idée qu'un assemblage limité et précis est possible car le comportement de ces *parts* est non seulement prédictible mais invariant. Partant de l'altérité radicale de la biologie, Collins milite davantage pour une approche combinatoire où, à partir des répertoires de *parts* caractérisées, un grand nombre de circuits différents sont construits puis testés⁷⁸³.

Sans renier l'apport des institutions mises en place par Endy autour de la standardisation des biobrick™, Collins leur attribue une place de second plan. Certes, le SynBERC a été un moment important de la structuration de la communauté mais il

⁷⁸² « *In biology you have standardized protocols.* » Entretien réalisé auprès de Jim Collins, février 2016

⁷⁸³ “*As groups looked to control or circumvent this biological variability, one general approach has been to generate large parts libraries and carry out detailed measurements to quantify part behaviour. Complex circuits could be combinatorially assembled from selected sets of parts and then screened in parallel.*” Déjà évoquées dans la partie 1, les pratiques de “screening” mentionnées par Collins sont réaffirmées.

n'est pas le cœur du domaine. Oui, la conférence SB1.0 initiant le cycle de conférences internationales organisées par la *BioBricks Foundation* est une étape clé, qui est cependant peu à peu remplacée par les conférences SEED (*Synthetic Biology: Engineering, Evolution & Design*) dont la première édition de 2014 rassemble huit scientifiques dont Voigt et Collins⁷⁸⁴. Evidemment, le concours iGEM- au cœur du projet de standardisation de Endy en tant que ce sont les étudiants qui contribuent à la création de *parts* standards- a entraîné une visibilité sans pareille pour la biologie synthétique mais il faut distinguer la dimension pédagogique du concours de la stabilisation académique du domaine⁷⁸⁵.

Enfin, le glissement entre standardisation et caractérisation entraîne un renversement de la valeur centrale de la communauté qu'est l'ouverture⁷⁸⁶. D'un côté, loin de renvoyer Endy au caractère difficile voire irréalisable de l'essor d'une biologie open source, Collins affirme au contraire que l'approche biobrick™ enferme le domaine, qu'elle exclut des laboratoires et des approches qui s'éloigneraient de l'élaboration d'un standard biologique. Alors que la caractérisation des *parts* laisserait ouverte la coexistence entre systèmes expérimentaux distincts, la standardisation imposerait un modèle unique à tous. De l'autre côté, Collins ironise sur la nouveauté du caractère ouvert des travaux de l'approche biobrick™ qui n'est selon lui rien d'autre qu'une façon de renommer des pratiques scientifiques existantes :

« La culture académique est «je publie, je dois mettre à la disposition des autres universitaires», ce qui n'est pas spécifique à la biologie synthétique. Donc, la notion, liée à l'open source et à l'informatique, est essentiellement une façon dont certains de mes collègues attirent l'attention des média parce qu'ils ne passent pas leur temps dans le laboratoire. Ecouter ce qu'ils disent: «tout devrait être open source, nous ne devrions pas empêcher les gens de faire des brevets, etc. et les mêmes personnes brevettent! Vous démarrez une entreprise, vous breveter. Il n'y a rien de mal à breveter. Le brevet est là pour protéger une entreprise [...] Alors concentrons-nous sur la science et non sur ces ... foutaises! »

⁷⁸⁴ <http://synbioconference.org/2014>

⁷⁸⁵ "In the mid-2000s, synthetic biology began to receive widespread recognition in both the scientific and popular press, and the rapid expansion of iGEM played an important part in garnering interest in the field within universities and from the general public". Cameron, D. E., Bashor, C. J., & Collins, J. J. (2014). A brief history of synthetic biology. *Nature Reviews Microbiology*, 12(5), 381.

⁷⁸⁶ Nous l'avons vu, l'utopie biobrick™ repose sur une mise en circulation d'un standard biologique de façon ouverte.

Entretien avec Jim Collins, février 2016

2) L'industrie pharmaceutique au cœur du travail de démarcation : le cas de Synlogic

En 2014, Pfizer s'engage auprès du département de bioingénierie du MIT pour un montant de 40 millions de dollars. L'accord lie plus particulièrement le centre de biologie synthétique autour de trois projets dont le projet CHO2.0 (Motif 3, Partie 1). A partir du cas de l'engagement de *Pfizer* dans la biologie synthétique, ce paragraphe décrit comment l'industrie pharmaceutique participe à l'établissement des frontières de la biologie synthétique, en particulier la stabilisation des circuits, au détriment des *biobrick™*. Au travail de démarcation épistémique et académique présentée plus haut, il faut associer un autre type de démarcation orientée vers la ré-articulation entre innovation et production. Nous nous concentrerons sur l'importance de l'industrie pharmaceutique dans la crédibilisation des start-ups de biologie synthétique et nous renvoyons le lecteur à la première partie pour revenir sur la nature du partenariat entre le *Synthetic Biology Center* et *Pfizer*.



Figure 56: Photo de l'entrée de la société Synlogic où sont exposés quatre casques de soldats impériaux ("stormtroopers"), les fameux clones de l'univers fantastique *Star Wars*. Source : Personnelle.

Pour beaucoup, la région de Boston est le centre mondial des biotechnologies médicales. Plusieurs géants de la pharmacie se battent pour que leurs laboratoires R&D côtoient l'élite académique qui sillonne les rues de Cambridge et étirent sa journée de travail dans les nombreuses conférences scientifiques mondaines *quasi*

quotidiennes. Au-delà de représentants de la pharmacie, les scientifiques, entrepreneurs pour certains, croisent certes des collègues mais aussi les représentants de fonds d'investissement en capital-risque ou bien les représentants des universités ou des organisations publiques de la recherche (agences fédérales notamment). C'est dans ces espaces de sociabilité entre science, industrie et finance que Nevin Summers, directeur exécutif du *Synthetic Biology Center*, fait la rencontre de Jose-Carlos Gutierrez-Ramos, alors directeur de la division de *Pfizer Biotherapeutics*, et initie la collaboration entre le MIT et le géant de la pharmacie (Motif 3, Partie 1). Alors que se déroulent les premières réunions de présentation de la biologie synthétique par les équipes du SBC, Gutierrez-Ramos est particulièrement intéressé par les circuits génétiques des trois dirigeants du centre. Le cadre industriel est parfaitement au fait de l'actualité brûlante du secteur, en particulier concernant les travaux sur la résistance aux antibiotiques et le microbiome, qui désigne la communauté écologique des micro-organismes présents dans le corps humain. Entre 2008 et 2014, on estime que plus de 500 millions de dollars ont été investis dans la recherche et les start-ups spécialisées dans le microbiome⁷⁸⁷, en particulier dans l'étude des interactions entre le génome des bactéries et le génome humain. Plusieurs entreprises se sont alors établies autour de la promesse que la connaissance de certaines pathologies devait être pensée à l'échelle du génome humain en interactions avec les génomes des bactéries du microbiome. Si, parmi les trois projets initiaux du partenariat entre *Pfizer* et le SBC, l'un d'eux concernait la modification du microbiome par biologie synthétique, celui-ci est mis de côté par l'industriel qui est déjà engagé auprès de l'université de San Francisco *via* un proche de Chris Voigt (Michal Fishback)⁷⁸⁸ et a investi plusieurs millions dans une start-up de la baie de San Francisco, Second Genome. Quelques mois plus tard, le directeur du département immunoregulation de *Pfizer*, Karim Dabbagh, quitte son poste pour devenir le directeur scientifique de la jeune compagnie⁷⁸⁹.

⁷⁸⁷ Reardon, S. (2014). Microbiome therapy gains market traction. *Nature*, 509(7500), 269-70.

⁷⁸⁸ « Ils n'étaient pas trop intéressés par le microbiome parce que *Pfizer* poursuivait en parallèle un gros effort du côté de l'université de San Francisco. » Entretien réalisé auprès de Nevin Summers, mars 2016.

⁷⁸⁹ Second Genome www.secondgenome.com/news/second-genome-appoints-karim-dabbagh-phd-chief-scientific-officer/

Peu de temps après, Gutierrez-Ramos emprunte la voie de son ancien collègue pour s'associer avec Tim Lu et Jim Collins et fonder l'entreprise Synlogic. Basée à quelques centaines de mètres du SBC, *Synlogic* souhaite mettre au point des bactéries modifiées génétiquement pour en faire des « médicaments vivants » (*living therapeutics*). Le principe est le même que pour les bactéries tueuses de cancer développées par Ron Weiss. Il s'agit d'insérer dans des bactéries déjà présentes dans l'organisme, des circuits génétiques supposés s'activer en fonction de certains (combinaison de) signaux moléculaires. Deux maladies spécifiques sont alors ciblées, les troubles du cycle de l'urée (UCD) et la phénylcétonurie (PKU), qui concernent toutes deux des dysfonctionnements du métabolisme. L'idée centrale est de « reprogrammer » des bactéries afin qu'elles puissent détecter certains signaux moléculaires présents dans le corps humain, entraînant l'activation des circuits génétiques et le rétablissement de la concentration de certains métabolites ou protéines. Le vocabulaire que nous employons est repris des acteurs afin de montrer le caractère déterminant de l'héritage cybernétique qui guide la mise au point de nouvelles thérapies : circuits, signaux, réponses.

La conversion de Gutierrez-Ramos à la biologie synthétique fait les choux gras de la presse spécialisée assurant la promotion des fondateurs. Le trio composé d'un ancien industriel, d'un professeur chevronné et d'une jeune étoile montante des biotechs⁷⁹⁰ est particulièrement crédible aux yeux des investisseurs et de l'industrie pharmaceutique. En janvier 2016, fort de son expérience chez *Pfizer*, Gutierrez-Ramos est invité à présenter la jeune start-up devant l'auditoire de la prestigieuse *J.P. Morgan Healthcare Conference*⁷⁹¹, l'un des grands rendez-vous annuels de l'industrie pharmaceutique. Moins d'un mois plus tard, Synlogic annonce la levée en bourse de 40 millions de dollars⁷⁹² sur les marchés ainsi qu'un partenariat avec *Abbvie*,

⁷⁹⁰ 'Ex-Pfizer Exec Gutierrez-Ramos to Lead Synlogic's 'Smart Bug' Plan', 21 mai 2015, <https://www.xconomy.com/boston/2015/05/21/ex-pfizer-exec-gutierrez-ramos-to-lead-synlogics-smart-bug-plan/>

<https://www.bostonglobe.com/business/2016/06/05/top-executives-playing-musical-chairs-greater-boston-biopharma-business/ea9m9qtK3guQUlnz3Ynpwl/story.html>

⁷⁹¹ Annonce sur le site de Synlogic, 5 janvier 2016, <https://investor.synlogictx.com/news-releases/news-release-details/synlogic-present-34th-annual-jp-morgan-healthcare-conference>

⁷⁹² Annonce sur le site de Synlogic, 17 février 2016 <https://www.synlogictx.com/news/press-releases/synlogic-secures-40-million-series-b-financing/>

l'entreprise pharmaceutique américaine produisant le produit Humira, souvent prescrit contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (anti-TNF α). En 2015, la propriété intellectuelle attachée à ce médicament dont les recettes de ventes sont les plus élevées au monde (plus de 14 milliards de dollars annuels) arrive à son terme. Cette situation bien connue dans le monde des pharmas est résumée sous l'expression imagée de "*patent cliff*" qui désigne l'une des épreuves majeures de l'innovation thérapeutique contemporaine à savoir l'expiration des droits de propriété sur des succès commerciaux. La stratégie de protection intellectuelle d'un tel succès commercial est labyrinthique et nous ne pouvons ici nous perdre dans les ramifications des très nombreux brevets déposés par Abbvie pour assurer les ventes d'un médicament qui est à lui seul responsable des deux tiers des recettes de l'industriel. Indiquons simplement que sur les 70 brevets appartenant à 23 familles⁷⁹³ de brevets différentes dont Abbvie est propriétaire, 24 liés aux méthodes de production expireront d'ici 2027 et 14 associés à la composition du produit tomberont dans le domaine public avant 2022⁷⁹⁴. Compte-tenu du caractère hautement stratégique du produit Humira et de l'urgence de l'expiration de la propriété intellectuelle, diverses stratégies de renouvellement sont envisagées par *Abbevie*.

Le partenariat de plusieurs années entre *Synlogic* et *Abbevie* est annoncé le lendemain⁷⁹⁵ de l'expiration de l'un des brevets séminaux d'Humira concernant la découverte de l'anticorps⁷⁹⁶. Si d'autres produits visant à remplacer le produit sont en phase de test, *Synlogic* s'empresse de se présenter comme une solution crédible et nouvelle pour remplacer Humira. D'un côté, *Synlogic* se présente comme le porteur d'un nouveau modèle économique reposant sur les savoirs d'un nouveau domaine : la biologie synthétique :

⁷⁹³ Selon le site internet de l'office européen des brevets (EPO), une famille de brevet se définit de la sorte : « Lorsqu'il existe plusieurs demandes ou publications pour une seule invention (dans d'autres pays) revendiquant la ou les mêmes priorités, on parle d'une « famille de brevets ». Tous ces « membres de la famille » ont en commun des numéros de priorité avec des dates de priorité correspondantes ; en d'autres termes, ils sont reliés entre eux par une ou plusieurs demandes dont la priorité est revendiquée. » https://worldwide.espacenet.com/help?locale=fr_EP&method=handleHelpTopic&topic=patentfamily

⁷⁹⁴ Storz, U. (2017). Of patents and patent disputes: The TNF α patent files. Part 1: Humira. Human antibodies, 25(1-2), 1-16.

⁷⁹⁵<http://www.bio-itworld.com/2016/2/10/abbvie-invests-synthetic-microbes-treatment-intestinal-disorders.html>

⁷⁹⁶ "Human anti-TNF α antibody defined by affinity or sequence TNF α ", US6090382. L'expiration initialement prévue le 9 février 2016 est finalement repoussée jusqu'à la fin de l'année 2016.

« Dans ce cas, tout est nouveau. On parle de biologie synthétique qui est un nouveau domaine, de bactéries synthétiques qui sont le produit, donc pas du savoir⁷⁹⁷, des conditions de fabrication qui n'étaient pas celles de Pfizer et enfin du cadre réglementaire qui n'existe pas. »

Entretien avec Gutierrez-Ramos, avril 2016

D'un autre côté, la nouveauté de *Synlogic* n'est pas subversive en tant qu'elle vise à substituer des marchés existants et que les dirigeants de la start-up s'efforcent de rendre cette dernière commensurable avec l'ordre existant de l'industrie biotechnologique. Innover pour remplacer, tel est le travail de démarcation des dirigeants de *Synlogic* qui s'appuient pour cela sur l'*interaction* entre les circuits génétiques et la bactérie.

Synlogic ne propose pas une nouvelle molécule active mais une bactérie « ingénierisée » c'est-à-dire ayant intégré des circuits génétiques construits par biologie synthétique. Le terme consacré est celui de « probiotique synthétique » en référence aux compléments alimentaires. L'action thérapeutique annoncée est celle d'une réponse anticipée, adaptée et continue aux crises imprévisibles de maladies chroniques intestinales *via* l'ingestion quotidienne de bactéries ingénierisées⁷⁹⁸. Cette action ne reposerait pas sur les propriétés chimiques de molécules « entrées » (anticorps, protéines, petites molécules etc.) mais sur la réponse informationnelle de bactéries possédant des circuits génétiques construits de façon à intégrer des signaux cellulaires. Les dirigeants de *Synlogic* ne cessent de répéter que les bactéries modifiées qu'ils cherchent à développer sont équivalentes en substances⁷⁹⁹ et qu'aucune entité étrangère n'est ingérée par le patient : les bactéries sont déjà présentes dans l'organisme, quant aux circuits, ils seraient composés uniquement d'ADN humain. Tout connaisseur du milieu des biotechnologies a raison de contester

⁷⁹⁷ Nous soulignons.

⁷⁹⁸ "It's not that the patient is always inflamed, but they have flares. Our vision, and AbbVie's vision, is that the bacteria that you take every day sense when the flare is coming, and then trigger the genetic output." Gutierrez-Ramos répondant à une interview du journal en ligne Bio-It World le 10 février 2016,

<http://www.bio-itworld.com/2016/2/10/abbvie-invests-synthetic-microbes-treatment-intestinal-disorders.html>

⁷⁹⁹ La notion d'équivalence en substance est une notion clé pour la réglementation des biotechnologies. Aux Etats-Unis, la notion d'équivalence en substance a été instaurée en 1992 et conduit à l'absence d'études toxicologiques spécifiques pour les OGM aux Etats-Unis. Pour une histoire du concept voir (Levidow *et al*, 2007).

la nouveauté de Synlogic et est en droit d'y opposer l'existence des thérapies géniques dans lesquelles l'ADN est utilisé directement comme un produit pharmaceutique. Cette proximité est d'ailleurs reconnue par Gutierrez-Ramos qui confie que « *nous n'utilisons pas ce mot mais le fait est que c'est de la thérapie génique non-somatique*⁸⁰⁰. » Alors que les cellules somatiques sont définies comme étant les cellules non-reproductrices, l'emploi du terme "*nonsomatic*" ne renvoie pas à la modification de cellules reproductrices mais à l'utilisation de bactéries qui offre une distance avec le corps humain et, peut-être davantage, avec les scandales des essais cliniques en thérapies géniques du début des années 2000.

Les circuits génétiques font également « descendre » les microorganismes dans le modèle économique. A la différence des logiques de production où un microorganisme modifié produit un composé thérapeutique qui est la marchandise vendue par l'entreprise pharmaceutique – le microorganisme de Synlogic *est* la marchandise⁸⁰¹ :

« Vous ne voulez pas de bactéries dans les processus en aval, vous les voulez en amont. Si vous produisez un facteur A par une bactérie mais dès que ce facteur est produit vous ne voulez plus de bactérie dans la suite des procédés. Dans notre cas, la bactérie est le produit. »

Entretien avec Gutierrez-Ramos, avril 2016

Ce déplacement du micro-organisme dans la chaîne de valeur est également celui de Synlogic qui cherche à se positionner au plus près du marché en court-circuitant le travail long et coûteux de purification de molécules chimiques inertes. Synlogic entend ainsi se distinguer de la plupart des start-ups produisant « uniquement » du savoir pour les industries pharmaceutiques. La référence de Gutierrez-Ramos que nous ne pouvons déployer totalement est celle du modèle de « l'économie de la connaissance » qui est considéré comme le modèle dominant des biotechnologies à ADN depuis les années 80. L'une des raisons avancées à l'essor des biotechnologies et du chercheur-entrepreneur est en effet la confiance, en interne, de l'industrie pharmaceutique envers un possible renouvellement des pratiques des chercheurs

⁸⁰⁰ <http://www.bio-itworld.com/2016/2/10/abbvie-invests-synthetic-microbes-treatment-intestinal-disorders.html>, le 10 février 2016,

⁸⁰¹ Pour une enquête sur le processus de marchandisation dans la pharmacie voir la thèse de Quenti Ravelli (2012)

industriels (le *screening* issu des savoirs chimiques et l'utilisation de modèles animaux) par la connaissance des macromolécules⁸⁰². Ainsi, Gutierrez-Ramos indique une voie différente puisqu'il s'agit de développer directement le produit en devenir. Bien d'autres problèmes sont posés par ces nouvelles promesses mais nous voulons insister ici sur la manière dont ces nouvelles promesses contribuent à singulariser la biologie synthétique et à intéresser l'industrie pharmaceutique.

Enfin, les circuits seraient conçus pour intégrer des mécanismes moléculaires d'autodestruction rendant réversible le traitement à tout moment. Ces mécanismes appelés "*kill-switch*"⁸⁰³ " sont directement hérités des solutions techniques avancées par Endy et l'approche *biobrick*TM en réponse aux premières craintes et critiques quant à la dissémination des constructions génétiques. Là encore, face à l'anticipation de la réglementation de nouveaux traitements thérapeutiques, les dirigeants de *Synlogic* n'en restent pas à proposer une solution purement technique. Après plusieurs décennies dans le monde de la pharmacie et des biotechnologies médicales, Collins et Gutierrez-Ramos gardent en mémoire le scandale des premiers essais de thérapie génique du début des années 2000. S'ils soutiennent la pertinence de développer des systèmes de "*kill-switch* ", Collins y travaille même de façon active depuis son laboratoire⁸⁰⁴, ils s'associent à la faculté de droit et de pharmacie de l'université du Maryland qui, avec *Synlogic*, est chargée de rédiger un « livre blanc » dont le but est de formuler des propositions auprès des régulateurs⁸⁰⁵. Face au vide réglementaire concernant l'utilisation de bactéries modifiées génétiquement comme traitements

⁸⁰² « La crédibilité de la promesse biotechnologique a ainsi bénéficié d'une conviction interne à la pharmacie selon laquelle la connaissance des macromolécules biologiques, de l'ADN et des protéines était la voie de renouvellement du *screening* car elle permettrait l'identification de nouvelles cibles. » (Gaudillière 2015).

⁸⁰³ Comme le note la sociologue Claire Marris, la solution du confinement biologique est même avancée comme une possibilité par la commission présidentielle sur les questions de bioéthique de 2010 où l'on peut lire, p68, que "*Synthetic organisms can be engineered to be contained physically or temporally. Additional data are needed to assess how well biologically engineered safeguards, such as "kill switches" that activate after a defined number of generations, will work*" (Marris et Jefferson 2013)

⁸⁰⁴ Chan, C. T., Lee, J. W., Cameron, D. E., Bashor, C. J., & Collins, J. J. (2016). 'Deadman'and'Passcode'microbial kill switches for bacterial containment. *Nature chemical biology*, 12(2), 82.

⁸⁰⁵ "Also, one group is interesting for us coming from the University of Maryland school of pharmacy and school of law. They have a center for regulatory medicine. So we are working with these people saying 'help us' because we have sort term strategy. Probiotics are human because it is located in the gut, taking by millions of people. Then we put genes in to engineer a pathway, to restore a function which is broken. But all the genes are inside you. We believe it is a good framework to discuss." Entretien réalisé auprès de Gutierrez-Ramos, avril 2016

thérapeutiques, la proximité des agences de régulation est recherchée, en particulier celle de la FDA :

« Si la partie scientifique est facile, l'une des questions clés est le cadre réglementaire. Les probiotiques ne sont pas bien réglementés et ce sont des probiotiques. Certaines personnes aimeraient ça, d'autres le détesteraient. Notre avenir dépend donc non seulement de la science, mais aussi du cadre réglementaire. Nous faisons partie du cadre consolidé à Washington qui incluent la FDA, l'EPA pour la biologie synthétique.⁸⁰⁶ »

Entretien avec Gutierrez-Ramos, avril 2016

Ce paragraphe montre en quoi le travail de démarcation de la biologie synthétique n'est pas un processus purement internaliste et que l'industrie pharmaceutique occupe ici un rôle fondamental (Tableau 11). Cette dernière contribue à déplacer les objets de la biologie synthétique qui passent d'une focale sur la mise au point d'un standard biologique open source permettant la construction de circuits orthogonaux à la construction de circuits modulaires en interactions. Plus précisément, nous avons voulu insister que si le travail de démarcation de la biologie synthétique s'appuie sur l'articulation entre science stabilisée et domaine scientifique émergent (Chapitre 1), il s'accompagne conjointement d'une articulation entre innovation et production. Enfin, la capacité des circuits à interagir avec les cellules de façon spécifique renvoie aux capacités des biologistes de synthèse à pouvoir s'associer avec l'industrie pharmaceutique de façon spécifique.

⁸⁰⁶Malgré nos efforts, aucune trace des rapports ou de la composition de ce groupe n'a pas été retrouvée

Tableau 11: Tableau récapitulatif de l'implication de l'industrie pharmaceutique dans le processus de démarcation

Cellule hôte	Modularité	Interactions avec le corps humain	Type de collaboration avec l'industrie	Figures scientifiques	Innovation/ Production	FDA
CHO (Partie 1)	Faible (cellule hamster, spécialisée dans la production)	Indirect	Financement projet/Salariat	Membre d'une équipe/	Prolonger un marché par l'innovation de procédé	Déjà approuvé par la FDA.
Circuits anti-cancer (Partie 1)	Moyenne	Virus	Financement projet	Post-doc (biologiste de synthèse/biologiste)	Création d'un nouveau produit	Nouvelle réglementation (octobre 2015, oncolytic virus ⁸⁰⁷)
Bactérie (Probiotiques synthétiques)	Forte (bactérie, beaucoup d'outils disponibles)	Microbiome (bactéries intestinales)	Création de start-up	Alliance professeur établi, cadre de la pharmacie, jeune scientifique	Prolonger un marché par l'innovation de produit	Non approuvé, absence de cadre réglementaire.

⁸⁰⁷Pol, J., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2016). First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy.

3) Des produits pour les agences fédérales

Achevons notre travail d'identification des mécanismes de démarcation de la biologie synthétique en nous concentrant sur les agences fédérales. Le chapitre 1 a bien montré que la stabilisation de la biologie synthétique s'accompagnait de l'inscription du domaine dans les axes stratégiques clés des agences fédérales qui réservent plusieurs centaines de millions de dollars à la recherche sur le domaine (Figure 47). Au regard de ce que nous venons de décrire, nous souhaitons revenir sur les deux phases distinguées dans le chapitre 1 à partir de la biologie synthétique telle que se stabilisent et concentrent les ressources nationales à Boston. Dans la suite, nous décrivons brièvement⁸⁰⁸ deux projets attribués à deux scientifiques (ou groupes de scientifiques) de la région de Boston. Ceci est pour nous l'occasion de voir en quoi, au début des années 2010, les agences fédérales participent à la stabilisation de l'approche modulaire, au maintien des frontières entre ingénierie métabolique et biologie synthétique ainsi qu'à la marginalisation de l'utopie biobrick™.

a Le projet living foundries de la DARPA

Comme l'a bien montré Sara Angeli-Aguiton, les concepts phares et la vision technicienne du vivant défendus par l'approche Drew Endy sont stabilisés grâce à la DARPA (Angeli-Aguiton, 2014). Les projets financés restent cependant très modestes et expérimentaux et il faut attendre 2011 pour que l'agence militaire ne lance un véritable programme national entièrement dédié à la biologie synthétique : les *living foundries* (littéralement « usines vivantes »). L'horizon disciplinaire est d'emblée assumé puisque l'on peut lire dans le premier appel à projets du programme que « *la vision de Living Foundries exige un programme qui est plus que multidisciplinaire- il exige une nouvelle discipline ingénieure bâtie sur l'intégration de nouvelles idées, approches et outils de domaines s'étendant des sciences computationnelles, de l'ingénierie électrique à l'ingénierie chimique en passant par les sciences biologiques afin de surmonter les limites actuelles et créer les capacités révolutionnaires pour pouvoir ingénieriser la biologie.* »⁸⁰⁹. On peut reconnaître ici la

⁸⁰⁸ Nous renvoyons le lecteur aux parties précédentes, en particulier la partie 1, pour voir en quoi les agences participent à la production des savoirs de la bioingénierie et à la stabilisation de la biologie synthétique en tant que discipline.

⁸⁰⁹ http://www.government.fizteh.ru/civt/synbio2012/LivingFoundries/DARPA_BAA_11-60-arpgsm62hhf

prose⁸¹⁰ de Drew Endy qui, en cette année 2011, est encore l'ambassadeur par excellence de la biologie synthétique, celui qui arrive avec succès à faire de la biologie synthétique l'espace de renégociation de la bio-ingénierie. Ce premier appel à projet (35 millions de dollars), baptisé *Advanced Tools and Capabilities for Generalizable Platforms* (ATCG), se concentre sur la fabrication d'outils afin de pouvoir « condenser par 10 le temps et le coût du cycle Design-Build-Test et d'augmenter la complexité des systèmes ». La notion d'outils ici englobe deux choses : d'un côté, il s'agit de continuer à travailler à la mise à disposition de parts, appareils ou circuits⁸¹¹ ; de l'autre, les outils renvoient au développement de logiciels de conception par ordinateur et d'une instrumentation automatisée qui remplacerait le travail de paillasse⁸¹². Ouvert à tous les scientifiques, ce programme subventionne des équipes en collaboration pour une période de 30 mois, avec pour impératif la réalisation d'une preuve de concept à la fin de la première année⁸¹³.

A partir de 2013, la DARPA se dote d'un second programme nommé "1000 molecules". Celui-ci est beaucoup plus ambitieux -110 millions de dollars- et l'agence le présente volontiers comme complémentaire de ACTG. En réalité, le programme marque un tournant majeur dans le soutien de l'agence fédérale et plus largement pour tout le domaine aux Etats-Unis. Au cœur de "1000 molecules", la notion centrale de la biologie synthétique n'est plus celle d'outil mais celle d'infrastructure. Ce déplacement sémantique fait échos à un changement de stratégie consistant à financer une instrumentation lourde, automatisée et centralisée appelée *foundry*.

Seulement trois équipes sont désignées lauréates du projet : 1- Amyris (Emeryville, Californie), fondée par Jay Keasling, 2- Zymergen, une entreprise spécialisée dans les

⁸¹⁰ La structure du rapport renvoie également à la manière dont Drew Endy à cadrer la biologie synthétique. On retrouve ainsi des sections intégralement dédiées aux questions de biosécurité (p10); d'ouverture des données (p11) ainsi que des passages faisant explicitement référence à l'article de 2005 de Endy présentant les principes ingénieurs « *La vision de Living foundries est de développer et appliquer un cadre ingénieur à la biologie séparant la conception de la fabrication, fournit des règles et des outils de conception, et gère la complexité biologique par l'abstraction et la standardisation* » (p5).

⁸¹¹ "Modular genetic parts, regulators, devices, and circuits (and the new methods to develop and refine these) that allow a combination of systems to be designed and reproducibly assembled increasing the efficiency, sophistication, and scale of possible designs." (p7) Si le terme de modulaire est employé ici, ailleurs il est indifféremment remplacé par celui de standard.

⁸¹² « Des outils de conception qui vont de la description de haut niveau à la modélisation de circuits synthétiques à la fabrication automatisée dans des cellules, c'est-à-dire des outils interopérables et des bases de données pour la conception, la modélisation et la fabrication » (p6).

⁸¹³ « La phase I devrait se concentrer sur le développement de nouveaux outils et capacités et inclure une preuve de concept pour démontrer l'utilité des objectifs de Living Foundries. (p6) »

nouveaux procédés de la chimie Emeryville, Californie) ; et enfin 3- le MIT *via* le *Synthetic Biology Center* associé au prestigieux institut Broad qui côtoie le centre. Chacune d'elle bénéficie de plus de 30 millions de dollars pour mettre en place un parc technologique. Chris Voigt prend la codirection de cette dernière *foundry* aux côtés d'un ancien chimiste spécialisé en ingénierie des protéines ayant passé plus de douze ans à travailler auprès de l'instrumentier *Agilent*. Malgré le fait qu'Endy parvienne à inscrire la biologie synthétique dans l'agenda de la DARPA, c'est Chris Voigt qui remporte les fruits de cette traduction. Endy et Voigt défendent tous deux un développement de la biologie synthétique comme discipline ingénieure qui, sur le modèle de l'électronique et l'informatique⁸¹⁴, exige la construction d'infrastructures spécifiques⁸¹⁵. Centré sur la notion de standardisation de composants, Endy s'engage pour le déploiement des infrastructures de type répertoire de composant standards. Dans les années 2010, il parvient à s'associer au *National Institute of Standards and Technology* (NIST) pour un programme porté par l'université de Stanford qui cherche à développer une métrologie de la biologie, le *Joint Initiative for Metrology in Biology* (JIMB). Le programme reste cependant très localisé à Stanford, peu suivi par la communauté et Endy est absent du programme 1000 molécules qui implique un tout autre type d'infrastructures dont le but est de construire et tester le maximum de circuits dans un temps le plus court possible.

Cependant, la nature même des objectifs de chacune des trois *foundries* illustrent bien les concessions que Voigt a dû accepter pour non seulement construire des circuits génétiques, mais construire des circuits génétiques *appliqués*. En effet, le titre du projet, 1000 molécules, désigne l'objectif à atteindre au terme des cinq années sur lesquelles s'étendent le financement : arriver à mettre au point des procédés de biologie synthétique pour produire 1000 molécules différentes pensées comme autant d'applications potentielles⁸¹⁶ :

⁸¹⁴ « Si vous prenez votre, corps, une marche en forêt etc. n'importe quoi. La biologie est la plateforme ingénieure ultime. La vie est bourrée d'électronique, de détecteur, dans le mouvement, la structuration etc. tout ça codé dans l'ADN. Et la question est juste comment peut-on refaire ça de manière délibérée. » Entretien réalisé auprès du co-directeur de la MIT Broad Foundry, avril 2016.

⁸¹⁵ A cet égard, et pour reprendre la catégorisation de Calvert et Schyfter, Voigt et Endy appartiennent à la catégorie des « ingénieurs convaincus » (Schyfter et Calvert 2015)

⁸¹⁶ "A final proof-of-principle demonstration of capabilities will require rapid design and prototyping teams to generate 1000 novel molecules and chemical building blocks, thus enabling access to radical new materials." Extrait de la présentation du programme à l'occasion du workshop organisé par la directrice du programme, Alicia Jackson, le 18 juillet 2013 à Washington. Page 3.

«Directeur de la MIT-Broad Foundry: *Nous sommes tous énervés.*

Benjamin Rimbault: Vraiment ?

Co-Directeur : Oui, ça restreint vraiment la focale dans un sens... Une bonne part de la vision que j'ai de la biologie synthétique me vient de Chris Voigt. C'est mon patron, ce n'est pas une surprise. Si vous voyez la biologie synthétique comme un domaine, ce truc à propos de faire des molécules c'est juste une toute petite chose, une perte de millions de dollars dans les investissements d'infrastructures sur une petite portion. Mais bon c'est ok, on utilise les capacités pour faire nos trucs. Par exemple, en faisant des nanomaterials, c'est typiquement pas faire des molécules... La DARPA nous met la pression mais ils ont aussi la pression parce qu'ils doivent rationaliser leur budget. [...] A chaque fois qu'on les voit- on les voit tous les mois- ils nous demandent constamment est-ce que vous avez quelque chose à nous montrer ? Quelque chose de brevetable ? Un nouveau partenariat avec l'industrie ? Ils cherchent tout ce qui pourrait être en rapport avec une application. La pression vient de tous les côtés. »

Entretien avec le co-directeur de la MIT-Broad Foundry, avril 2016

Pour Voigt et le co-directeur de la *foundry*, la focale sur les applications ne traduit qu'une stratégie de court terme relayée par l'agence militaire qui est mise en difficulté sur sa gestion des programmes scientifiques financés⁸¹⁷. La concession de Voigt ne s'oppose cependant pas au programme scientifique qu'il développe. Peu fervent de l'approche *open source*, Voigt cherche davantage à associer l'industrie à sa vision de la biologie synthétique qu'à la défendre dans les espaces de la gouvernance comme le fait Endy. De plus, le domaine traverse une période difficile d'un point de vue des financements. Le NIH reste frileux quant à son implication et le DOE se restreint suite à l'explosion de la bulle des biofuels à la fin des années 2000. Le programme *living foundries* de la DARPA fait de cette dernière l'agence déterminante dans l'autonomisation de la biologie synthétique :

« Une des raisons pour lesquelles c'était si compétitif, c'est qu'il n'y avait pas d'argent ! Si on compare avec la recherche thérapeutique aux USA, il y a le NIH qui a, comparativement, un très très gros budget, qui peut soutenir des milliers de chercheurs. C'est très compétitif, c'est sûr

⁸¹⁷ En 2015, le Government Accountability Office, l'organisme d'audit et d'évaluation du Congrès des Etats-Unis, un organisme équivalent à la Cour des Comptes en France rend un rapport au Congrès états-unien pointant les « incohérences dont l'agence définit et évalue ses résultats de transition, ce qui empêche le GAO de se rendre compte de façon fiable du rendement du portefeuille des 150 programmes financés par la DARPA entre 2010 et 2014 » "Key Factors Drive Transition of Technologies, but Better Training and Data Dissemination Can Increase Success" Novembre 2015, GAO report to Congressional Committees, page 2.

mais les parts du gâteau qu'on se partage sont grosses. La biologie synthétique, en tant que discipline, n'a pas d'analogue. Oui, bien sûr, si je monte un projet en biologie synthétique qui a de l'impact sur la santé humaine, alors je peux demander aux NIH. Mais si j'essaye de travailler sur... des promoteurs pour rendre E Coli plus robuste ou bien optimiser des voies métaboliques pour l'agriculture, il n'y aura pas autant d'argent disponible. Ok l'USDA aura de l'argent pour la recherche fondamentale, tout comme le DOE, mais très peu comparé au NIH. Donc, dans cet environnement, DARPA arrive avec plus de 100 millions de dollars pour la biologie synthétique, avec un groupe de personnes sans guichet, c'est devenu très très compétitif. »

Entretien avec le co-directeur de la MIT-Broad Foundry, avril 2016

En choisissant le MIT pour établir la seule *foundry* académique, la DARPA renforce encore un peu plus une biologie synthétique académique portée par la vision de Chris Voigt et du SBC au détriment d'autres scientifiques candidats au projet. Parmi les seize équipes présélectionnées on compte plusieurs membres du groupe cœur qui bénéficient de financements pendant les premières années : Pam Silver (Harvard), Huimin Zhao (University de l'Illinois) ou encore Chris Anderson (Berkeley) dont certains se montrent amers quant à la stratégie de la DARPA :

«Participant.e non lauréat.e : A vrai dire, les projets DARPA se sont avérés provoquer la division de la communauté, la façon dont ils ont construit le programme, mettant tout le monde en compétition les uns contre les autres...

Benjamin Raimbault: Que voulez-vous dire ?

Participant.e non lauréat.e : pour 1000 molécules, qui était la pire chose qui est arrivée, ils ont structuré ce programme comme... Premièrement, on devait candidater en équipe. Tout le monde devait trouver une équipe. Et puis seulement 16 d'entre-elles intègrent le programme, et à la fin seulement trois équipes sont sélectionnées. Donc, on a passé deux années à développer un labo, au moins la moitié de l'équipe a travaillé sur cela pendant deux ans, montrant que tout marchait, et à la fin ils ont retiré l'argent. »

Entretien avec un participant.e non lauréat , avril 2016

b La National Science Foundation : Du SynBERC à l'université de Boston

La NSF soutient le développement de la biologie synthétique à travers deux de ses dix axes de recherches. D'un côté, on trouve toute une série de projets financés par la

division " *systems and synthetic biology* ⁸¹⁸" de l'axe " *biological sciences*". Ces travaux s'inscrivent dans la lignée du SynBERC que Lynn Preston et son équipe s'efforcent de recadrer autour d'une approche de la bio-ingénierie incarnée par Jay Keasling (ingénierie métabolique, partenariat avec industrie dans une logique de production, pas de soutien pour un développement académique). A partir de 2016, plus de 2 millions de dollars sont réservés pour amorcer la transition du SynBERC pendant que 5,7 autres millions sont attribués à Jay Keasling afin de mettre au point de nouvelles méthodes permettant de modifier la levure de façon plus rapide et plus générique pour la production de nouvelles molécules⁸¹⁹.

Un autre axe, « ingénierie, sciences computationnelles et informationnelles » (CISE), est également très impliqué dans le financement de la biologie synthétique et soutient abondamment un petit groupe de scientifiques de l'université de Boston (BU). Le départ de Jim Collins laisse le champ libre à de plus jeunes scientifiques qui s'associent pour fonder le Centre de Conception Biologique (BioDesign Center) : Douglas Densmore, Mo Khalil (ancien post-doctorant de Jim Collins) et Wilson W Wong (ancien doctorant de James C Liao)⁸²⁰. Le 7 janvier 2016, la NSF annonce que le projet " *Living computing* " déposé par le centre dans le cadre du programme " *Expeditions in Computing* "⁸²¹ est récompensé par une enveloppe de 10 millions de dollars. L'annonce intervient seulement quelques mois après que Densmore n'ait remporté un autre appel à projet de la NSF pour une valeur de 4,5 millions de dollars, " *Bio-CPS* " pour " *cyber-physical systems* " ⁸²². Bien que portés par l'université de Boston, ces deux projets associent systématiquement les membres du *Synthetic Biology Center* du MIT, en particulier les trois leaders Tim Lu, Ron Weiss et Chris Voigt. L'agenda scientifique qui s'élabore autour de la relation MIT-BU n'est pas

⁸¹⁸ https://www.nsf.gov/funding/pgm_summ.jsp?pims_id=504863&org=BIO&from=home

⁸¹⁹ " *The specific aims of the project are to 1) develop generalized methods for the rapid modification of the *S. cerevisiae* genome to create modified versions of yeast strains that are capable of growing and/or surviving extreme conditions; 2) create a suite of gene expression control devices and demonstrate their utility for producing polyketide synthase complexes for the production of specific commodity chemicals; 3) construct pathways for the synthesis of polyketide precursors; 4) create libraries of polyketide synthases for production of diverse chemicals; and 5) develop computer aided design (CAD) software that will enable the rapid construction of yeasts.* " https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD_ID=1330914

⁸²⁰ <http://www.bu.edu/today/2015/biological-design-center-coming-to-life/>

⁸²¹ Créé en 2008, le programme " *Expeditions in Computing* " a déjà financé une vingtaine de projets de 10 millions de dollars. https://www.nsf.gov/funding/pgm_summ.jsp?pims_id=503169

⁸²² https://nsf.gov/news/news_summ.jsp?cntn_id=135105&org=NSF&from=news

sans rappeler les promesses des pionniers du début des années 2000 comme en témoigne cet extrait de l'introduction du projet :

« Nous abordons ce projet par la construction de parts d'ADN, par la mesure quantitativement de leur performance individuelle, et en testant rigoureusement leurs limites en termes de performance et de fonction. Nous envisageons d'archiver ces blocs de construction et les données associées dans un référentiel de données open source. De plus, des outils logiciels seront créés pour permettre à d'autres d'utiliser ces parts efficacement. Nous voulons utiliser ces parts dans le développement d'applications de bio-détection et de différenciation / détection cellulaire. »

Entretien avec Douglas Densmore, mai 2016

On retrouve ici les points centraux de l'approche de Endy à savoir 1- une focale sur la mesure de performance de *parts* d'ADN individuelles ; 2- une accessibilité *open source* de ces *parts* et des données associées à partir d'un répertoire ; 3- le développement de logiciels de conception pour assembler rationnellement ces *parts*.

La trajectoire de Densmore est très éclairante pour comprendre la genèse et le contenu de l'approche de biologie synthétique soutenu par la branche science computationnelle de la NSF. Formé à l'ingénierie informatique à l'université de Michigan, Densmore passe ses étés d'*undergraduate* (licence et master) en stage dans le département *hardware* de l'entreprise Intel. S'il n'excellait pas dans la programmation, Densmore est très intéressé par la conception matérielle de très gros systèmes computationnels (*hardware* et *software*). La taille et la complexité sont pour Densmore deux paramètres intimement liés qui lui permettent de résumer son travail à l'extrême en tant que « constructeur de puzzle⁸²³ ». Désireux de poursuivre dans la recherche, Densmore rejoint l'université de Berkeley dans lequel il s'inscrit en doctorat auprès de département d'ingénierie électronique entre 2001 et 2007. Alors que pour des raisons personnelles le jeune diplômé cherche à rester quelques temps dans la baie de San Francisco, Densmore entend parler des travaux de Chris Voigt, alors assistant professeur à San Francisco, et des circuits génétiques conçus à partir de la logique booléenne. Densmore travaille alors dans le laboratoire de Voigt pour développer des bases de données et des logiciels pour la conception de circuits génétiques. Après quelques mois, Voigt redirige le jeune chercheur vers son ancien

⁸²³ Entretien réalisé auprès de Douglas Densmore, mai 2016

post-doctorant Chris Anderson récemment recruté à l'université de Berkeley. Ce dernier, l'un des plus jeunes PI du SynBERC, invite Densmore à se familiariser à la biologie synthétique *via* le concours iGEM :

«Douglas Densmore : En 2008, j'ai dirigé l'équipe software de Berkeley, j'étais advisor et nous avons construit Clotho, c'est de là que vient Clotho qui était, en gros, connecté à une base de données et donnait des outils aux gens pour sauvegarder leurs données dans la base de données. [...]

Benjamin Raimbault : Pouvez-vous développer sur iGEM et puis aussi à ce moment-là, si vous aviez déjà été dans un laboratoire de biologie ?

DD : iGEM était parfait pour moi, car j'étais un post-doc. Je n'avais pas d'étudiants. IGEM m'a donné ma propre petite équipe de recherche. J'avais plusieurs étudiants en train de faire ce que je voulais faire. [...] On a gagné le meilleur logiciel en 2008 et en 2009, à nouveau. On a fait un langage de programmation appelé UGen. [...] iGEM était très bien pour la visibilité, pour me faire connaître. Je suis un produit d'iGEM. Et puis la deuxième chose, c'est que je me suis impliqué auprès de SynBERC. Comme j'étais à Berkeley on m'a dit 'On n'a personne pour faire des logiciels, pourquoi tu ne viendrais pas ? »

Entretien avec Douglas Densmore, mai 2016

Entre 2009 et 2010, Densmore travaille à perfectionner le logiciel mis au point pour le concours iGEM et à l'adapter aux besoins d'un SynBERC encore guidé par l'approche biobrick™. Il enchaîne les courtes missions et travaille même à mettre au point le système d'information de l'organisation hébergeant le SynBERC, le *Joint Bioenergy Institute* (JBEI). En parallèle Densmore cherche à rejoindre un département d'ingénierie électronique dans une université pour monter son propre groupe de recherche. Il obtient un poste à l'université de Boston qu'il préfère à *Georgia Tech* malgré le fait que cette dernière possède « *un meilleur département d'ingénierie que BU* ⁸²⁴ ». Densmore choisit BU pour la proximité que l'université offre avec le MIT et en particulier le tout nouveau SBC dirigé par Lu, Weiss et Voigt avec qui il construit et remporte les projets de la NSF. Conjointement, il poursuit une collaboration plus étroite avec Chris Voigt sur la mise au point d'un langage de programmation pour la conception de circuits génétiques grands et complexes qui vaut aux auteurs une publication dans *Science* en 2016. Pour finir, c'est encore à

⁸²⁴ Entretien réalisé auprès de Douglas Densmore, mai 2016

Densmore que Voigt fait appel pour aider à mettre en place un système d'information spécifique pour la MIT-Broad *foundry*.

Arrêtons-nous un instant sur trois éléments de trajectoire de Densmore. Premièrement, en tant que scientifique formé à l'ingénierie électronique ignorant tout de la biologie, les institutions biobrick™ constituent des espaces de socialisation et de visibilité décisifs pour la construction de la carrière scientifique de Densmore. Le concours iGEM est un espace de formation à la biologie pour le novice qui profite de sa participation pour suivre les enseignements de Chris Anderson. Au-delà de l'expérience intense dont profitent les étudiants à l'iGEM, le concours est également une source de travail gratuit pour certains encadrants comme Densmore qui a ainsi pu développer le logiciel Clotho qu'il considère encore « *la première étape clé de s[m]es travaux* »⁸²⁵. Projet étudiant en 2008, Clotho est ensuite porté par le SynBERC qui offre ainsi à Densmore le temps et l'argent lui permettant de se concentrer sur le perfectionnement du logiciel sans oublier l'opportunité de rencontrer plusieurs sommités de la biologie synthétique.

Deuxièmement, Densmore partage avec les pionniers de l'approche biobrick™ une aversion pour le travail de paillasse et le manque de rationalité de la biologie :

« Douglas Densmore : Je n'aime vraiment pas le pipetage. J'ai réalisé que j'étais un chercheur en informatique pour une raison, c'est que je n'aime pas être dans un laboratoire. Je n'aime pas la cuisine non plus ! C'est la même chose. Vous devez être là, présenté, être à l'heure, c'est artisanal. Je préfère coder, je peux marcher, arrêter, reprendre.

Benjamin Raimbault : Et est-ce que ces expériences ont changé quelque chose à votre façon de coder ?

DD : J'aime encore plus coder et l'électronique. Il faut que je vous montre dans mon bureau, j'ai récupéré pleins de jeux d'arcades. Ils sont vieux, parfois ils ne marchent plus et je dois les réparer. J'aime ça car je sais comment l'électronique marche : cet adaptateur est mauvais, cette puce est mauvaise, ce condensateur est mauvais, il y'a des métriques pour savoir. En biologie... je peux dire ce qui devrait marcher mais quand ça ne marche pas, là j'ai besoin d'aide de biologistes. [...] Et je ne sais pas comment déboguer la biologie. Et c'est une bonne chose de la biologie synthétique que cela soit possible pour des personnes comme moi de réussir. C'est comme en électronique, je connais l'électronique mais pas comment sont fait les semi-conducteurs. »

⁸²⁵ Ibid.

Entretien avec Douglas Densmore, mai 2016

Densmore ne souhaite pas contribuer à la connaissance du vivant et à la biologie mais plutôt faire de la biologie une technologie sur le modèle de l'électronique. Le scientifique est habité par la création de nouvelles métriques permettant de quantifier, non pas la biologie, mais les constructions génétiques réalisées à partir de ces parts. Cette quantification est guidée par l'exactitude (est-ce que le « fonctionnement » du circuit suit la logique de conception ?) et la « qualité » (est-ce que le circuit « fonctionne » avec l'amplitude attendue ?). La spécificité de la biologie est prise en compte seulement sur les interactions entre *parts*⁸²⁶ et le fait que les constructions génétiques peuvent s'avérer toxiques pour le microorganisme hôte. Face à ces résistances de la biologie, Densmore oppose deux solutions. D'abord, si bon nombre de circuits sont à usage unique, il suffit simplement de produire beaucoup de ces circuits, ce qui n'est ni plus ni moins qu'un aveu quant à l'impossibilité de développer des standards biologiques, réutilisables à la manière d'un écrou ou d'un boulon. Ensuite, face aux interactions possibles avec l'organisme dans lequel sont introduits les circuits, Densmore propose d'« *essayer de sortir de la cellule, de rendre libre la biologie synthétique grâce à la microfluidique.* »⁸²⁷. Autrement dit, si la cellule peut être affectée ou affecter le circuit, autant se débarrasser de la cellule pour la remplacer par des circuits en silicone au sein desquels pourraient circuler librement les fragments d'ADN construits rationnellement. Densmore ne veut pas à tout prix faire de la « biologie une discipline ingénieure » mais « programmer le vivant » pour en faire la base de futurs ordinateurs et outils de calcul.

Troisièmement, quand bien même l'électronicien est l'un des membres clés de la communauté des développeurs d'un langage ouvert pour la biologie⁸²⁸ et qu'il prône le développement de base de données ouvertes, les outils et logiciels conçus par Densmore sont ouvertement à destination de l'industrie :

⁸²⁶ « La plus grande différence en biologie c'est que la plupart des CAD en électronique peuvent réutiliser les portes logiques autant de fois que l'on veut, pas en biologie où elles ne sont utilisées qu'une fois. Avec un circuit en silicone, je peux le déplacer n'importe où. J'ai pas besoin de le refaire. En biologie, si vous avez un onduleur génétique associé spécifiquement à un promoteur ou répresseur, ils sont liés, je peux pas les séparer. » Entretien réalisé auprès de Douglas Densmore, mai 2016

⁸²⁷ *Ibid.*

⁸²⁸ Ce langage est à l'origine de publications dans des revues prestigieuses comme *Nature Biotechnology* : Galdzicki, M., Clancy, K. P., Oberortner, E., Pocock, M., Quinn, J. Y., Rodriguez, C. A., ... & Bartley, B. A. (2014). The Synthetic Biology Open Language (SBOL) provides a community standard for communicating designs in synthetic biology. *Nature biotechnology*, 32(6), 545.

« Si je travaille sur un outil sur lequel je veux travailler, ce n'est pas pour les gens, je ne fais pas d'outils pour vous ou un étudiant en laboratoire. Je fais des outils pour la fabrication industrielle. Pour la production à grande échelle, à volume élevé et à haut débit. Ils sont une certaine discipline requise si vous voulez avoir ce genre de flux [d'expérience]. Vous devez parler à votre étudiant et dire que tout le monde doit mettre ses pièces dans cerépertoire. »

Entretien avec Douglas Densmore, mai 2016

Tout comme en électronique, Densmore recherche la construction de systèmes complexes et de grande ampleur. Telle était l'ambition de l'article publié avec Chris Voigt où les 60 circuits génétiques introduits dans E. Coli- pour des raisons de simplicité déjà mentionnées- totalisaient plus de 880 000 paires de base. Or, ce travail est difficilement réalisable au sein d'une communauté de praticiens s'échangeant librement les réalisations de la bio-ingénierie ou même au sein de l'académie. Plusieurs membres du laboratoire de Voigt regardent avec admiration ces travaux mais aussi avec beaucoup de distance dans la mesure où ils peinent déjà à construire, intégrer et faire fonctionner des circuits de taille plus restreinte (Motif 3, Partie 1). En résumé, alors que l'approche biobrick™ s'était construite comme une utopie technologique inspirée des mouvements *open source* en informatique, la vision de Densmore (et de celle du centre de BU) que soutient la NSF s'inscrit davantage dans l'industrie des semi-conducteurs et de l'électronique.

D. Une démarcation conjointe à l'articulation avec l'ingénierie métabolique : l'intégrationnisme académique de Chris Voigt

Paradoxalement, l'autonomisation de la biologie synthétique repose également sur des articulations avec un domaine déjà stabilisé que nous avons déjà rencontré à savoir l'ingénierie métabolique. Une telle articulation a déjà mis en évidence à deux échelles : a- au sein du SynBERC où nous avons vu que l'alliance entre Jay Keasling et Drew Endy avait permis au premier de proposer un renouvellement de l'ingénierie métabolique et au second d'atteindre les espaces de la science légitime ; b-par l'analyse scientométrique où nous avons montré que l'ingénierie métabolique associait les différentes approches existantes de la biologie synthétique. Ce paragraphe a pour objectif d'investir les espaces autres que la relation singulière de deux scientifiques et une analyse des liens épistémiques puissante mais peu incarnée. Nous partons donc du groupe d'articles d'**ingénierie métabolique** identifié dans le chapitre 1 pour décrire

précisément comment s'articulent les deux domaines au niveau des pratiques, des positions académiques au sein du MIT et enfin au niveau de l'agence fédérale la plus impliquée aux côtés de l'ingénierie métabolique à savoir le *Department Of Energy* (DOE). Nous montrons alors que si la relation entre Keasling et Endy a été déterminante pour les premières étapes de la biologie synthétique, elle a éclipsé le travail plus discret mais pourtant décisif de Chris Voigt.

1) Chris Voigt au centre de l'articulation entre ingénierie métabolique et biologie synthétique dans l'espace académique

a Building stuff for what? Stéphanopoulos et l'ingénierie métabolique face à la biologie synthétique au MIT

«Au final, l'ingénierie métabolique est une question d'ingénierie, alors que la biologie synthétique concerne la biologie. [...] Le plus grand bénéfice serait l'adoption par la biologie synthétique du paradigme chimico-centrique basé sur les opérations unitaires de l'ingénierie métabolique qui reconnaît la chimie comme science fondamentale de la plupart des processus biologiques. »

Stephanopoulos, G. (2012). Synthetic biology and metabolic engineering. ACS synthetic biology, 1(11), 514-525.

L'essor de la biologie synthétique dans le monde académique autour de la revendication de faire de la biologie une discipline ingénieure fait sortir Stephanopoulos et le département d'ingénierie chimique de son indifférence. Si un petit groupe relativement informel aux discours farfelus au milieu des années 2000 - le *Synthetic Biology Group* - n'offre que peu d'ombrage à une discipline déjà constituée -l'ingénierie métabolique – la situation est tout autre d'une biologie synthétique dont la légitimité est croissante au sein du MIT. La stratégie de Stéphanopoulos consiste alors à proposer une généalogie comparative des deux domaines afin de rendre plus visibles les fragilités conceptuelles de la biologie synthétique.

Durant l'année 2012, Stephanopoulos publie deux articles, dans deux revues distinctes, avec pour objectif commun la distinction de l'ingénierie métabolique et de la biologie synthétique. Le premier article- « *Le futur de l'ingénierie métabolique et de la biologie synthétique : vers une pratique systématique* » - est publié dans *Metabolic Engineering*, la revue phare de l'ingénierie métabolique qu'il a fondée en

1998. Le second article, intitulé « *Biologie synthétique et ingénierie métabolique* », paraît dans la revue fondée par Chris Voigt, *ACS Synthetic Biology*. Dans ce dernier article, l'enjeu de Stephanopoulos est d'établir une distinction conceptuelle qui séparerait les deux domaines. S'il concède à certains travaux se revendiquant de la biologie synthétique une originalité certaine, elle est strictement cantonnée à une dimension « de biologie fondamentale » alors qu'il insiste sur la dimension application-orientée de l'ingénierie métabolique :

« L'ingénierie métabolique concerne la conception, l'ingénierie et l'optimisation des voies métaboliques pour la production de divers produits, tels que les carburants, les matériaux et les produits chimiques, y compris les spécialités, les produits pharmaceutiques et les produits de base. À cette fin, le domaine a établi un contenu intellectuel riche et un ensemble efficace d'outils et de méthodologies. Les organismes génétiquement modifiés des futures applications seront construits en utilisant ces outils, ainsi que l'ADN synthétique fourni par la biologie synthétique pour la construction de voies non naturelles pour la production de nouveaux produits mais aussi des produits courants. En plus de l'ADN synthétique, la biologie synthétique peut également apporter des commutateurs [switch] moléculaires pour contrôler l'état du métabolisme dans des microbes robustes adaptés aux processus commerciaux. [...] La biologie synthétique doit avant tout se définir. Cette définition devrait inclure les fondements intellectuels du domaine, ses outils et ses objectifs. En outre, cette définition doit être distincte des autres domaines afin qu'elle ne réplique pas les domaines existants avec un nom différent. »

Stephanopoulos, G. (2012). Synthetic biology and metabolic engineering. ACS synthetic biology, 1(11), 514-525.

Stephanopoulos n'a de cesse de montrer la primauté de l'ingénierie métabolique en matière de bio-ingénierie ce qui passe par une réaffirmation de l'ontologie chimique du vivant qui fait de l'enzyme l'objet épistémique principal sur lequel faire porter l'ingénierie :

« L'expression des gènes, comme la grande majorité des processus cellulaires, est définie principalement par des réactions chimiques. En tant que tels, tous ces processus présentent un comportement dynamique similaire, largement déterminé par la cinétique des interactions chimiques. »

Stephanopoulos, G. (2012). Synthetic biology and metabolic engineering. ACS synthetic biology, 1(11), 514-525.

Il insiste également sur les recoupements entre ingénierie métabolique et biologie synthétique en accusant cette dernière de se réapproprier les concepts et les programmes de la première. Ce travail de démarcation va bien au-delà de la biologie synthétique puisqu'elle concerne la paternité de la bio-ingénierie au sein du MIT. Comme nous l'avons vu, les travaux du BPEC et le rôle des ingénieurs chimistes ont été essentiels dans la création d'une division puis d'un département de bioingénierie dont l'autonomie épistémique du département est remise en cause par l'ingénieur du métabolisme « *la division de bio-ingénierie a été créée pour développer un nouveau programme qui, à mon avis, ressemble beaucoup au génie chimique.* »⁸²⁹, ce qui est une autre façon de revendiquer la paternité de la bioingénierie au sein du MIT. En écrivant que « *l'ingénierie métabolique a précédé la biologie des systèmes en soutenant le besoin d'une vision systémique des voies métaboliques et des approches pour leur fonctionnement optimal* », il remet par la même occasion en question la vision de la bioingénierie défendue par le directeur du département de bioingénierie du MIT, Douglas Lauffenburger. Stephanopoulos n'est pas le seul ancien membre du *Biotechnology Process Engineering Center* (BPEC, voir partie 1) à être particulièrement remonté contre la biologie synthétique. Pour Anthony Sinskey, ancien cadre du BPEC et membre du département de microbiologie, le « moteur intellectuel de la biologie synthétique est l'ingénierie métabolique » :

« La biologie synthétique a deux composantes: l'une est de concevoir des voies, deux utilisent les robots pour synthétiser l'acide nucléique et trois les mettre dans des vecteurs avec différents types de stratégies de contrôle pour que vous puissiez éteindre les gènes à volonté. Nous avons maintenant un groupe au MIT dans SynBio avec Ron Weiss, et Tim Lu, et Chris Voigt et puis des gens comme Greg Stephanopoulos et moi-même, qui utilisons la biologie synthétique pour faire des choses utiles. »

Entretien avec Anthony Sinskey, février 2016

Alors que la biologie synthétique apporterait de nouveaux outils, ces derniers seraient stériles sans les savoirs sur les microorganismes et les flux métaboliques de l'ingénierie métabolique qui seuls peuvent aboutir à la construction de choses « utiles ». Alors que l'ancienne doctorante de Tom Knight et co-fondatrice de la start-up Ginkgo, Reshma Shetty, martèle que l'objectif de la biologie synthétique est de « construire des choses [*building stuff*] », Sinskey ironise sur l'utilité des

⁸²⁹ Entretien réalisé auprès de Gregory Stephanopoulos, janvier 2016

constructions génétiques produites et sur le modèle économique de la start-up trop éloignée de la production (voir paragraphe suivant) :

«Anthony Sinskey : Intellectuellement, la plupart des entreprises de biologie synthétique ... gaspillent du temps et de l'argent. Qu'est-ce qu'ils font, connaissez-vous des produits commercialisés par une société de biologie synthétique? [...] Ce sont des entreprises de boîtes à outils. Ils sont parfaits si vous en avez besoin, mais pas pour de grandes entreprises. Pour moi, dans mon opinion personnelle. Est-ce que j'aurais investi dans Ginkgo? Ma réponse est non. »

Benjamin Rimbault: Mais ils ont amassé beaucoup d'argent

AS: Oui, mais c'est juste que vous pouvez mentir, vous pouvez mentir sur l'avenir. Vous pouvez faire rêver. Mais rappelez-vous en biologie, pour une grande partie des applications de la biologie synthétique, alimentaire, pharmaceutique ou chimique, vous devez avoir une voie de production et une voie vers le marché. »

Entretien avec Anthony Sinskey, février 2016

Paradoxalement, ces prises de position s'avèrent précieuses pour la direction du centre de biologie synthétique du MIT (SBC) et l'on peut comprendre la publication des propos de Stephanopoulos au sein du journal édité par Voigt comme une manière de renforcer le travail d'autonomisation de la biologie synthétique en mettant en avant un opposant crédible. Si l'alliance avec l'ingénierie métabolique, à travers Jay Keasling, était décisive dans l'obtention du financement NSF en 2006, le discours programmatique d'une nouvelle discipline ingénierie exige de s'en démarquer. En renforçant le paradigme du circuit électronique au détriment des biobrick™, qui sont ouvertement critiquées par l'ensemble de la communauté scientifique, Stephanopoulos contribue à purifier la biologie synthétique que Voigt cherche à développer loin de l'utopie de Endy. Ceci profite à Chris Voigt pour qui la nomination au sein du MIT s'est accompagnée d'un désengagement au sein du SynBERC ce qui renforce la marginalisation de Endy et participe à le positionner comme le nouveau dépositaire légitime du terme de biologie synthétique.

b Articuler l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique? L'exemple du Ribosome Binding Calculator de Chris Voigt, Howard Salis et Ethan Mirsky

Dans ce paragraphe, l'articulation entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique est décrite à partir de l'un des logiciels mis au point par Chris Voigt et

l'un de ses post-doctorants Howard Salis : *le Ribosome Binding Calculator (RBS)*. Nous nous attardons sur ce travail en tant qu'il est le principal lien associant l'approche modulaire et l'ingénierie métabolique dans le réseau de co-citation (Salis, 2009, NAT BIOTECHNOL). De plus c'est aussi le seul outil de modélisation que nous ayons vu communément utilisé dans tous les endroits dans lesquels nous avons enquêté. Nous montrons alors deux choses. D'abord que le RBS témoigne d'un déplacement de la notion de standardisation puis qu'il permet une articulation conceptuelle avec l'ingénierie métabolique sur la notion de contrôle.

Paru en 2009 dans la revue *Nature Biotechnology*⁸³⁰ *le Ribosome Binding Calculator (RBS)* montre comment Chris Voigt s'investit dans la biologie synthétique depuis l'ingénierie chimique et permet de mieux saisir l'articulation entre l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique. L'article se déploie en deux temps. Dans un premier temps, les auteurs proposent un modèle du dogme central de la biologie moléculaire (ADN -> ARNm-> protéine) comme un phénomène chimique se déroulant en quatre étapes (Figure 57). Comme les ingénieurs du métabolisme de la première génération (Partie 2, Chapitre 1), Voigt et Salis proposent une interprétation du dogme central comme une succession d'étapes linéaires. Dans ces quatre étapes ((A) Figure 58), ils identifient une étape dite limitante contrôlant la l'ensemble de la succession ADN->ARNm->protéine, à savoir la fixation du ribosome sur la molécule d'ADN. L'étape est alors interprétée d'un point de vue thermodynamique comme dépendant des différentes interactions moléculaires entre certaines parties du ribosome et la molécule d'ADN ((B), Figure 58).

⁸³⁰ Salis, H. M., Mirsky, E. A., & Voigt, C. A. (2009). Automated design of synthetic ribosome binding sites to control protein expression. *Nature biotechnology*, 27(10), 946 Cité plus de 1000 fois, cet article est central dans les analyses de réseaux de co-citation.

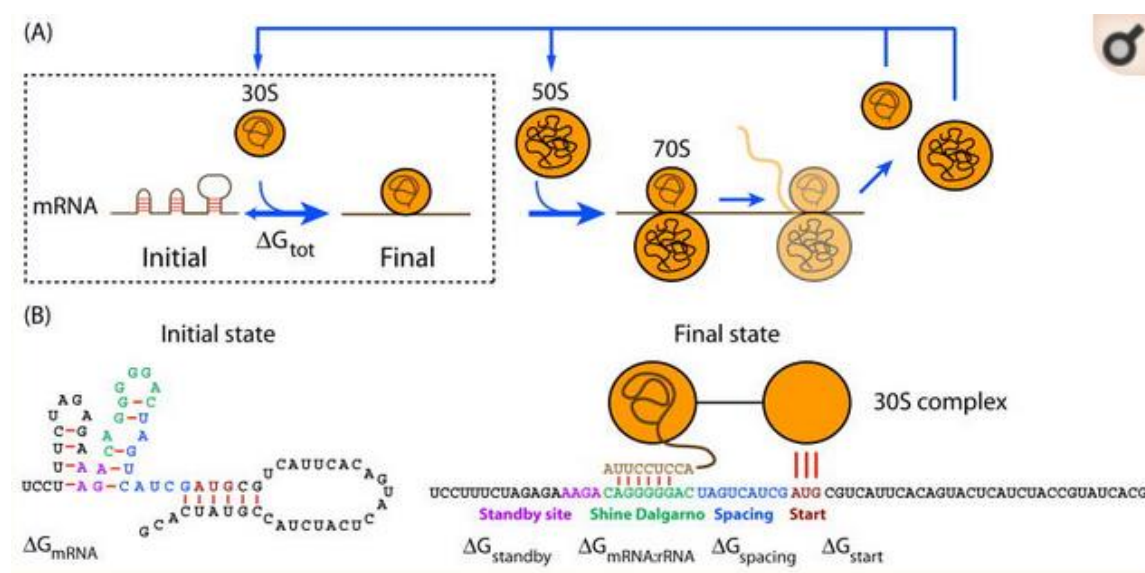


Figure 57 : Figure extraite de l'article : Salis, H. M., Mirsky, E. A., & Voigt, C. A. (2009). "Automated design of synthetic ribosome binding sites to control protein expression. *Nature biotechnology*, 27(10), 946.. La légende indique: " A thermodynamic model of bacterial translation initiation. (A) The ribosome translates an mRNA transcript and produces a protein in a four step process: the rate-limiting assembly of the 30S pre-initiation complex, translation initiation, translation elongation, translation termination, and the turnover of ribosomal subunits and other factors. (B) The thermodynamic free energy change during the translation initiation step is determined by five molecular interactions that participate in the initial and final states of the system. See text for a description of each free energy term. The Watson-Crick base pairs and G: U wobbles (red lines) are shown."

A partir de ces différentes interactions, les auteurs proposent alors de mettre en équations l'étape de fixation du ribosome. En fonction de la composition en acides aminés (A, C, T, G) de la courte séquence en amont de la séquence codante, les auteurs proposent donc une façon simple de relier le taux de protéine et une courte séquence en amont du gène codant pour cette protéine. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, ceci est d'autant plus intéressant lorsque l'on utilise des gènes synthétiques qui permettent de pouvoir déterminer la séquence d'ADN à la base près. L'objectif des auteurs est de combiner ce modèle thermodynamique à la construction de circuits génétiques. Le second temps de l'article est alors consacré à la mise à l'épreuve du modèle dans la construction de circuits génétiques (Figure 58). Les auteurs testent alors le modèle sur un circuit simple construit pour que la protéine fluorescence (ce qui est mesuré par cytométrie) dépende de l'activation de deux

promoteurs en amont (PBAD et PSal). Voigt *et al* construisent 14 circuits⁸³¹ insérés dans *Escherichia Coli* où le variant de la séquence est la séquence RBS qui sont.

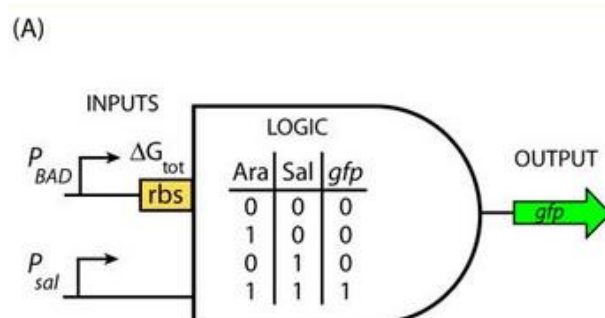


Figure 58 : Figure extraite de l'article : Salis, H. M., Mirsky, E. A., & Voigt, C. A. (2009). "Automated design of synthetic ribosome binding sites to control protein expression. *Nature biotechnology*, 27(10), 946. La légende de la figure indique: Optimal connection of a sensor input to an AND gate genetic circuit. (A) A functional AND gate genetic circuit will only turn on the gfp reporter output when both the PBAD and P_{sal} promoter inputs are sufficiently induced by arabinose and salicylate, respectively".

Nous avons pu voir précédemment que l'approche biobrick™ a initialement abordé la notion de contrôle à l'échelle moléculaire par des tentatives de standardisation d'un module particulier à savoir le promoteur (Partie 1, Motif 3). Néanmoins, la standardisation de promoteur menée par le BioFAB est un échec. Les travaux sur la mise de métriques des éléments standards sont marginaux et si les promoteurs créés par Endy sont qualitativement intéressants⁸³² (fort, moyen, faible), leur comportement est toujours variable en fonction des interactions entre *parts* et avec le microorganisme. Dans l'article, Voigt et al ne cherchent pas à développer des parts standards qui fonctionneraient de manière similaire dans n'importe quel organisme (« contexte ») mais à standardiser les relations entre ces parts.

Plus largement, l'article montre une articulation concrète des communautés d'ingénierie métabolique et de biologie synthétique à travers la notion du contrôle qui conceptuellement est un objectif partagé par les deux disciplines⁸³³. Pour l'ingénierie métabolique, le contrôle est l'une des raisons qui a permis au domaine de se dissocier

⁸³¹ La composition des circuits est en soi intéressante puisque les promoteurs sont issus des répertoires biobrick™ alors que les séquences RBS ont été introduites par des méthodes traditionnelles de clonage.

⁸³² Nous renvoyons ici au Motif 3 de la Partie 1 ainsi qu'aux pratiques décrites dans le chapitre suivant.

⁸³³ Le cas français montrera des applications du RBS auprès des ingénieurs du métabolisme.

de l'ingénierie chimique. L'argument, revendiqué au tournant des années 2000 par Stephanopoulos pour convaincre les ingénieurs chimistes de l'intérêt de la discipline qu'il était en train de structurer, était de voir dans la molécularisation des procédés chimiques, une singularisation du contrôle des étapes de procès (Partie 2, Chapitre 2). En faisant de l'enzyme le pendant des opérations unitaires, les ingénieurs du métabolisme espéraient ainsi pouvoir développer de nouvelles stratégies de contrôle à l'échelle moléculaire ce qui est également au cœur de la biologie synthétique qui cherche à construire des circuits de régulations génétiques inspirés de logiques cybernétiques.

2) La biologie synthétique : un nouveau souffle pour les programmes du *Department Of Energy* (DOE)

Le soutien du DOE envers la biologie synthétique varie considérablement. En 2015, alors que le *Woodrow Wilson center* ne crédite l'agence de l'énergie que de 10% des financements publics envers le domaine (30 millions d'euros), une autre étude écrite par Huimin Zhao, parue la même année, avance le chiffre de 750 millions de dollars (Figure 59). Comment comprendre cet écart ?

Nous proposons l'interprétation selon laquelle l'histoire de l'engagement de l'agence de l'énergie en matière de biologie synthétique est celui de la re-labellisation d'une partie de ses programmes du début des années 2000. Dans ce paragraphe, nous caractérisons l'investissement du DOE envers la biologie synthétique d'instrumentale dans le sens où il s'agit de s'appuyer sur un domaine prometteur pour légitimer des programmes et infrastructures déjà en place et investir dans des axes de recherche secondaires. De plus, la notion d'instrumentale renvoie au statut de la biologie synthétique qui est pour l'agence davantage une « boîte à outils » qu'un nouveau domaine. Enfin, le caractère instrumental n'est pas unilatéral et les programmes ou initiatives du DOE sont également investis par les biologistes de synthèse qui trouvent auprès du DOE de la visibilité et des ressources précieuses pour la stabilisation de la biologie synthétique. Pour illustrer ce statut instrumental, nous nous appuyerons sur deux exemples : à savoir, la ré-orientation des programmes de biofuels vers le développement de nouveaux procédés pour l'industrie chimique et, la conversion partielle de l'un des centres de séquençage du projet génome humaine vers la synthèse de gène.

a Des biofuels aux bio-procédés de l'industrie chimique

En 2004, le DOE publie le rapport " *Top Value Added Chemicals from Biomass* " (2004). Nous avons déjà mentionné comment ce rapport a permis à de jeunes ingénieurs du métabolisme comme Kristala Prather de pouvoir mettre au point des programmes de recherche autour de la construction de nouvelles voies métaboliques. Le développement de bio-procédés pour l'industrie chimique n'est cependant pas l'axe prioritaire de l'agence fédérale qui lance un programme majeur pour la production de biofuels dont Jay Keasling est l'un des principaux bénéficiaires (Partie 2, Chapitre 3).

Major synthetic biology centers/initiatives in the U.S.

Agency	Program name	Lead institution	Program duration	Funding (million dollar)
NSF	Synthetic Biology Engineering Research Center (SynBERC)	UC Berkeley	2006–2016	39
DOE	DOE Bioenergy Science Center	Oak Ridge National Lab	2007–2018	250
DOE	DOE Great Lakes Bioenergy Research Center	U Wisconsin/Michigan State University	2007–2018	250
DOE	DOE Joint BioEnergy Institute	Lawrence Berkeley National Lab	2007–2018	250
NIH	Center for Systems and Synthetic Biology	UC San Francisco	2011–2016	15
NIH	MIT Center for Integrative Synthetic Biology	MIT	2013–2017	12
NIH	Genomes-to-Natural Products program	Rockefeller University/Stanford	2014–2019	20
DOD-DARPA	Living Foundries: ATCG	MIT/U Texas/Caltech/J Craig Venter Institute	2011–2014	35
DOD-DARPA	Living Foundries: 1000 Molecules	UC Berkeley/MIT/Harvard/UIUC/U Colorado/Zymergen/Amyris	2013–now	110

Figure 59 : Principaux programmes financés en biologie synthétique aux Etats-Unis. Source : Si, T., & Zhao, H. (2016). *A brief overview of synthetic biology research programs and roadmap studies in the United States. Synthetic and systems biotechnology, 1(4), 258-264*

La conversion de Jay Keasling à la biologie synthétique est également celle d'une partie de ses financements dédiés aux bioénergies qui sont désormais associés à la biologie synthétique. Rappelons ici qu'en 2007, Keasling s'est vu attribuer 135 millions de dollars pour fonder le *Joint Bioenergy Institute* pendant que le pétrolier British Petroleum investissait 500 millions de dollars pour fonder l'Energy Biosciences Institute (EBI) à Berkeley. Les deux instituts hébergent deux des premiers centres de biologie synthétique de la côte ouest, le SynBERC et le Centre de Biologie Synthétique et Systémique accueillant entre autres Adam Arkin et Chris Anderson. Avec le départ de Christopher Voigt pour le MIT, Jay Keasling est la figure scientifique et institutionnelle dominante de la biologie synthétique de la baie de San Francisco. Les épreuves rencontrées par les biobrick™ au début des années 2010 et la centralisation des programmes de la DARPA marginalisent définitivement

les tenants de l'approche biobrick™ de Berkeley qui se convertissent à l'ingénierie métabolique ou bien tout simplement abandonnent le domaine⁸³⁴.

En 2014, la stratégie de re-labellisation du centre se poursuit autour d'une association avec la *National Science Foundation* (NSF). Les deux agences commandent un rapport à l'Académie des Sciences des Etats-Unis afin de faire un état des lieux des recherches sur ces bio-procédés. L'année qui suit, l'académie publie le rapport "*Industrialization of Biology: A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals*" qui est présenté comme une feuille de route pour le développement de la biologie synthétique. Cette dernière est désignée comme « l'élan » pour « accélérer la production biologique de produits chimiques ». La biologie synthétique y est définie comme « une boîte à outils, et pas une fin en soi » particulièrement utile pour « construire de longues bandes d'ADN et éditer⁸³⁵ les génomes des organismes naturels » (p18). Sans rentrer dans le détail du rapport, indiquons seulement comment sont articulées l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique. La première est considérée comme étant à la source du renouvellement de procédés industriels chimiques par la construction de voies métaboliques. La seconde est mentionnée pour ses capacités à pouvoir contribuer à l'autonomisation et au contrôle de ces voies métaboliques au sein d'une large gamme de microorganismes. La cohérence entre les différentes disciplines repose sur les services de l'industrie de gènes synthétiques ainsi que sur l'automatisation des pratiques de laboratoires.

Membres du comité de la feuille de route américaine en faveur de la biologie synthétique

THOMAS M. CONNELLY, JR. (Chair), E. I. du Pont de Nemours & Company MICHELLE C. CHANG, University of California, Berkeley LIONEL CLARKE, UK Synthetic Biology Leadership Council ANDREW D. ELLINGTON, University of Texas at Austin NATHAN J. HILLSON, Lawrence Berkeley National Laboratory RICHARD A. JOHNSON, Global Helix LLC
--

⁸³⁴ " When a grad student want to apply, MIT is definitely number 1 in terms of people preference, they have very nice people, doing interesting thing, more interesting that what you can doing Berkeley. Berkeley is much more practical... We all do Metabolic Engineering now!" Entretien réalisé avec un ancien PI de SynBERC, mars 2016

⁸³⁵ Nous reviendrons sur l'usage de ce terme dans la conclusion générale.

JAY D. KEASLING, University of California, Berkeley
STEPHEN S. LADERMAN, Agilent Technologies, Inc.
PILAR OSSORIO, University of Wisconsin Law School
KRISTALA L. J. PRATHER, Massachusetts Institute of Technology
RESHMA P. SHETTY, Ginkgo Bioworks, Inc.
CHRISTOPHER A. VOIGT, Massachusetts Institute of Technology
HUIMIN ZHAO University of Illinois, Urbana-Champaign

Sous les recommandations du DOE et de la NSF, des scientifiques appartenant à des domaines aussi divers que « *la chimie de synthèse, l'ingénierie métabolique, la biologie moléculaire et la biologie synthétique* » se réunissent à Washington pendant deux journées d'audition. La composition des membres de la commission chargée de la rédaction du rapport est éclairante pour illustrer le caractère instrumental de la biologie synthétique au sein des dispositifs du DOE. Pour ce dernier, il s'agit de dissoudre la question des frontières disciplinaires pour associer des communautés de scientifiques à des industries centrales de l'industrie chimique. La commission rassemble des hauts cadres de l'industrie, des chercheurs académiques ainsi qu'une start-up que nous avons déjà rencontrée de nombreuses fois : *Ginkgo Bioworks*. La présidence de la commission est confiée à Thomas Connelly, le directeur de l'innovation de l'entreprise DuPont⁸³⁶ aujourd'hui devenu directeur de l'*American Chemical Society* (ACS). Il est assisté par Lionel Clarke, un ancien cadre de la recherche de l'entreprise Shell récemment converti à la biologie synthétique⁸³⁷. La plupart des chercheurs académiques appartiennent au domaine de l'ingénierie métabolique dont ils sont d'éminentes figures (Huimin Zhao, Jay Keasling, Kristala Prather) et qui sont des habitués de la proximité avec les industriels de la chimie. La présence de Zhao illustre également l'appel d'air initié par les membres fondateurs du SynBERC investis dans l'ingénierie métabolique (Keasling et Prather) auprès de toute la communauté d'ingénierie métabolique qui voit dans la biologie synthétique un label opportun pour se positionner au premier plan de la recherche stratégique dans les sciences du vivant. Les deux journées de conférences sont ainsi marquées par les

⁸³⁶ Thomas Connelly est aujourd'hui directeur de l'*American Chemical Society* (ACS).

⁸³⁷ Lionel Clarke est une figure centrale de la biologie synthétique britannique. Depuis 2012, Clarke est co-président du *Synthetic Biology Leadership Council* (SBLC), une organisation mise en place pour suivre le déploiement de la biologie synthétique au Royaume-Uni suite aux investissements faramineux alloués au domaine au début des années 2010.

interventions de plusieurs membres du groupe-cœur de l'ingénierie métabolique identifiés dans la partie précédente (partie 2, chapitre 3) comme James C Liao ou bien Bernhard Palsson qui représente l'entreprise qu'il a fondée au début des années 2000, *Genomatica*. Enfin, on trouve également la présence de deux acteurs clés de la biologie synthétique ce qui souligne encore davantage la transformation des rapports de force de la jeune discipline. Ancien ingénieur chimiste de formation, Chris Voigt est désormais entièrement converti à l'approche électronique de la biologie synthétique dont il est l'un des chefs de file. Sa présence au sein du comité renforce encore un peu plus sa position de porte-parole de la biologie synthétique académique. Drew Endy est certes auditionné mais il garde un souvenir très amer de l'audition et vit le titre du rapport comme une trahison de l'agenda initial de l'utopie biobrick™ :

« Vous connaissez le titre du dernier rapport de l'académie des sciences pour la biologie synthétique ? Industrialiser la biologie. C'est stupide ! Pourquoi veulent-ils appliquer une métaphore du 19^{ème} siècle au monde du vivant ? »

Entretien avec Drew Endy, mars 2016

D'autres pionniers des biobrick™ sont cependant présents comme la co-fondatrice de l'entreprise *Ginkgo Bioworks*, Reshma Shetty. Nous avons vu un peu plus haut que la jeune entreprise a progressivement abandonné l'utilisation des biobrick™ pour transformer son modèle économique. A partir de 2015, la start-up *Ginkgo Bioworks* devient, l'une des entreprises se revendiquant de la biologie synthétique les plus en vue avec notamment une levée de fonds d'environ 50 millions de dollars. Deux années plus tard, la start-up lève 275 millions de dollars sur les marchés et est évaluée à près d'un milliard de dollars⁸³⁸. Ginkgo se positionne comme un nouveau type de start-up de biotechnologie orientée vers toute entreprise désireuse de vouloir développer des bioprocédés en vendant une souche industrielle⁸³⁹. La promesse est la suivante : peu importe le composé qu'une entreprise désire produire, Ginkgo assure alors livrer un micro-organisme pouvant synthétiser ce produit au stade de la preuve de concept. Il ne s'agit donc pas de faire produire « certains » produits par « certains » micro-organismes mais n'importe lesquels. Pour ce faire, et c'est ce qui

⁸³⁸ 14 décembre 2017, <https://techcrunch.com/2017/12/14/gingko-bioworks-secures-275-million-in-series-d-valuing-the-company-at-over-1-billion/?guccounter=1>

⁸³⁹ Le slogan de l'entreprise est limpide sur ce sujet « L'organise est le produit ».

motive leur présence au sein de la commission, l'entreprise mise sur une automatisation complète des pratiques de laboratoires. Le but est de financer d'immenses parcs d'instruments pour produire le maximum de constructions génétiques sur le modèle du *screening*⁸⁴⁰.

En résumé, ce rapport souligne le caractère instrumental de la biologie synthétique pour le DOE qui s'appuie sur la biologie synthétique comme un ensemble de technologies pour renouveler des programmes de recherche dormants. Ceci participe à attirer des membres de l'ingénierie métabolique au-delà des membres fondateurs de SynBERC mais également des membres de la biologie synthétique qui ont tourné le dos à l'approche biobrick™.

b Du séquençage de l'ADN à sa synthèse

Le second exemple concerne la manière dont le DOE investit la biologie synthétique pour reconvertir l'un de ses programmes le plus emblématique à savoir le projet génome humain (PGH). Si le NIH est l'agence qui décide peu à peu des orientations du PGH, le DOE est l'initiateur du programme et l'agence participe de façon non négligeable au séquençage notamment à travers le *Joint Genome Institute (JGI)*, un centre basé à Walnut Cree en Californie. Au sortir du PGH au début des années 2000 ; l'une des principales problématiques est d'amortir les couteux instruments utilisés pour le séquençage de l'ADN (puces à ADN, robots de pipetage). Pour cela, le centre poursuit l'entreprise de séquences de génomes, au-delà de l'homme ou d'espèces végétale, pour investir dans le séquençage massif de micro-organismes venant faire grossir les bases de données génomiques. L'émergence de la biologie synthétique offre au centre une nouvelle voie de reconversion. Au début des années 2010, le centre californien lance un programme pour la biologie synthétique à destination des laboratoires académiques⁸⁴¹. La nature du soutien est des plus inattendus puisqu'il ne s'agit pas d'argent mais d'ADN synthétique. Les équipes lauréates du programme envoient au centre les séquences d'ADN nécessaires pour

⁸⁴⁰ Roosth propose alors de discuter le développement des lourdes infrastructures automatisées (*foundries*) développés dans les entreprises Amyris et Ginkgo Bioworks depuis une perspective d'économie politique à la lumière des modèles de rationalisation du travail canonique que sont le fordisme et le « système Toyota » (Roosth, 2017). Pour un travail qui articule davantage les pratiques effectives des scientifiques, l'instrumentation et l'organisation du travail à l'ère de la génomique, nous renvoyons à la thèse de Vincent Ramillon, « Les deux génomiques » (Ramillon 2007).

⁸⁴¹ Une équipe d'une dizaine de personnes est alors formée au sein du centre "*The DNA synthesis and assembly group*". Elle est dirigée par un ancien doctorant en génomique, Sam Deutsch que nous avons pu rencontrer et qui nous a fait visiter le centre le 31 mars 2015.

leurs constructions génétiques. Le JGI ne synthétise pas lui-même l'ADN mais il achète aux industries d'oligonucléotides comme IDT de courtes séquences d'oligonucléotides qui sont ensuite assemblées au sein du centre californien. Ce système permet au JGI de remobiliser une partie des robots automatiques de paille nécessaire pour l'assemblage de ces fragments d'ADN.

Cette reconversion de l'instrumentation est également une nouvelle brèche dans laquelle se nouent les pratiques de l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique. L'un des projets retenus par le JGI est porté par Kristala Prather qui obtient une bourse de 250 000 paires de bases d'ADN synthétique. Le projet est en réalité une collaboration concernant l'optimisation de la voie de l'acide glucarique entre Abril, une post-doctorante de Prather et ancienne stagiaire d'Amyris, et Barry, post-doctorant de Chris Voigt. Dans la partie précédente, nous avons vu que l'équipe de Prather mobilisait peu les constructions de la biologie synthétique et que lorsque certains membres utilisaient des *parts* standardisées, le résultat était peu concluant. La stratégie d'optimisation de la voie métabolique s'est transformée d'une optimisation des enzymes à une optimisation des *relations* entre enzymes. Sans que nous n'entrions ici dans le détail, indiquons que le projet du JGI est l'occasion pour le groupe de Prather de pouvoir tester un grand⁸⁴² nombre de combinaisons de voies différentes où chaque enzyme est associé à différents promoteurs. L'association avec un membre de l'équipe de Chris Voigt permet d'avoir accès à certaines compétences de modélisation et d'automates d'assemblage d'ADN. De façon indirecte, le projet du JGI offre donc l'opportunité à des ingénieurs métaboliques de formation (Prather et Voigt) de ré-investir des méthodes classiques de l'ingénierie chimique que l'on pourrait qualifier de *screening* s'appliquant désormais non plus à des variants moléculaires mais à des variants de combinaisons d'éléments génétiques.

A la différence de Jay Keasling, Chris Voigt est un jeune ingénieur chimiste au moment de l'émergence de la biologie synthétique. Impliqué dans les institutions de l'ingénierie métabolique, il n'est cependant pas une figure centrale d'un domaine déjà stabilisé. Il reconvertit alors ses compétences dans le domaine émergent de la biologie synthétique pour proposer des stratégies intermédiaires dans l'ombre de

⁸⁴² Quatre répertoires (*libraries*) sont commandés au JGI. Deux répertoires contiennent 25 variants différents des deux enzymes limitantes. Deux autres répertoires contiennent un grand nombre de promoteurs et de terminateurs.

Drew Endy et de l'orthodoxie de la standardisation des biobrick™. S'il partage avec Drew Endy, le projet radical d'appliquer les principes de l'ingénierie électronique à la biologie, il laisse celui-ci façonner une biologie synthétique attrayante, fun et connectée à de multiples espaces institutionnels en particulier à travers la question des risques potentiels de la biologie synthétique. Au connexionnisme des risques, proposé par Angeli-Aguiton pour qualifier le travail politique de Endy⁸⁴³, il faut ajouter l'intégrationnisme académique de Voigt qui propose un travail parallèle et souterrain à l'approche biobrick™. On ne saurait réduire cette expression au contenu du programme de recherche qu'un chercheur déploie autour de la production de circuits génétiques intégrés sur le modèle de l'électronique (Partie 1, Motif 3). S'il est peu présent dans les espaces des biobrick™ il est au cœur de la construction académique du domaine et fonde plusieurs revues. L'intégrationnisme académique renvoie plus largement à la stratégie du DOE de raccrocher des programmes existants à une nouvelle discipline et d'associer l'industrie chimique et l'académie par les organisations professionnelles légitimes comme (Académie des Sciences).

Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous nous sommes efforcé de rendre compte de l'épaisseur du processus de démarcation qui autonomise la biologie synthétique comme nouvelle discipline académique et la distingue de l'ingénierie métabolique. Un commentaire général s'impose d'emblée à savoir le fait que le résultat de ce processus est le fruit d'interactions complexes entre scientifiques, microorganismes, stratégies d'agences de financement et agendas industriels dont on peut dégager deux mécanismes plus précis.

La biologie synthétique se stabilise au carrefour de la marginalisation des biobrick™ et de l'articulation avec l'ingénierie métabolique. L'utopie biobrick™ est marginalisée et progressivement exclue du cœur du projet scientifique. L'utopie biobrick™ a été décisive pour la cohésion initiale de la communauté à travers un chapelet d'organisations (SynBERC, iGEM, BBF) mais également pour la fabrication d'un discours conceptuel de rupture résumé dans le fait de « *faire de la biologie une*

⁸⁴³ « Le connexionnisme des risques trouve sa source dans la politisation de la communauté des ingénieur.e.s par les Practices et façonne un réseau distribué des autorités sur les problèmes. » (Angeli-guiton 2014 : 366).

discipline ingénieure » ou encore pour l'anticipation des critiques et des régulations du domaine. Elle a cependant été progressivement placée de l'autre côté de la frontière de la biologie synthétique, dans un espace où elle a perdu toute prétention à la scientificité. Garant institutionnel des biobrick™ au moment de la création du SynBERC, Keasling se désinvestit peu à peu ; ce qui offre à Chris Voigt l'occasion de se positionner comme la figure centrale de la biologie synthétique. Formé lui aussi à l'ingénierie chimique, Voigt réinvestit ses savoirs et joue de sa position frontière pour déployer des dispositifs de formation de communauté scientifique depuis les répertoires classiques de la profession scientifique (journaux, conférences). Il capitalise alors les ressources académiques et il devient l'opérateur d'un système expérimental centralisé (*foundries*) qui s'inspire des logiques de *screening* où il s'agit non pas de standardiser les entités, mais les protocoles.

Sans y proposer une lecture fonctionnaliste, on peut néanmoins considérer que les biobrick™ ont « tamponné » la stabilisation de la biologie synthétique dans le sens où cette marginalisation a été progressive (temporisation) et relativement continue (tampon au sens d'intermédiaire). Alors que l'importance du travail en amont de Endy doit à nouveau être souligné, nous avons voulu montrer en quoi celui-ci se double d'un travail plus profond et discret mené par d'autres scientifiques dont la figure exemplaire Chris Voigt qui s'appuie sur l'utopie biobrick™ pour déployer une stratégie plus classique d'entrepreneuriat académique. Pour Endy, la stabilisation d'une biobrick™ standardisée est la condition d'une biologie ouverte, accessible au plus grand nombre. Malgré sa marginalisation, il revendique une biologie synthétique "freak [*anormal, insolite*] "⁸⁴⁴. Pour Voigt, il s'agit surtout de standardiser les relations entre *parts* mais aussi entre utilisateurs de *parts* en se concentrant sur les registres professionnels.

Tableau 12: Tableau récapitulatif des relations entre les approches rencontrées dans le chapitre

	biobrick™	Biologie Synthétique	Ingénierie métabolique
Bio-objets	biobrick™/devices orthogonaux	Circuits génétiques/Fonctions diverses/Régulation informationnelle du	Voie métabolique/En interactions minimales et contrôlées avec le microorganisme hôte/régulation

⁸⁴⁴ Lors de notre entretien avec Drew Endy le 31 mars 2016, ce dernier nous a ainsi « vouloir maintenir le côté *freak* de la biologie synthétique. »

		circuit (fonction).	métabolique du circuit (production)
Agences	DARPA (expérimental)/NSF	DARPA/ NSF	NSF/DOE
Industrie/ Start-up /produits	Industrie de gènes synthétique (DNA2.0, GenArt, Codon Devices)	Pfizer/DSM, Synlogic , bactérie/virus ingénierisé.	DuPont/Merck Amyris/LS9 , food/chemicals/pharmaceuticals
Figures	Endy , Knight, Rettberg	Voigt , Lu, Weiss, Collins, Keasling	Stephanopoulos , Sinskey,

Plus largement, ce travail de démarcation met à jour les modalités de structuration de la bio-ingénierie aux Etats-Unis. Il s'agit d'abord de construire des nouveaux bio-objets, à savoir les circuits génétiques, qui constituent le cœur du travail scientifique. Que cela soit pour connaître de nouveaux mécanismes de régulation du vivant ou bien contrôler le vivant, les biologistes de synthèse construisent des circuits génétiques. Ensuite, la prise en compte de la spécificité de la biologie est nécessaire dans la stabilisation de ces bio-objets. Ainsi, le désir d'orthogonalité radicale entre les constructions génétiques produites et le milieu dans lequel elles évoluent est confronté aux résistances des micro-organismes. Ces résistances doivent être amplifiées au regard de l'importance des organismes dans la biologie contemporaine. Derrière les micro-organismes, on trouve ainsi des communautés de praticiens- avec leur économie morale pour parler comme Kohler (1994), mais aussi des savoirs et des modes de production industriels qui contraignent les pratiques mais permettent aussi de les imposer en cas d'aillance. Ainsi, les bio-objets doivent également être associés à des produits. Une autre manière de décrire cela est de considérer que l'industrie est décisive dans l'établissement de la crédibilité du domaine, en particulier de l'industrie pharmaceutique. Le processus de démarcation de la bio-ingénierie ne concerne pas uniquement la frontière science/non-science mais également innovation/production. Enfin, les organisations dominantes du monde universitaire (agences fédérales ou universités) jouent un rôle essentiel que cela soit dans la stabilisation des communautés et des savoirs sous la forme disciplinaire ou bien dans l'intéressement des industries. Souvenons-nous que l'ingénierie métabolique s'était constituée comme discipline grâce aux soutiens de la NSF et du MIT puis du DOE. Il en est de même avec la biologie synthétique, à la différence que c'est ici la DARPA qui occupe le rôle central et qui travaille à développer de nouveaux programmes et distinguer la biologie synthétique des formes préexistantes (comme l'ingénierie métabolique).

Chapitre 3: L'adiscipline de la bio-ingénierie en France

« Dans le monde qui est le nôtre aujourd'hui, et plus encore dans le monde futur, à la fois mondialisé et agile, monde nomade décrit par Jacques Attali il y a quelques années, qui correspond aussi, chez Joseph Schumpeter, au principe de destruction créatrice grâce à l'innovation, notre système de recherche doit avoir les moyens d'une plus grande capacité de réaction. »

Geneviève Fioraso, alors Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, lors du colloque international sur l'innovation organisé par Génopole le 12 octobre 2013.

Introduction

Traversons une dernière fois l'Atlantique pour étudier l'émergence de la biologie synthétique en France où elle débarque au milieu des années 2000 par les biobrick™ à travers le concours iGEM . Malgré cette sensibilisation précoce, les quelques études sur le développement de la biologie synthétique publiées au début des années 2010 sont unanimes sur le faible niveau de structuration du domaine dans l'hexagone (Angeli Aguiton 2014; Meyer 2013b; Meyer et Molyneux-Hodgson 2016). L'analyse scientométrique du chapitre 1 confirme ces premières observations et atteste d'une production scientifique française plutôt faible alors qu'aucune organisation de l'hexagone ne compte parmi les centres de production académique majeurs du domaine. Dans un pays où, nous l'avons vu avec l'ingénierie métabolique, l'horizon disciplinaire de la bio-ingénierie ne semble pas être privilégié, comment, où et par qui est accueillie et transformée l'ambition de faire advenir la « vraie » bio-ingénierie ? Le chapitre tente de répondre à ces questions en suivant un ordre chronologique en deux temps. Dans un premier temps (milieu des années 2000-2013), la biologie synthétique est saisie comme un terme parapluie (Rip et Voß 2013) à partir duquel s'élaborent différentes stratégies définitionnelles qui se confrontent dans des espaces

institutionnels spécifiquement consacrés⁸⁴⁵. L'enquête nous mènera d'abord au Génomipole d'Evry autour de la création du premier centre de recherche consacré à la biologie synthétique, l'institut de biologie systémique et systémique (iSSB). Nous suivrons alors la trajectoire du biologiste François Képès qui se saisit de l'utopie biobrick™ pour investir la biologie synthétique comme discipline et prolonger un programme scientifique déjà existant autour de la biologie des systèmes. Plus que le récit d'une traduction réussie, nous suivrons les nombreuses résistances et obstacles auxquels se confronte l'entreprise de disciplinarisation de la bio-ingénierie d'un chercheur académique héritier d'une vision fondamentale de la biologie. Ensuite, nous décrirons la réception de la biologie synthétique à l'INSA de Toulouse, le cœur de l'ingénierie métabolique française, comme un travail de re-labellisation de pratiques déjà existantes et de labellisation porté par le *Toulouse White Biotechnology* (TWB). Enfin, nous verrons comment ces deux manières de saisir la biologie synthétique interagissent au sein de la seule organisation spécifique à la biologie synthétique : l'Observatoire de la Biologie de Synthèse (OBS) mais aussi comment le travail de démarcation de la biologie synthétique comme domaine émergent est finalement abandonné.

Dans un second temps (2013-aujourd'hui), nous verrons que si la biologie synthétique ne s'autonomise pas comme une discipline académique, elle n'est pas sans existence institutionnelle ni sans effet sur les pratiques scientifiques. Analytiquement parlant, l'opération de la stabilisation de la biologie synthétique n'est pas la délimitation mais l'*articulation* (entre discours, pratiques, lieux de savoirs, figures de scientifiques). D'abord nous présenterons les étapes de la redéfinition de la biologie synthétique comme technologie dans les discours et les espaces institutionnels ainsi que ce que permet cette redéfinition. Nous verrons qu'une des principales conséquences est le rapprochement institutionnel du Génomipole et de l'INSA de Toulouse. L'enquête porte ici sur les cours de chimie biologique du Collège de France de l'année 2014-15, la création du Groupement De Recherche (GDR) de biologie de Synthèse et des Systèmes ainsi que sur l'analyse des rapports et initiatives gouvernementales entre 2013 et 2016. Ensuite, nous décrirons les pratiques de la biologie synthétique au TWB et au iSSB. Pour cela nous suivrons plus particulièrement le travail de

⁸⁴⁵ Rip et Voss parlent alors "d'institutionnalised 'trading zones' between science and societal issues and their spokespersons", c'est à dire des espaces consacrés aux rapports entre sciences et sociétés. (Rip et Voß 2013)

l'équipe de Jean-Loup Faulon, directeur de l'iSSB, puis le projet CARBOYEAST, financé par le TWB et dirigé par Denis Pompon depuis l'IINSA de Toulouse. Nous serons ici particulièrement vigilants à la manière dont l'articulation pensée depuis les institutions est appropriée dans les pratiques des acteurs et depuis les cultures épistémiques locales. Ceci est rendu possible par notre travail d'ethnographie réalisé au sein du l'iSSB (6 semaines en 2014) et sur le campus de l'INSA (6 semaines en 2015) où nos observations ont pu être complétées de plus de 70 entretiens.

A. Les débuts de la biologie synthétique en France : Un terme-parapluie qui prend l'eau

1) Des biobrick™ au Génopole ?

Mercredi 1^{er} Octobre 2013, 1^{er} jour d'observation à l'Institute of Systems and Synthetic Biology (iSSB) du Génopole.

François Képès, directeur de recherche au CNRS et responsable de l'équipe MEGA ("Modelling and Engineering Genome Architecture") descend m'ouvrir la porte du bâtiment hébergeant l'institut dont l'accès est réservé aux titulaires d'une carte magnétique. Il me guide alors vers la salle de réunions pour une discussion d'accueil qu'il débute en me proposant une rapide lecture du paysage qui s'offre à nous depuis la baie vitrée. La vue est quelque peu gênée par des trophées de la compétition iGEM et des post-it mis bout à bout découpant le slogan visible uniquement depuis l'extérieur "iGEM TEAM 2014". « Ici c'est le campus 1 du Génopole, là, derrière la nationale 7, c'est le nouveau bâtiment du centre hospitalier sud francilien, plus de 1000 lits ce qui en fait un des plus grands hôpitaux de la région parisienne. C'est juste derrière la pépinière [entreprises] du Génopole. A droite, il y a le centre de bio-production de Génopole ouvert en 2012 qui fabrique des anticorps monoclonaux et des protéines recombinantes. » Képès souligne de la main, de massifs bâtiments qui cassent l'homogénéité du tissu urbain alentours. Après une discussion de plusieurs dizaines de minutes, Képès m'entraîne alors dans les locaux de l'institut qui s'étend sur les deux ailes du deuxième étage du bâtiment 6. Les murs sont tapissés de posters de communication scientifique abondamment illustrés. Méthodiquement, chaque salle m'est décrite selon l'appartenance organisationnelle (« ici c'est le laboratoire de l'équipe MEGA »), l'usage et les usagers ainsi que les règles associées (« interdiction de toucher à quelque chose sans blouse »). On croise peu de monde, quelques femmes en blouse qui

marchent d'un pas pressé un bac de glace à la main. On salue des hommes assis à leur bureau devant un écran d'ordinateur. Les arrêts sont inégaux. Si nous passons rapidement devant les bureaux administratifs, les laboratoires de biologie « humide » (« des équipements de biologie moléculaire classique ») et plusieurs pièces aux portes closes, Képès s'attarde sur une salle regroupant une instrumentation plus massive : « voilà la plateforme AbSYNTH ». Pour accéder à la plateforme, on passe devant trois tables recouvertes de livres ouverts, feuilles de brouillons qui côtoient des paquets de biscuits et de céréales éventrés. Face à mon regard insistant Képès m'explique : « C'est ici que l'équipe iGEM travaille avant son départ pour Boston ». En entrant dans la salle de la plateforme, on est frappé par le calme qui y règne. La pièce est vide à l'exception d'un homme en blouse affairé au poste de commande d'un robot automatique de pipetage Hamilton à l'arrêt. Képès m'énumère alors les instruments présents dans la pièce (appareils de PCR, une colonne de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), centrifugeuses, un sonificateur) en précisant bien qu'il ne s'agit que de la partie expérimentale de la plateforme que complète toute une série de logiciels développés par l'institut et accessibles en ligne. Les équipements et logiciels sont mentionnés non pas dans leur spécificité mais selon leur agencement et en tant qu'ils permettent la réalisation d'« un cycle ingénieur allant de la modélisation à la conception de circuits génétiques. Design, Build, Test ». La formule est lancée comme une évidence et quelques mètres plus loin, nous retrouvons le fameux cycle au cœur du poster de présentation de l'institut (Figure 61). Alors que la visite s'achève, nous sommes arrêtés par un autre visiteur accompagné de deux doctorants de l'équipe Bio-RetroPath dirigée par Jean-Loup Faulon, directeur de l'institut (les jeunes hommes sont également fondateurs de la start-up Abolis). Un léger sourire en coin, je suis rapidement présenté par Képès à l'homme que j'ai déjà reconnu pour l'avoir croisé quelques mois plus tôt lors de la conférence de préparation Groupement de Recherche de Biologie Synthétique et Systémique : « Gilles [Truan⁸⁴⁶], voici Benjamin, il est là pour un peu plus d'un mois, c'est notre embedded sociologist ».

Extrait de journal de bord, Octobre 2013

⁸⁴⁶ Gilles Truan est le responsable de l'équipe « ingénierie métabolique » au sein du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP) comme nous le verrons par la suite.

a Inscrire la biologie synthétique depuis la biologie des systèmes : la création de l'institut de biologie synthétique et systémique (iSSB)

b Le génopole : au cœur de la génomique française

En France, l'espace génomique est polarisé par le Génopole d'Evry qui se définit volontiers comme le premier 'biocluster' français. Directement issu du projet génome humain, Génopole est le fruit de l'association entre politique gouvernementale, implication d'associations de patients et engagement industriel en plein cœur de la ville d'Evry, dans la banlieue sud de Paris. La centralisation des infrastructures de la génomique française au sein de ce territoire délaissé tend certains commentateurs, à qualifier le Génopole de « *Genomics Valley* dans le désert » (Peerbaye 2004). Le trajet entre l'arrêt « Bras de fer » de la très capricieuse ligne D du RER et l'iSSB est parsemé de laboratoires, sièges d'entreprises, d'associations (Genethon notamment) ainsi que de résidences nichées entre les mailles du cluster à destination des travailleurs. Le GIP s'enorgueillit en effet de fédérer un réseau de 82 entreprises, 19 laboratoires académiques et 25 plateformes technologiques qui s'articulent autour de trois axes : innovation, génome et thérapie. Principe organisateur transversal, tant du point de vue des discours⁸⁴⁷ que de l'espace, l'innovation est un maître mot régulièrement repris pour décrire l'agencement hétérogène du Génopole et rassembler élus, industriels et académiques lors de colloques internationaux, des concours⁸⁴⁸, ou bien des ateliers⁸⁴⁹.

⁸⁴⁷ Le slogan du Génopole est « Vivre l'innovation », <http://www.genopole.fr/Genopole-en-chiffres.html#.V5ctxaLIBds>

⁸⁴⁸ Notamment le concours "Genopole Young Biotech Award" récompensant les jeunes entreprises innovantes http://www.genopole.fr/spip.php?page=rubrique_event&id_rubrique=967&event=967#.V5c396LIBds

⁸⁴⁹ « L'Atelier est une séance de travail mensuelle mettant face à face des consultants spécialisés et des entrepreneurs pour approfondir un sujet lié à la stratégie d'entreprise et au business. Ces rendez-vous gratuits sont ouverts à tous et suivis d'un déjeuner pour la poursuite des échanges. » <http://www.genopole.fr/L-atelier-7755.html#.V5c5oaLIBds>



Figure 60: Vue aérienne des activités du Génopole depuis la création du Genethon II (1995).
Source : Personnelle

La verticalité et l'unité du GIP sont assurées par le génome. Historiquement, il est aux fondements des organisations structurales du Génopole avec notamment la création et l'installation en 1997 du Génoscope qui est l'un des rares centres de séquençage non-Américain du « Projet Génome Humain ». Il donne également le nom à l'espace cognitif de la génomique qui s'est constitué au Génopole depuis le début des années 2000 notamment autour d'un certain nombre d'infrastructures technologiques partagées (les plateformes génomiques⁸⁵⁰). Symboliquement enfin, il accompagne le GIP depuis le logo du Génopole⁸⁵¹ jusque dans l'architecture des bâtiments⁸⁵². Le troisième axe est celui de la thérapie qui guide les objet/finalités de recherche ou bien l'organisation des pratiques scientifiques. Il revient en effet à l'Association Française contre la Myopathie (AFM) d'avoir été l'initiatrice de l'articulation entre Etat, Industrie et Université d'abord en finançant massivement le projet génome humain entre 1988 et 1991⁸⁵³ ensuite en participant à la production de

⁸⁵⁰ Peerbaye définit les plateformes génomiques comme étant des « équipements de recherche mutualisés, destinés à diffuser les outils et les savoir-faire indispensables à l'exploration des nouveaux objets de recherche dessinés par l'ouverture de l'espace génomique. » (Peerbaye 2004: p276)

⁸⁵¹ Le logo de Génopole représente une carte Génomique.

⁸⁵² Les escaliers, en colimaçon, sont construits à l'image d'une molécule ADN sous la forme double-hélice.

⁸⁵³ « L'AFM engage à elle seule 553 des 748 millions de francs dépensés par la France dans le Programme Génome Humain entre 1988 et 1991, soit 74% du volume financier total engagé durant la phase décisive d'amorçage du programme. » (Peerbaye 2004 : 158)

savoirs scientifiques et en associant chercheurs académiques, patients et industriels (Callon & Rabeharisoa, 2000)⁸⁵⁴. En 2005, l'AFM est encore présente dans un partenariat liant l'INSERM et l'université d'Evry dans le cadre de la création de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem), le plus grand centre français de recherche sur les cellules souches⁸⁵⁵.

c La biologie synthétique dans la continuité de la biologie des systèmes

Diplômé de l'Ecole Normale de Cachan section biochimie, François Képès se tourne progressivement vers la biologie cellulaire et soutient une thèse sur le cycle cellulaire chez les entérobactéries en 1985⁸⁵⁶ avant de rejoindre le département de biochimie de l'université de Berkeley pour un post-doctorat. En 1989, il revient en France pour fonder sa propre équipe au sein du service de biochimie et génétique moléculaire du centre du Commissariat de l'Energie Atomique (CEA) basé à Gif-sur-Yvette. S'il y rencontre d'autres scientifiques spécialisés de la biologie cellulaire comme Denis Pompon (« *Le roi du promoteur de la levure* »⁸⁵⁷), Képès se rapproche progressivement de mathématiciens :

« Je travaillais à ce moment-là sur le transport des protéines dans la levure du boulanger et [...] toutes, toutes les personnes travaillant sur la levure [...] se sont posées des questions sur la manière d'améliorer leur approche et leur potentiel de découverte à partir du jour où en 1996 le génome complet de la levure du boulanger a été publié. En ce qui me concerne ça a peut-être pris un tour plus aigu que chez d'autres. Dès 1997 j'ai commencé à travailler avec un mathématicien. Et là vraiment c'était la grande question : comment est-ce qu'on peut améliorer le processus de découverte dans ce monde nouveau post-génomique. C'est la logique du travail de 1997 qui a amené nos premières publications dans le domaine en 2002 mais aussi qui a amené cette conversion et l'apport de la biologie des systèmes dès le tout début de 1999. Donc à partir de là ici [à Génopole] en emménageant, j'ai trouvé des collègues informaticiens, et l'année suivante en 2000 des collègues informaticiens à l'IHES Institut des Hautes Etudes Scientifiques à Bure. »

⁸⁵⁴ Rabeharisoa et Callon 1999

⁸⁵⁵ Brunet et Dubois 2012

⁸⁵⁶ Képès, F. (1985). Etude physiologique du cycle cellulaire chez les Entérobactéries (Doctoral dissertation).

⁸⁵⁷ Entretien réalisé auprès de François Képès, octobre 2013

Entretien avec François Képès, octobre 2013

La publication du génome de la levure est une étape clé dans le récit de Képès qui y voit l'opportunité d'une refonte épistémologique fondée sur l'exploitation des nombreuses données issues du séquençage du génome à partir de la modélisation. En 1998, Pierre Tambourin, directeur de Génopole, propose à Képès de s'installer à Evry pour y lancer le « programme épigénomique »⁸⁵⁸. Dirigé par Képès et Gilles Bernot (mathématicien), le programme débute en 2002 dans la tour Evry 2 par la création du laboratoire infobiogen⁸⁵⁹. Soutenu par Génopole, le programme a pour objectif d'animer et de structurer une communauté de chercheurs, essentiellement francophones, en biologie des systèmes, en organisant six réunions annuelles. Conjointement, le laboratoire infobiogen-créé dans la foulée- propose un accès aux bases de données génomiques ainsi que des outils de bioinformatique pour l'exploitation de ces bases de données autour du slogan « Modéliser pour mieux comprendre le fonctionnement du vivant »⁸⁶⁰. Les travaux de Képès s'orientent alors vers la modélisation structurale du génome de la levure dans le but d'identifier l'influence de la configuration spatiale de l'ADN sur la régulation des gènes⁸⁶¹. C'est toujours dans la perspective d'une recherche très fondamentale que Képès s'intéresse en parallèle aux premiers travaux de biologie synthétique de deux équipes américaines dont nous avons déjà parlé auparavant : la construction d'un oscillateur génétique par Michael Elowitz et la construction d'un "toggle switch" par l'équipe de Jim Collins :

« L'approche d'Elowitz et de Leibler c'est de construire. [...] La biologie des systèmes permet d'explorer les principes de design utilisés dans le vivant, dans la nature, et une fois qu'ils sont explorés, à peu près compris et modélisés, la biologie de synthèse va exploiter ces principes

⁸⁵⁸ En biologie, l'épigénomique désigne l'étude des « mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte. » Wikipedia

⁸⁵⁹ Créé en 1999 par le Ministère de l'Éducation supérieure, de la Recherche et de la Technologie ainsi que par l'université d'Evry, le laboratoire infobiogen définit ses objectifs comme étant « l'offre à la communauté scientifique d'un ensemble de services dans le domaine des bases de données de biomolécules et de génomes et de leur analyse. »

http://morissardjerome.free.fr/infobiogen/www.infobiogen.fr/doc/impression1e45.html?url=presentation/info_act.contenu.php

⁸⁶⁰ <http://www.buzz4bio.com/archives-veille-information-biotech-pharma/1781-le-programme-depigenomique-inaugure-ses-nouveaux-locaux-a-la-tour-evry-2>

⁸⁶¹ Un exemple : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283603005357>

de design. Donc la quintessence de la biologie des systèmes c'est de nous fournir des principes de design du vivant. Elle les explore et la biologie synthétique les exploite. [...] Pour nous, plutôt fondamentalistes, c'est donc une suite complètement logique. Maintenant est ce que plus globalement il y a une rupture avec la biologie synthétique ? Oui néanmoins, même dans notre petite histoire, il y a un moment où il y a une forme de ... (silence) de changement, d'état d'esprit et d'approche : On va in-gé-nie-riser. Dans les approches de modélisation on commence à comprendre quelque chose ou plutôt on croit comprendre quelque chose et ça inspire immédiatement une envie de se servir d'exploiter cette compréhension pour essayer de 'faire'. Et c'est de faire au sens biotechnologique mais aussi au sens de faire au sens du biotechnologue qui construit quelque chose mais parce que ça ne marche pas exactement comme il l'espérait et donc à apprendre quelque chose d'entièrement fondamental. C'est clairement dans cette boucle de construction pour comprendre mieux et aussi pour faire mieux que l'on s'est inscrit à partir de 2005. »

Entretien avec François Képès, octobre 2013

L'articulation entre la biologie des systèmes et la biologie synthétique est présentée comme *logique* en tant que les deux domaines ne seraient que deux faces d'une même pièce pour reprendre une métaphore fréquemment utilisée⁸⁶². Tout en prenant en compte les enjeux épistémiques de cette articulation, il nous faut montrer en quoi celle-ci est d'abord un processus de logification s'opérant à différentes échelles (épistémiques, pratiques, politique et sociale) et qui accompagne la tentative d'institutionnalisation de la biologie synthétique en France par François Képès.

Du point de vue épistémique, la biologie des systèmes adopte une démarche analytique et holiste du vivant cherchant à intégrer et comprendre l'ensemble des phénomènes biologiques à travers la modélisation. Le lien entre les deux domaines a particulièrement intéressé les philosophes et certains sociologues des sciences pour analyser les dynamiques épistémiques post-génomiques. Le philosophe Michel Morange tempère les prétentions révolutionnaires de ces deux domaines⁸⁶³ en montrant que l'originalité de ces derniers n'est pas tant dans la stabilisation de nouveaux paradigmes que dans une nouvelle utilisation des modèles permettant. Pour

⁸⁶² Cette métaphore est à la fois utilisée par les biologistes et par les chercheurs en sciences sociales s'intéressant aux relations entre les deux domaines qui se constituent durant la première décennie post-génomique. Pour un exemple de philosophie des sciences (Kastenhofer 2013)

⁸⁶³ Il s'attaque notamment aux titres racoleurs annonçant que l'émergence de ces domaines serait fondée sur un changement de paradigmes. Analysant les concepts et pratiques, Morange rappelle que ces domaines s'inscrivent dans la lignée du paradigme de la biologie moléculaire. (Morange 2009)

Morange, les biologistes de synthèse envisagent de nouvelles façons de réunir expérimentalement et théoriquement la biologie évolutive et la biologie du développement. Le rôle central de la modélisation est également avancé par un autre philosophe, Gabriele Gramelsberger, dans un registre plus pratique : la construction de circuits génétiques de façon rationnelle à l'aide de logiciels de conception exige de connaître les principaux paramètres des systèmes biologiques (identifiés à partir de la biologie des systèmes). En retour, les modèles de la biologie des systèmes ne peuvent être calibrés que s'ils ont un nombre suffisant de données empiriques (Gramelsberger 2013). Képès partage ces interprétations, duquel il est d'ailleurs très familier en tant que membre associé du CREA (Centre de Recherche en Épistémologie Appliquée de l'École Polytechnique), qui font de la modélisation une pratique centrale dans l'articulation des deux domaines prolongeant par la même occasion la lignée de ses travaux. Du point de vue des pratiques, cette articulation pose donc la question de la mise au point d'un système expérimental réunissant des laboratoires « secs » et « humides » au niveau de l'instrumentation mais également des compétences des travailleurs. La jonction théorique et pratique est assurée par le cycle itératif réalisant les étapes de conception-construction-test (*Design-Build-Test*) indissociables de la mise en place d'automates. Képès travaille également à construire la communauté de biologie synthétique à partir des réseaux de collaboration et de la crédibilité capitalisée dans la biologie des systèmes. Le programme épigénomique est ainsi l'un des premiers espaces académiques depuis lequel il tente d'introduire la biologie synthétique dans le monde académique français⁸⁶⁴. Plus largement, Képès cherche à consolider une biologie des systèmes fragile institutionnellement et en quête de légitimité en l'associant à la biologie synthétique et ses promesses d'applications. En effet, au milieu des années 2000, aucun projet d'ampleur n'est annoncé en matière de biologie des systèmes à l'échelle nationale et c'est *via* les réseaux de recherches européens que cherche à s'établir la communauté à travers l'ERA NET BioSysBio lancé en 2006. Enfin, et avant d'entrer plus en détails sur les étapes de création de l'institut, arrêtons-nous quelques instants sur la représentation qu'a Képès de

⁸⁶⁴ Un groupe de travail est ainsi lancé autour de la biologie synthétique dans le cadre du programme épigénomique <http://www.epigenomique.genopole.fr/?n=Workgroups.NewSynBio?action=diff>

En 2008, il organise également le colloque "Biologie systémique et synthétique" du PRES UniverSud Paris "Approches quantitatives de la complexité biologique"

l'activité scientifique et de son rapport au politique. L'approche fondamentale que défend Képès s'inscrit dans une vision très mertonienne de la science comme activité autonome dont la seule régulation légitime est celle des pairs, garants des critères d'évaluation de la « bonne » science⁸⁶⁵. Cette vision est en déphasage avec des phénomènes de restructuration de l'organisation et de l'évaluation de la recherche à l'échelle nationale ou européenne datant également du début des années 2000 et qui introduisent de nouvelles régulations de l'activité scientifique avec pour objectif de faire de la recherche un élément majeur de la compétitivité économique⁸⁶⁶. Conscient de ces enjeux et du cadrage très fondamental de la biologie des systèmes, Képès travaille à faire de la biologie synthétique non seulement le complémentaire théorique de la biologie des systèmes mais également son pendant économique et industriel, l'avènement d'un « futur poids lourd économique »⁸⁶⁷.

Résumons la vision de Képès en matière de biologie synthétique. Cette dernière prolonge la biologie des systèmes et marque l'entrée d'un changement « d'état d'esprit » ingénieur dont nous pouvons à présent préciser les caractéristiques. Selon le scientifique, l'ingénierie de la biologie revêt trois dimensions : une dimension épistémique où l'ingénierie de la biologie correspond à la centralité de la modélisation pour prédire et contrôler les constructions génétiques, une dimension pratique à travers l'introduction d'un cycle itératif permis par une instrumentation automatisée, et enfin une dimension économique-politique en tant qu'elle permettrait de satisfaire aux nouvelles exigences sociales extérieures envers l'activité scientifique tout en maintenant une distinction stricte entre science et politique. Insistons sur le fait que cette vision diffère sur plusieurs aspects de celle des *biobrick*TM, dans le sens où il ne s'agirait pas de faire de la biologie une technologie en mettant en application des principes ingénieurs extérieurs à la biologie et issus de

⁸⁶⁵ Dans un texte célèbre, le sociologue Robert Merton définit quatre critères caractérisant la science comme une activité autonome du reste de la société : le communalisme, le scepticisme organisé, le désintéressement et le communalisme. Merton, R. K. (1942). A note on science and democracy. *J. Legal & Pol. Soc.*, 1, 115.

⁸⁶⁶ Pour ne citer que quelques-unes des mesures d'ampleur et les analyses associées on peut relever la mise en œuvre de l'espace européen de la recherche dans le cadre de la stratégie européenne de l'économie de la connaissance (Bruno 2008) ou encore le développement de la science par projet dont nous reparlerons par la suite (Barrier 2011).

⁸⁶⁷ L'expression est de François Képès dans l'article Képès, F. (2010). La biologie de synthèse: développements, potentialités et défis. In *Annales des Mines-Réalités industrielles* (No. 1, pp. 8-14). Eska.

l'informatique (découplage, abstraction, modularité) mais de dégager des grands principes organisateurs grâce à la bioinformatique à partir desquels il serait possible de reconstruire et d'optimiser des systèmes biologiques⁸⁶⁸. De même, la dimension utopique est totalement absente des ambitions de Képès qui ne fait aucunement référence à une remise en cause des régulations économiques et industrielles des biotechnologies et qui restreint la proximité avec l'informatique à un registre purement technique sans endosser les revendications "hackers" de l'utopie biobrick™. Ces divergences n'empêchent pas Képès de s'appuyer sur la visibilité de l'approche biobrick™ et ses organisations pour se positionner comme l'importateur légitime de la biologie synthétique en France comme nous allons désormais le voir autour des étapes de la construction de l'iSSB.

d L'iSSB comme *Salad Bowl*

Entre 2007 et 2010, Képès rassemble quatre équipes de recherche très différentes autour du projet de l'iSSB. Toujours dans un objectif de développer une biologie synthétique fondamentale, Képès passe plusieurs mois à chercher des chercheurs dont la visibilité et le capital scientifique sont forts.

La première équipe à rejoindre le projet de Képès est celle de Nicolas Pollet, un biologiste spécialiste du développement et de la génomique du xénope (*Xenopus tropicalis*), un amphibien très utilisé pour étudier l'embryogénèse. Installé sur le campus dédié à la pépinière d'entreprises (à quelques centaines de mètres du campus 1), l'équipe de Nicolas Pollet partage ses locaux avec la start-up *Watchfrog* spécialisée dans la production de larves de xénopes (amphibiens) génétiquement modifiés permettant de détecter des substances à de très faibles concentrations dans l'eau⁸⁶⁹. En 2008, c'est au tour d'Alfonso Jaramillo de rejoindre l'équipe de Képès suite à l'attribution du seul poste CNRS qui sera attribué à l'iSSB en dix années. Formé à la physique théorique en Espagne, Jaramillo est recruté par l'École

⁸⁶⁸ Cette approche est partagée par de nombreux scientifiques, notamment Bernhard Palsson, le directeur de thèse de Jay Keasling qui, dans l'ouvrage "Systems and Synthetic biology" publié en 2009, résume le lien entre génomique, biologie des systèmes et biologie synthétique de la façon suivante : "We can state that genomics gave rise to systems, and systems biology in turn gave rise to synthetic biology. This of course is a simplified view, but provides a first-order approximation to the historical origin and appearance of these popularly used terms." Fu, P., & Panke, S. (Eds.). (2009). Systems biology and synthetic biology. John Wiley & Sons. P11.

⁸⁶⁹ Créé en 2004 et considéré comme une spin-off du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, Watchfrog s'est récemment spécialisée dans la production de larves pouvant détecter la présence de perturbateurs endocrinaux dans l'eau. <http://www.mnhn.fr/fr/collections/ensembles-collections/ressources-biologiques-cellules-vivantes-cryoconservees/amphibiens-tests>

Polytechnique en tant qu'assistant professeur en 2003 pour poursuivre sa reconversion vers les sciences biologiques. Entre 1999, date d'obtention de son doctorat, et 2003, Jaramillo cumule les post-doctorats en bioinformatique visant à créer des modèles de prédiction de structures protéiques à partir de principes physiques qui sont ensuite « testés » à partir de données issues de la génomique. En 2007, Jaramillo cherche à monter un laboratoire expérimental pour tester *in vivo* la robustesse des modèles développés en particulier ceux dont l'objectif est de produire des circuits synthétiques. La biologie synthétique est pour Jaramillo l'opportunité de construire un système expérimental fondé sur une instrumentation et des pratiques de biologie moléculaire. Il profite de l'encadrement d'une des premières équipes iGEM pour apprendre les fondamentaux de la biologie moléculaire et se familiariser avec l'avant-garde américaine qui est présente lors des premières éditions du concours⁸⁷⁰. En 2009, soit une année après l'arrivée de Jaramillo, Jean-Loup Faulon est recruté par l'université d'Evry en tant que professeur. Titulaire d'une thèse en chiminformatique de l'Ecole des Mines en 1991, Faulon passe près de 20 ans aux Etats-Unis au sein du Sandia National laboratory (Albuquerque) où il développe des outils de prédictions algorithmiques des interactions entre protéine-protéine et enzyme-métabolite. Membre du département de biologie des systèmes du laboratoire, à sa création au début des années 2000, il rejoint le Joint Bioenergy Institute dirigé par Jay Keasling en 2007. De retour en France, Faulon entend poursuivre son travail de chiminformatique initié outre-Atlantique sur la formalisation computationnelle de la chimie. Au cours des années 2000, Faulon (co)-publie une série d'articles organisée autour du concept de signature moléculaire qui désigne⁸⁷¹ une nouvelle représentation canonique à partir de laquelle lui et ses collaborateurs élaborent des outils de prédiction fondés sur la rétrosynthèse de chemins métaboliques. Retenons de son approche son caractère chimique (on ne part pas de la molécule d'ADN mais des relations structurelles entre des molécules chimiques et une propriété/activité enzymatique) et un dispositif expérimental « sec » centré sur l'exploitation de bases

⁸⁷⁰ Voir le CV de Jaramillo où il indique. *"It soon became apparent that I had to perform the experimental validations myself to obtain the necessary feedback for the computations. This approach contrasts with many engineering disciplines, where fabrication is often decoupled from design. The introduction of the iGEM competition in 2005 provided a valuable opportunity to learn experimental molecular biology."* <http://jaramillolab.issb.genopole.fr/display/sbsite/About+us>

⁸⁷¹ "The signature of an atom is a canonical representation of the atom's environment up to a predefined height h. The signature of a molecule is a vector of occurrence numbers of atomic signatures".

de données chimiques. Bien que familier des Etats-Unis et proche de Keasling, Faulon ne montre aucune proximité avec l'approche biobrick™ et la communauté californienne de la biologie synthétique. Enfin la dernière équipe, Xénome, rejoignant l'iSSB est dirigée par deux chimistes : Piet Herdewijn (Université Catholique de Louvain) et Philippe Marlière. Ancien chercheur de l'institut Pasteur, Marlière jongle de façon provocante avec ses différentes identités institutionnelles. Prférant le qualificatif d'entrepreneur plutôt que celui de scientifique⁸⁷², Marlière navigue entre les instituts publics de recherche, dont les relations sont parfois très houleuses, et le monde de l'entreprise qu'il peuple fréquemment de nouvelles start-up. Après son départ de l'institut Pasteur en 1999 qui resurgira sous la forme d'un litige concernant la propriété intellectuelle⁸⁷³, Marlière fonde la compagnie Evologic, dont les activités de recherche ont lieu au sein du Génoscope, dont l'objectif est de modifier des bactéries de façons à ce qu'elles réalisent des réactions de chimie organique impossibles (ou très difficile) à réaliser par chimie organique. En collaboration avec le célèbre centre de recherche du Scripps (San Diego), Evologic s'intéresse aux mécanismes biochimiques de la stabilisation du code génétique. En 2001, les membres d'Evologic publient un article dans *Science* montrant l'importance d'une famille d'enzymes dont le rôle est central dans le processus dit de traduction (ARN -> protéine). Cette publication participe à une ambition plus large de la part de Marlière qui vise à étendre ou remplacer les bases azotées de l'ADN (A, C, T, G) en forçant *Escherichia Coli* à incorporer une base azotée non conventionnelle (5-chloro-uracile et non Thymine). Le raisonnement est double. Il s'agit à la fois de faire advenir tout un ensemble de réactions chimiques « bridées » par l'évolution⁸⁷⁴ et d'assurer le cloisonnement total des bactéries génétiquement modifiées avec le reste des

⁸⁷² A l'occasion des nombreuses conférences où Marlière était invité, ce dernier débute quasi systématiquement ses présentations en insistant sur son statut hybride de chercheurs-entrepreneurs.

⁸⁷³ Alors qu'il était employé à Pasteur, Marlière invente, en collaboration avec un autre scientifique Rupert Mutzel, un instrument permettant d'accélérer le processus d'évolution de bactéries en suspension. Ils déposent un brevet au titre d'inventeur mais voit leur exclusivité révoquée par le demandeur, l'Institut Pasteur, qui attribue l'exploitation de la propriété intellectuelle à une compagnie Evo-Solution. En 2007, l'Institut est condamné à payer 150 000 euros d'amendes après avoir été attaqué en justice par les deux inventeurs.

http://www.lexpress.fr/informations/le-brevet-qui-fait-mal-a-pasteur_721698.html

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=fr_EP&FT=D&date=20040203&CC=US&NR=6686194B1&KC=B1#

⁸⁷⁴ Comme le dit Marlière lui-même, il s'agit de « battre la nature » en faisant advenir une biologie « leibnizienne ». Sur ce sujet voir l'ouvrage de Bernadette Bensaude-Vincent et Dorothee Benoit-Browaey (2011 : p124).

organismes vivants (du fait de la différence de structure d'ADN qui empêcherait le xéno ADN de pouvoir être incorporé par les organismes naturels)⁸⁷⁵. En 2004, Evologic est mise en liquidation judiciaire et une partie des chercheurs est incorporée au sein du Génoscope, important par la même occasion un certain nombre de techniques de biologie moléculaire. Ceci n'est pas pour freiner la fièvre entrepreneuriale de Marlière qui fonde dans la foulée Isthmus (2005), Heurisko⁸⁷⁶ (2007), Global Bioenergie (2008) et Alderys SAS (2010). Chacune de ces structures adopte un modèle économique de type start-up où les activités de recherche constituent la principale activité et où la propriété intellectuelle est décisive pour pouvoir attirer le capital-risque. Comme bien souvent en biotechnologie, la frontière entre activités publiques et privées est cependant très poreuse. En-dehors du fait que ces entreprises sont également fortement soutenues par l'Etat et l'Union Européenne, les activités de recherche sont menées au sein des locaux du Génoscope et du Génopole et constituent pour une bonne partie l'équipe Xénome de l'iSSB.

Le Tableau 13 illustre notre proposition de qualifier l'iSSB de *Salad Bowl* en référence à cette expression désignant de façon très simplifiée et imagée l'intégration culturelle aux Etats-Unis où se côtoient sans se mélanger différentes cultures⁸⁷⁷. Notre emprunt est double puisqu'il permet d'un côté de faire référence à la diversité des *cultures épistémiques* (Cetina 1999) associées au sein de l'iSSB ainsi qu'au mode d'organisation atlantiste de l'institut. Chaque équipe est intégrée au sein de l'institut depuis des ancrages disciplinaires et cognitifs, des techniques expérimentales et des modes d'engagement distincts envers le secteur privé. On peut distinguer trois grands fronts de distinction. D'abord une distinction du point de vue des ontologies du vivant avec une vision chimique du vivant, où il s'agit de comprendre/transformer les

⁸⁷⁵ L'argument du cloisonnement déplace les positions habituelles des pro-OGM qui tendent à négliger la propagation de matériel génétique dans la nature. Dans l'article, Marlière file la métaphore entre l'esprit de conquête des grands explorateurs de la Renaissance et le travail des scientifiques en matière de biologie synthétique. L'argument est le suivant : on ne pourra empêcher les échanges de matériel génétique entre les organismes que l'on modifiera sauf si on l'on invente un nouveau support de l'information, une nouvelle forme chimique le Xéno-Nucleic Acid (XNA et non plus le DNA), garante de l'étanchéité des OCM (Organismes Chimiquement modifiés pour reprendre l'expression de Marlière).

Marliere, P. (2009). The farther, the safer: a manifesto for securely navigating synthetic species away from the old living world. *Systems and synthetic biology*, 3(1-4), 77.

⁸⁷⁶ Heurisko est spécialisée dans la mise au point de techniques d'évolution dirigée.

⁸⁷⁷ Qui s'oppose donc au *melting pot* dont il n'appartient pas à ce travail de déterminer dans quelles mesures il désigne un état fantasmé.

systèmes⁸⁷⁸ biologiques depuis des principes chimiques, une vision physique, où l'on tente d'expliquer les systèmes biologiques à partir d'entités physiques principielles⁸⁷⁹ et une enfin une vision biologique reposant sur une spécificité de la biologie, qu'elle soit moléculaire (Képès) ou bien issue de l'organisme (Pollet). Une seconde distinction est possible à partir des pratiques expérimentales entre des équipes qui s'installent à l'iSSB pour prolonger des pratiques de modélisation très fortes (Képès, Faulon, Jaramillo) et d'autres qui centrent leurs pratiques sur un travail de pailleuse (Marlière, Pollet). Enfin, notons l'engagement du directeur d'équipe envers le secteur privé qui est quasi inexistant pour la plupart des scientifiques à leur arrivée à l'iSSB⁸⁸⁰ à l'exception notable de Philippe Marlière⁸⁸¹.

Cette diversité de cultures épistémiques au sein de l'institut et notre attention sur les directeurs d'unité tient au fait que l'organisation du centre repose sur l'importation d'un modèle d'organisation anglo-saxon structuré autour d'une figure scientifique (le PI pour *Principal Investigator*) et non sur un collectif de recherche qui est la forme traditionnelle de l'organisation de la recherche biologique en France comme le rappelle l'un des PI devant une délégation d'officiels indiens en visite à l'iSSB :

“PI: L'organisation de l'institut est assez inhabituelle en France. C'est davantage comme aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni : un PI, un chef d'équipe, avec des post-docs et des doctorants alors qu'en France on a plus l'habitude d'avoir beaucoup de personnels permanents autonomes [...]”

Intervention de l'assemblée: Le problème avec cette organisation c'est que si le PI part, tout meurt avec lui.

PI : On meurt tous un jour (sourire). »

Extrait d'un des directeurs d'équipes de l'institut lors de la présentation de l'iSSB à une délégation d'officiels indiens en visite sur le campus du Génomipole”

⁸⁷⁸ La notion de système n'est pas problématisée ici, nous reprenons les expressions des acteurs lorsqu'ils parlent des organismes vivants en général. De plus, nous reprenons ce terme relativement à notre premier paragraphe qui insiste sur la continuité entre biologie des systèmes et biologie synthétique.

⁸⁷⁹ Ceci n'est pas sans rappeler les velléités des physiciens au sortir de la seconde guerre mondiale. On peut citer notamment le livre de Schrödinger, " *What is Life ?* " publié en 1944.

⁸⁸⁰ Seuls François Képès et Jean-Loup Faulon sont détenteurs d'un brevet chacun (recherche sur le site https://worldwide.espacenet.com/?locale=fr_EP).

⁸⁸¹ Nous reviendrons sur ce point en montrant l'évolution de l'engagement au cours des années.

« Le mode de fonctionnement de l'iSSB c'est un mode très à l'américaine on va dire. Chaque équipe est hyper autonome dans l'acquisition de ses financements etc. et donc on est en compétition. »

Entretien avec d'un des directeurs d'équipes de l'institut, octobre 2013

Les citations ci-dessus montrent à quel point le mimétisme avec l'organisation de la recherche aux Etats-Unis est pleinement assumé ; elles insistent sur la manière dont l'adoption de ce modèle organisationnel structure les relations sociales au sein de l'institut. Il nous faut donc penser le développement de l'iSSB, et donc l'importation de la biologie synthétique en France, depuis ces deux conditions liminaires (diversité de cultures épistémiques et modèle organisationnel anglo-saxon) qui tendent à autonomiser chaque équipe, collectif et dispositif expérimental.

Tableau 13: Profils simplifiés des équipes de l'iSSB

Nom de l'équipe	Metamorphosys	MEGA (Modelling & Engineering Genome Architecture)	Synth-Bio	BioRetroSynth	Xénome
Date d'arrivée	2007	2007	2008	2009	2010
Localisation	Génopole/Campus 3 pépinière Entreprise	Génopole Campus 1	Génopole Campus 1	Génopole Campus 1	Génopole Campus 1/Louvain
Directeur d'équipe	Nicola Pollet (chercheur CNRS).	François Képès (chercheur CNRS).	Alfonso Jaramillo (chercheur CNRS, poste ouvert en 2008 et fléché biologie synthétique).	Jean-Loup Faulon (Professeur université d'Evry)	<i>Philippe Marlière (entrepreneur)/Piet Herdewijn (Université Catholique de Louvain)</i>
Système expérimental (avant l'arrivée à l'iSSB)	Laboratoire humide (Travaille sur le xénope comme animal-modèle)	Laboratoire Sec. Modélisation de l'architecture de la molécule d'ADN et des réseaux d'expression de gènes.	Laboratoire Sec (Travaille sur une modélisation des systèmes biologiques à partir de modèles physiques)	Laboratoire Sec (Formalisation mathématiques des atomes, molécules et réactions chimiques, prédiction de chemins métaboliques)	Laboratoire humide (évolution dirigée de bactérie, biologie moléculaire traditionnelle)
Ontologie du vivant	Système biologique (organisme centré)	Système biologique (moléculo-centré)	Système physico-centré	Système chimique (enzymo-centré)	Système chimique (enzymo-centré)

e Inscrire la biologie synthétique depuis le Génopole

Dans cette section nous nous intéressons à la façon dont François Képès tente d'inscrire⁸⁸² la biologie synthétique en tant que nouveau domaine à travers le développement de l'iSSB. Nous suivons donc les différentes épreuves d'inscription du projet de l'iSSB dans les espaces des institutions académiques et du point de vue des pratiques de laboratoire.

Au sein de l'iSSB

(i) Dans l'organisation

Au sein de l'iSSB, la biologie synthétique opère comme un terme parapluie particulièrement efficace pour donner forme à un collectif très hétérogène composé d'équipes autonomes. L'un des premiers posters que le visiteur croise en marchant dans les couloirs de l'iSSB renvoie à la description de l'institut. Au centre, un grand schéma (Figure 61) présente les cinq équipes de l'iSSB dont la complémentarité est rendue évidente par leur disposition cyclique qui renvoie au fameux cycle ingénieur supposé être caractéristique de la biologie synthétique. Vitrine de l'iSSB, ce poster accompagne les interventions des membres de l'institut dans les présentations *power point* à destination de la communauté scientifique ou bien d'autres visiteurs de l'iSSB⁸⁸³. Le schéma circule également dans les dossiers de candidature comme ce fut le cas pour la demande de LaBeX déposée en 2011 où chaque équipe est associée à une entreprise de la région parisienne pour former une brique ou " *WorkPackage* ".

⁸⁸² Notre utilisation du terme inscription est empruntée à la sociologie de la traduction qui définit l'inscription comme étant « *le résultat de la traduction de l'intérêt sous une forme matérielle.* » qui peut prendre la forme d'artefacts, de compétences, d'arrangements institutionnels etc. (Callon 1991, 143).

⁸⁸³ Pendant notre séjour au sein de l'iSSB, ce schéma a été projeté à une délégation de scientifiques et d'officiels indiens venus visiter le Génopole. Organisée par l'Académie des Technologies, la délégation était accompagnée de trois membres de l'Académie : Bruno Revellin-Falcoz (Dassault Aviation, OPECST, président de l'Académie des technologies), Pierre-Etienne Bost (Vice-Président Genethon, SANOFI-AVENTIS), Bruno Jarry (ancien chercheur de Lafarge, spécialiste des questions de fermentation, Délégué aux Relations Internationales de l'Académie).

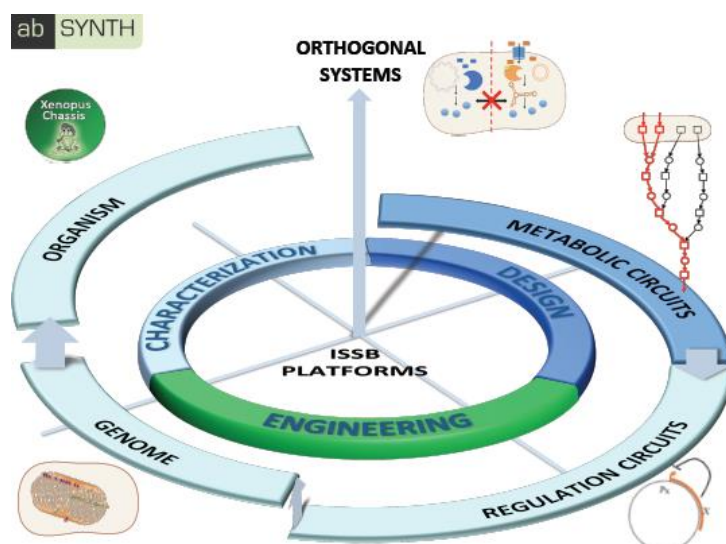


Figure 61: Schéma de l'organisation de l'iSSB visible sur un poster de présentation. Source: Extrait de la présentation de l'un des co-directeurs de la plateforme abSYNTH lors de la « journée plateformes » organisée par le Génomole sur le campus numéro 1 le 25 juin 2013

Ce schéma illustre la dimension modulaire d'un institut qui espère assembler des équipes très diverses sous le terme parapluie⁸⁸⁴ de la biologie synthétique dans une cohérence qui est annoncée mais peu concrétisée⁸⁸⁵.

(ii) Dans le système expérimental : la plateforme AbSYNTH

Sur le schéma que nous venons de commenter, chaque équipe du l'iSSB est représentée comme autant de briques bien étanches dont la cohésion est assurée à la fois par le terme de biologie synthétique et par la plate-forme technologique commune : AbSYNTH. Davantage que la biologie synthétique (dont l'affiliation est constamment mise en doute par les membres de l'iSSB), cette plateforme porte l'unité du collectif et concentre les préoccupations des *PI*. Loin d'être livrée clé en main, la plateforme AbSYNTH évolue au cours du temps en fonction des opportunités de financements, des alliances ou des priorités de recherche qui révèle la dynamique du processus d'inscription de la biologie synthétique à l'iSSB. Comme nous l'avons indiqué en préambule, plateforme technologique et recherche génomique sont devenues indissociables, d'autant plus pour

⁸⁸⁴ Depuis ce même schéma, l'armature du « parapluie » est assurée par des plateformes technologiques entraînant le « cycle » ingénieur et illustrant la cohésion des équipes.

⁸⁸⁵ « Pour l'instant y'a pas trop de synergie entre les groupes ça viendra peut-être... C'est difficile de mettre tout le monde sous un même parapluie, ici comme ailleurs. » Entretien réalisé auprès d'un doctorant équipe RetroBioSynth, octobre 2017.

un laboratoire du Génopole qui est devenu le modèle français en matière d'équipements pour les sciences du vivant⁸⁸⁶.

Lorsque Képès se lance dans la création d'un institut de recherche sur le campus du génopole, le lancement d'une nouvelle plate-forme associée sonne donc comme une évidence. Baptisée AbSYNTH la plate-forme, qui ne dépend institutionnellement pas directement de l'iSSB, est lancée en octobre 2009 et pensée pour assurer la cohésion de l'institut à trois niveaux. D'un point de vue théorique, la plate-forme est supposée réaliser le couplage entre biologie des systèmes (analytique) et biologie de synthèse (synthétique). Il s'agit alors de mettre en place des dispositifs expérimentaux permettant à la fois de « *faire tourner les algos* », qui sont la base des modèles, et de les tester en construisant des circuits de gènes et voie métaboliques. Comme me l'explique l'un des responsables de la plate-forme, l'idée est de pouvoir « *réaliser de façon autonome et automatisée les trois phases de la biologie synthétique : conception, construction et caractérisation* »⁸⁸⁷. A chaque étape correspond donc son lot d'instruments associés⁸⁸⁸. Le désir d'autonomie est tel que l'achat d'une machine de synthèse de gène est même évoquée avant d'être évacuée en raison du développement d'une activité de service de plus en plus intéressante⁸⁸⁹. D'un point de vue pratique, la plate-forme entend associer les pratiques « humides » et « sèches » et articuler les activités de biologie de paille à la modélisation où comme le résume Jean-Loup Faulon en présentant la plate-forme à une délégation en visite dans l'iSSB "*We shifted from systems to synthetic biology. As we shifted we also started to do wet labs.*" Ces deux ensembles de pratiques sont incarnés par une direction partagée entre Nicolas Pollet (responsable de l'équipe Metamorphosys, biologiste « humide ») et Joan Hérisson (ingénieur de recherche en informatique de l'université d'Evry). D'un point de vue organisationnel, la plate-forme est le cœur des échanges inter-équipes et un lieu agonistique qui donnent à voir les enjeux de pouvoir au sein de l'iSSB. Enfin, comme toutes les plateformes

⁸⁸⁶ Depuis la fin des années 90, l'espace de la génomique illustre l'apparition d'une nouvelle modalité de financement public de l'instrumentation scientifique se distinguant des traditionnels « Très Grands Equipements » (TGE) originaires des années 60 et associés à des infrastructures lourdes et uniques dans un modèle hérité de la physique (Peerbaye 2004).

⁸⁸⁷ Entretien réalisé avec un des co-responsables de la plateforme, octobre 2013.

⁸⁸⁸ Le détail des instruments et leur répartition dans les trois phases est accessible à l'adresse suivante : <http://www.genopole.fr/Calculateur-de-la-plate-forme-abSYNTH.html>

⁸⁸⁹ A la fin des années 2000, l'industrie des gènes synthétiques est en pleine expansion et le coût de l'ADN décroît de façon significative.

généralistes, AbSYNTH doit également être accessible à des acteurs extérieurs. Les trois étapes du cycle ingénieur (conception, construction et caractérisation) sont donc à la fois des étapes théoriques d'un cycle expérimental, des ensembles instrumentaux et des services accessibles de façon autonome depuis l'extérieur.

AbSYNTH s'établit dans la tradition du Génomole et constitue l'élément décisif pour la crédibilité du projet de l'iSSB ainsi que pour sa cohésion. Cependant, la plateforme est également pensée comme un « point de passage obligé » pour la traduction de la biologie synthétique en France. A ses débuts, la contrainte d'ouverture à l'extérieur imposée par la gestion du Génomole est explicitement reformulée dans les termes de l'approche biobrick™. L'horizon est de proposer un service ouvert réalisant le cycle " Design, Build, Test " prôné par l'avant-garde américaine et de construire un répertoire de *parts* biologiques analogue à celui existant au MIT et géré par le concours iGEM. Ainsi, durant l'appel à proposition de la première vague de Labex, l'équipe de l'iSSB écrit le paragraphe suivant :

« Nous allons créer une banque d'éléments génétiques châssis et de modèles animaux en utilisant nos modèles existants de biologie synthétique et d'amphibiens (voir ci-dessous). Nous bénéficierons du savoir-faire du consortium CADMAD FP7 visant à l'assemblage combinatoire à faible coût d'éléments génétiques. Par conséquent, il serait très avantageux pour tout laboratoire / entreprise dans le monde d'acquiescer de longues constructions génétiques chez nous, car elles seront vérifiées à 100% et, en plus, nous fournirons une caractérisation fonctionnelle. Pour les pièces et les châssis, nous allons héberger un équivalent du Registry of standardized biological parts du MIT complété par une caractérisation détaillée, un aspect qui n'a pas été complètement élucidé avec le Registry du MIT. Nous coopérerons avec d'autres initiatives internationales telles que SynBERC ou BioFAB (aux États-Unis). Ceci permettra d'assurer une position stratégique à la France et de contribuer aux efforts mondiaux sur la standardisation des parts biologiques et des châssis, ce qui pourrait affecter de manière dramatique l'industrie biotechnologique de demain (comme cela s'est produit avec d'autres standardisations telles que l'électronique). Notre répertoire inclura également des modèles animaux. »

Extrait de la demande de Labex 2011

L'objectif est clairement de se positionner comme l'homologue du SynBERC américain en reprenant certains éléments de langage et en adaptant les principes chers à l'approche biobrick™ (standardisation, Registry). En 2010-11, les premiers liens se tissent entre l'iSSB et l'approche biobrick™ via le projet ST-FLOW, un projet européen dédié à la standardisation qui associe le BioFAB et dont Képès est l'un des PI. La notion

d'ouverture n'a cependant rien à voir avec celle prônée par l'approche biobrick™ et aucune mention n'est faite à l'*open source*. Les conditions d'accès de la *bank* recyclent une économie de l'échange déjà formalisée par un certain nombre de règles formelles (charte, certification ISO 9001) et informelles désormais routinières sur le campus d'Evry.

Néanmoins, l'ambition du projet et la mise en place de la plateforme ne parviennent pas à convaincre la commission de l'AERES chargée d'évaluer l'iSSB qui met en cause les capacités de financement et de mises en cohérence des dispositifs expérimentaux :

« La vision autour du «centre de clonage à haut débit» ne semble pas suffisamment développée, même si elle semble jouer un rôle majeur dans certains projets expérimentaux. En outre, étant donné les ressources limitées qui seront attribuées aux différents groupes de recherche et l'accent mis sur les ressources partagées, il n'est pas tout à fait clair comment l'unité articulera les divers organismes modèles. »

Extrait du rapport AERES Avril 2009, p10

En termes de financements, les automates de paillasse ont un coût particulièrement élevé et l'iSSB n'a que peu de moyens. Face au scepticisme des institutions nationales envers le projet et l'absence de financement dédié à la biologie synthétique, Képès se tourne vers les institutions locales à la recherche de soutien. Le Génopole participe à hauteur de ses capacités et met à disposition de l'institut des locaux ainsi qu'une gamme d'instruments de paillasse « de base⁸⁹⁰ » lui appartenant ou récupérée auprès des entreprises présentes sur le site. Les dispositifs de financements locaux proposés par le Génopole (appel d'offre équipements semi-lourds⁸⁹¹ en 2009, 2011, 2012 et 2013), le conseil général de l'Essonne (notamment le programme d'Action et de Soutien à la Technologie et à la recherche en Essonne (ASTRE en 2009 et 2012⁸⁹²)) ou la région île de France⁸⁹³ sont particulièrement sollicités pour équiper la plate-forme⁸⁹⁴.

⁸⁹⁰ L'expression est de Nicolas Pollet ce qui nous permet en creux d'identifier l'instrumentation considérée comme spécifique à la biologie synthétique de celle traditionnelle. Parmi l'instrumentation de « base » Nicolas Pollet mentionne les instruments suivants : four pasteur, d'autoclave, de machines PCR, congélateur -80°C, système de production d'eau pure, pH mètre.

⁸⁹¹ <http://wwwtest.genopole.fr/Equipements-semi-lourds,4461.html>

⁸⁹² <http://www.essonne.cci.fr/votrecci/suivre-lactualite-de-la-cci/actualites/appel-projet-astre-2016-avis-aux-entreprises>

⁸⁹³ Le dispositif SESAME <https://www.iledefrance.fr/aides-regionales-appels-projets/sesame> finance l'iSSB en 2011.

Dans les institutions académiques

(i) Dans les institutions locales : Entre l'université d'Evry et le Génomipole

L'université est un espace clé pour l'établissement d'un domaine émergent ; la création de formations académiques spécialisées est un vecteur d'institutionnalisation majeur. Créée en 1991, l'université d'Evry reste une jeune université en cours de construction et en recherche de légitimité. Au moment du montage du projet par Képès, l'université accepte de soutenir l'iSSB en tant que ce dernier participe à l'élaboration d'un grand institut de la vie regroupant quatre laboratoires de biologie et de mathématiques dont l'ouverture est annoncée au cours de l'année 2011⁸⁹⁵. Plusieurs postes de maîtres de conférences et un poste de professeur sont attribués à l'iSSB à qui l'on confie également la responsabilité d'un master. Coordonné entre l'université d'Evry et l'école d'ingénieur agronomique parisienne AgroParisTech, le mSSB (*master of Systems & Synthetic Biology*) devient le premier master en biologie synthétique de France. Comme nous l'avons déjà évoqué dans les cas précédents, en matière de biologie synthétique on aurait tort de se restreindre aux dispositifs pédagogiques traditionnels sans s'intéresser au concours iGEM. En 2006, avant d'être l'un des encadrants de la première équipe iGEM française, Képès fréquente un *journal club* dédié à la biologie synthétique animé par deux étudiants du master du Centre de Recherche Interdisciplinaire du vivant (CRI)⁸⁹⁶. Dépassant la simple réunion étudiante, le club génère la première équipe iGEM de France en 2007 ainsi qu'un espace de discussion et de rencontre de chercheurs confirmés où Képès croise notamment Jaramillo alors encore en poste à l'école Polytechnique⁸⁹⁷. Le master du CRI pérennise sa participation au concours et forme la première génération de jeunes chercheurs convertie à l'approche biobrick™. Réciproquement, le concours iGEM n'est pas sans effet sur les chercheurs encadrants qui se familiarisent avec une littérature, un vocabulaire voire des pratiques

⁸⁹⁴ Un calculateur et un plateau technique de microfluidique sont parmi les premiers achats de la plate-forme.

⁸⁹⁵http://www.univ-evry.fr/fr/l_universite/presentation_generale/l_institut_de_biologie_ouvre_ses_portes.html

⁸⁹⁶ Dirigé par François Taddéi, le master du CRI propose une formation interdisciplinaire inspirée de méthodes de pédagogie alternative reposant sur l'apprentissage par la recherche. Le centre ne dispose cependant que de très faibles capacités de recherche.

⁸⁹⁷ Pour plus d'informations sur le club voir la thèse de Sara Angeli-Aguiton (p96).

expérimentales⁸⁹⁸. Premier espace à avoir rendu visible la biologie synthétique en France, le CRI ne dispose pas d'infrastructures de recherche pouvant accueillir les anciens étudiants d'iGEM qui peuvent néanmoins bénéficier du solide réseau des enseignants pour intégrer les équipes de PI de l'avant-garde américaine⁸⁹⁹. L'équipe iGEM du CRI est également un espace de recrutement pour certains PI de l'iSSB qui offrent à des étudiants issus d'écoles prestigieuses la possibilité de poursuivre en thèse en France. L'intégration à un laboratoire en cours d'élaboration et la perspective de construire son propre système expérimental est un argument de poids pour des étudiants désireux de prolonger l'euphorie du concours iGEM. En 2008, Thomas Landrain, ancien normalien, intègre l'équipe d'Alfonso Jaramillo et renonce à partir aux Etats-Unis pour profiter de l'opportunité offerte par l'iSSB⁹⁰⁰.

Du côté de Génopole, le soutien envers l'iSSB s'inscrit également dans une construction de légitimité et de pérennisation du biocluster en période post-génomique. A partir du milieu des années 2000, le Génopole entame une diversification d'activités à travers le développement d'une filière de bioproduction⁹⁰¹ et de nouveaux axes de recherche comme les cellules-souches ce qui s'accompagne de la création d'un institut de recherche spécialisé, l'iSTEM⁹⁰². L'iSSB vient donc structurer un peu plus la recherche génopolitaine qui reste encore un *outsider* dans le paysage de la recherche francilienne. Entre 2007 et 2010, l'administration de Génopole s'aligne complètement sur la vision que Képès a de la biologie synthétique en tant qu'elle installe des pratiques ingénieures

⁸⁹⁸ La plupart des scientifiques présents sont des bio-informaticiens peu familiers des pratiques « humides » de laboratoires.

⁸⁹⁹ Suite à leur participation Xavier Duportet et Camille Delebecque, élève d'AgroParisTech, ont respectivement prolongé en thèse dans les équipes de Ron Weiss (MIT) et Pamela Silver (Harvard University).

⁹⁰⁰ Entretenu par Sara Angeli-Aguiton, Thomas Landrain explique que « *« Mon laboratoire de thèse, c'est moi qui l'ai construit. Mon boss Alfonso [Jamarillo] est physicien, il a fait de la cosmologie puis de la biologie théorique, je l'ai rencontré au club du CRI de biologie synthétique. Et il voulait faire de la biologie synthétique expérimentale, il en avait marre de la théorie. Je voulais faire une thèse de biologie synthétique, je m'apprêtais à partir aux États-Unis, puis il m'a dit « écoute, j'ai envie de faire de la biologie expérimentale, j'ai envie de construire un laboratoire, si tu veux, je te paie pendant un an avant ta thèse et tu montes ton propre labo ». Moi je me suis dit « Banco, ça va être marrant ! » Donc pendant un an, un peu plus, j'ai construit le labo dans lequel je travaille aujourd'hui »* (Angeli Aguiton, 2014: 95).

⁹⁰¹ En octobre 2006, Génopole organise le symposium « Nouvelles perspectives en Bioproduction GMP » qui annonce la construction d'un sous-cluster dédié aux activités de Bioproduction de protéines thérapeutiques recombinantes associant laboratoires de recherche, plate-formes technologiques et formation aux métiers de la production. <http://www.genopole.fr/-La-bioproduction-.html>

⁹⁰² Pour une analyse de l'émergence de l'iSTEM, nous renvoyons aux travaux de Philippe Brunet et Michel Dubois (Brunet et Dubois 2012).

dans l'expérimentation de la biologie des systèmes et qu'elle repose sur l'exploitation des données issues du séquençage de génome :

« Vue sous l'angle Génopole, c'est le seul que je peux vraiment décrire [...] la biologie de synthèse [BS] a un intérêt scientifique, très important. C'est la biologie des systèmes, c'est l'étude du vivant, ça s'assoit quand même sur la génomique donc sur le cœur historique de développement de Génopole. On accumule un grand nombre de données qu'on peut aborder avec de nouveaux outils informatiques. Ça c'est l'origine, je l'ai perçu comme ça, c'est l'étude des systèmes complexes et après une fois qu'on est là, qu'on est arrivé là on s'est dit on peut...revoir le fonctionnement du vivant. Alors avant ce qu'on faisait...-vous avez été formé à l'Agro donc vous avez des bases en bio- c'est qu'on émettait une hypothèse et puis on testait cette hypothèse. Moi j'ai fait de la génétique, j'ai un peu abordé cette approche biologie de synthèse c'est-à-dire, à l'exception de la conception informatique préalable, moi j'émettais des hypothèses, je prenais mes drosophiles, je mettais mes transgènes dedans, je modifiais des gènes, des promoteurs, je faisais exprimer des gènes à différents endroits, différents moments pour regarder comment ça réagissait. Donc on était déjà, on changeait déjà un peu le vivant, pas à cette échelle là, pas sur des fonctions appliquées mais c'était quand même des choses qu'on avait dans les tuyaux. La BS c'est un peu le même principe mais avec une brique de conception en plus, donc maintenant l'outil informatique permet d'émettre un grand nombre d'hypothèses, de tester ces hypothèses sur des modèles, ce qu'on faisait pas y a 10-15 ans, ou très peu. Les modèles sont de plus en plus robustes. Et derrière ces modèles, l'étape suivante c'est de tester in vivo, à travers donc des outils de biologie moléculaire. Et ensuite par rapport aux résultats, à la caractérisation des organismes qui ont été conçus suite à la modélisation on les caractérise, on revient dans la boucle, on améliore les modèles et puis on recrée des hypothèses in silico et puis on tourne comme ça (geste circulaire de la main). Donc nous la biologie de synthèse sur le concept on l'a vécu comme ça. »

*Entretien avec un des responsables de l'administration de Génopole,
pôle plateforme technologique, Novembre 2013*

La biologie synthétique est associée à l'approche très fondamentale de la biologie des systèmes et se caractérise là encore par les aspects prédictifs (constructions génétiques fondées sur des modèles) et itératifs. De même, la fin de la citation rejoint parfaitement la complémentarité affichée par Képès qui place la biologie synthétique comme le versant applicatif de la biologie des systèmes. La série de dualité construite par Képès (système/synthèse, analytique/synthétique, fondamental/appliqué) est résolue organisationnellement par la construction de l'iSSB. Elle s'aligne également avec la dualité de la mission institutionnelle du Génopole qui, en tant que Groupe d'intérêt

Public (GIP),⁹⁰³ se doit de 1- développer un campus de recherche et 2- favoriser le développement d'entreprises de biotechnologies. Le Génopôle met à disposition des locaux et une partie de l'instrumentation de base de laboratoires expérimentaux récupérée en partie auprès d'entreprises présentes sur le campus mais ce soutien reste limité et ne permet pas la pérennisation d'un collectif de recherche.

(ii) *La voie/x discrète du Génoscope*

A quelques centaines de mètres du campus principal du Génopôle se trouve le Génoscope, le seul centre français reconnu internationalement pour avoir participé au consortium du séquençage du génome humain. A la création de l'iSSB, le Génoscope est dirigé par la figure scientifique la plus influente du campus d'Evry, Jean Weissenbach. Lauréat de la médaille d'or du CNRS en 2008 et légitime prétendant au prix Nobel, Weissenbach est l'éminence grise du Génopôle, celui dont la voix est l'une des plus influentes aux oreilles de Pierre Tambourin. Pharmacien de formation, Weissenbach se convertit ensuite à la biologie moléculaire pour y faire carrière, au sein de l'institut Pasteur⁹⁰⁴. Il est celui qui a supervisé les efforts de la recherche française durant le projet génome humain. L'essor de la biologie synthétique n'a pas échappé au généticien qui regarde néanmoins les discours de l'utopie biobrick™ et l'ambition d'appliquer les principes de l'ingénierie à la biologie avec un brin de scepticisme :

« Quand vous entendez les ingénieurs qui connaissent pas la biologie qui vous disent, aujourd'hui on sait tout dans Escherichia Coli... Ça me fait doucement rigoler ! On ne peut quasiment rien prédire ! On peut prédire un certain nombre de petites choses mais... Tout ce qui est régulation dans Coli, on ne sait pas grand-chose. On se berce d'une illusion qu'on sait coller une fonction sur un gène dans Coli pour 80-85 voire 90% des gènes mais l c'est qu'une fonction, est-ce qu'il n'y en a pas d'autres, est-ce que si on ne modifie pas quelque chose à un endroit ça va pas tout changer. Le

⁹⁰³ Nous reprenons la définition de GIP proposée par Peerbaye (2004 p143). « Créé par la loi d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique du 15 juillet 1982 (loi n° 82-610), le Groupement d'intérêt public (GIP) a explicitement pour objectif d'apporter un nouveau cadre juridique pour l'organisation de la recherche. Un GIP est défini comme une entité juridique dotée de personnalité morale et d'autonomie financière. Il peut être constitué entre des établissements publics ayant une activité de recherche et de développement technologique, ou entre un (ou plusieurs) de ces derniers et une (ou plusieurs) personne(s) morale(s) de droit public ou de droit privé. Les collectivités locales peuvent être partie prenante d'un GIP : un département ou une région peuvent y participer. La création d'un GIP nécessite une convention constitutive qui détermine les membres, l'objet, le siège, et la durée du GIP, ainsi que les responsabilités de ses membres. Cette convention est soumise à approbation gouvernementale. De plus, la présence d'un commissaire du gouvernement est requise dans l'organe dirigeant du GIP, qui est en outre soumis au contrôle de la Cour des Comptes. Le GIP dispose d'une comptabilité publique s'il est constitué uniquement de personnes morales de droit public. Dans le cas contraire, sa comptabilité est de droit privé. »

⁹⁰⁴ En 1990, Weissenbach prend la direction de l'unité de génétique moléculaire humaine de l'institut Pasteur.

système est beaucoup plus compliqué que ça, parce que le système il a 3 ou 4 milliards d'années d'évolution. »

Entretien avec Jean Weissenbach, avril 2017

Le projet de Képès d'investir dans la modélisation ne convainc pas Weissenbach qui a pris une voie radicalement différente depuis le début des années 2000. Alors que s'annonçait la fin du séquençage du génome humain, les pouvoirs publics français ont demandé à la direction du Génoscope de construire un projet de recherche préparant l'après-génome. Le généticien opère alors un choix surprenant qui est de monter une équipe de recherche académique entièrement consacrée à l'ingénierie métabolique :

« Au démarrage on a dit, bon on commence par cet aspect analyse de séquences, analyse de génomes, évolution etc. Et puis, après ça, on s'est dit ça ne suffit pas, il faut qu'on y ajoute un volet expérimental, le volet expérimental étant de... s'intéresser à l'aspect fonctionnel des génomes, plus particulièrement des gènes, et d'une catégorie de gènes particulière qui est celle qui code pour les enzymes. Sachant que là-dedans, il y a énormément de choses qui sont inconnues. On séquence des tonnes et des tonnes de gènes et on ne sait pas les fonctions pour lesquelles ces gènes codent. Et donc on s'est plus particulièrement intéressé aux enzymes parce qu'il y a un côté applicatif, c'est sûr, ça fait partie de... Et puis si on veut faire de la prédiction, si on veut modéliser ce qui se passe à l'intérieur d'une cellule, il faut connaître l'ensemble des fonctions et en particulier les fonctions qui interviennent dans le métabolisme. C'est comme ça qu'on a commencé et qu'on s'est retrouvé, à la marge, impliqué dans des aspects de biologie de synthèse. Si on veut faire de nouvelles voies de biosynthèses, il faut augmenter le répertoire d'activités enzymatiques. »

Entretien avec Jean Weissenbach, avril 2017

Soutenue par le CNRS, l'UMR 8030, « génomique métabolique », s'installe au cœur du Génoscope et débute des recherches sur le microorganisme d'une bactérie, *acinetobacter*. Le microorganisme est choisi pour certaines de ses propriétés physiologiques particulièrement propices⁹⁰⁵ à l'étude du métabolisme ainsi que pour son utilisation dans l'industrie, en particulier par les anciens employés d'Evologic qui intègrent l'UMR dirigée par Weissenbach. Comme l'avoue ce dernier, la reconversion autour du métabolisme n'est pas aisée et a exigé « *un ré-apprentissage total en biochimie et en enzymologie*⁹⁰⁶ ». Dans son sillon, une niche cherchant à croiser les

⁹⁰⁵ A la différence d'*Escherichia Coli*, le microorganisme est connu pour intégrer facilement les fragments d'ADN, pour son métabolisme strictement anaérobie ou encore sa capacité de recombinaison homologue.

⁹⁰⁶ Entretien réalisé auprès de Jean Weissenbach, avril 2017.

données du génome et le métabolisme se forme. En 2002, le génoscope recrute, Vincent Schachter, un ancien normalien ayant fait un passage par une start-up⁹⁰⁷ pour prendre la direction du département bioinformatique. Peu de temps auparavant et annonçant les travaux de Jean-Loup Faulon, Schachter cofonde un consortium qui cherche à fonder une communauté d'experts computationnels dans la conception de nouvelles voies métaboliques⁹⁰⁸. Weissenbach n'est cependant pas entièrement convaincu par l'approche de modélisation et lui préfère le travail expérimental de Philippe Marlière qu'il accompagne sur plusieurs projets, académiques ou industriels. Il siège en particulier au conseil scientifique de Global Bioenergies⁹⁰⁹ et s'intéresse de près aux travaux de xénobiologie qu'il soutient ardemment et qu'il qualifie de « vraie » biologie synthétique.

(iii) *La difficile inscription dans les institutions académiques nationales : la résistance du CNRS*

Si Képès peut compter sur l'appui de l'université d'Evry et du Génomopole il en est tout autre de la part des institutions nationales. En 2007, Arnold Mingus (le directeur général du CNRS), et Catherine Bréchnignac (la présidente du CNRS) rencontrent le directeur du Génomopole (Pierre Tambourin) et François Képès en leur annonçant la volonté de créer un laboratoire de biologie des systèmes sur le campus de Génomopole sur la base du réseau issu du programme épigénomique. Képès est chargé de construire le projet mais, tout comme il avait pu le faire auprès de Tambourin, il convainc Bréchnignac et Migus d'associer la biologie synthétique à la biologie des systèmes. Pendant quelques mois, il travaille à identifier les scientifiques les plus pertinents et à monter un projet de laboratoire associant biologie des systèmes et biologie synthétique. Cependant, le soutien annoncé des dirigeants d'une des principales institutions de la recherche française ne donne pas de suite et le projet de Képès est pris dans les tensions internes de l'organisation :

« Ils [la direction et la présidence du CNRS] nous ont dit on vous soutient. Ensuite de quoi ils ont complètement oublié de nous soutenir. Ils ne se souvenaient plus qu'ils avaient lancé ce projet là et d'un autre côté,

⁹⁰⁷ Créée en 1997 par les instituts Cochin, Curie et Pasteur, l'activité d'Hybrigenics est centrée sur « l'exploitation d'une nouvelle technologie de biologie moléculaire permettant l'étude à grande échelle des réseaux d'interactions entre protéines : le criblage « double-hybride » en levure. » <https://www.hybrigenics.com/news/articles/getfile/id/148>

⁹⁰⁸ <http://www.biologydir.com/biopathways-consortium-bpc-info-40996.html>

⁹⁰⁹ L'entreprise cofondée par Philippe Marlière qui deviendra l'un des fleurons de Génomopole

l'université d'Evry demandait à y participer parce qu'au départ c'était quelque chose de purement CNRS/Génopole. On a dit pourquoi pas avec le CNRS et de l'autre côté on s'est retrouvé sans interlocuteur au CNRS. Aucune information n'était passée au niveau de l'institut des sciences biologiques. [...] Le projet a été mis en balance au niveau du comité national de la recherche scientifique devant lequel j'ai fait un exposé en novembre 2007 qui savait bien que cela avait été lancé par la direction et qui donc, au milieu de la vieille gueguerre qui leur permet à tous deux d'exister, a jeté le projet. [...] Alors du coup la direction, au niveau de l'institut de biologie, a décidé de monter une unité propre de service⁹¹⁰ et de nommer Képès directeur (parce que pour ça, il n'y avait pas besoin de demander au comité national) [...]. A partir de là je peux faire un bilan rapide : le CNRS a donné un poste, en 10 ans, pour l'iSSB : c'est le poste d'Alfonso Jaramillo et puis c'est tout. L'université a mis 4 ou 5 postes plus un prof. [...] Le poste [de Jaramillo] était pas pour lui mais le profil était "synthetic biology" et comme on était les pionniers y'avait pas grand monde. Il a été le seul classé donc bon. »

Entretien avec un membre de l'iSSB, avril 2017

Le désengagement du CNRS ne décourage pas Képès, cependant, en avril 2009 l'évaluation de la candidature de l'iSSB pour l'acquisition du statut d'UMR CNRS par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AÉRES) se présente comme un nouveau revers pour le scientifique⁹¹¹. Le comité rassemble des scientifiques français et européens spécialisés en biologie des systèmes peu visibles dans la littérature émergente de la biologie synthétique à l'exception de Sven Panke, auteur d'un article programmatique central pour le domaine (l'un des seuls en Europe)⁹¹². Le projet est noté « B⁹¹³ » et est officiellement pénalisé pour deux raisons. Le rapport se montre d'abord sceptique sur la cohérence du projet et les capacités de pouvoir mettre en place un système expérimental prenant en compte toutes les spécificités des équipes (*«les synergies et coopérations envisagées entre les différentes équipes sont reconnues*

⁹¹⁰ Les unités propres de service (UPS) sont considérées comme des structures de soutien aux unités propres de recherche qui sont considérées comme les véritables structures de production de la recherche.

⁹¹¹ Le dispositif d'évaluation de l'AERES est le suivant : un comité d'experts est proposé par un délégué scientifique de l'agence. Une fois validé par le porteur du projet, ce dernier fournit un rapport qui constitue la base de l'évaluation. Une visite dans le laboratoire est ensuite organisée où le comité assiste à une présentation orale. Un rapport final est ensuite publié et accessible en ligne. Ce rapport, ainsi que nos observations et entretiens avec les membres de l'iSSB sont à la base du prochain paragraphe.

⁹¹² Heinemann, M., & Panke, S. (2006). Synthetic biology—putting engineering into biology. *Bioinformatics*, 22(22), 2790-2799.

⁹¹³ Les notes vont de A+ à C. L'AERES propose une représentation de la distribution sous la forme de diagramme accessible sur le site internet de l'agence : <http://www.aeres-evaluation.fr/Publications/Analyse-des-evaluations-etudes/Notation-des-unites-de-recherche>

comme une valeur potentielle, même si elles ne sont pas entièrement représentées de manière convaincante dans les présentations théoriques."p5) en particulier aux vues des ressources financières disponibles et du manque d'expérience d'un certain nombre d'équipes en matière de biologie « humide ». Le second point concerne la stratégie de l'iSSB et plus largement la capacité de Képès à pouvoir construire une vision pour la biologie synthétique (" Le directeur proposé n'a pas fait preuve d'un leadership suffisant et d'une volonté scientifique de développer avec succès l'unité pour en faire un « phare » national "p10). Désavoué, Képès démissionne du poste de directeur du centre au profit de Jean-Loup Faulon qui le remplace.

f Communiquer la biologie synthétique

Malgré ce revers, Képès ne désarme pas dans son ambition d'instaurer la biologie synthétique comme nouveau domaine scientifique. Sa stratégie prend alors la forme d'une guérilla. Excédant les espaces purement académiques, il multiplie les interventions publiques et devient le spécialiste français de la biologie synthétique. Entre 2010 et 2015, se sont près de 40 conférences qui sont données par Képès qui cherche à contourner les résistances du CNRS pour imposer sa vision de la biologie synthétique depuis des tables-rondes, des espaces éditoriaux touchant un lectorat d'industriels et/ou d'institutionnels, des commissions d'organisations internationales ou nationales. Après quelques accrochages lors de débats publics organisés par l'association Vivagora en 2009⁹¹⁴, Képès privilégie les interlocuteurs institutionnels en industrialisant fortement son discours en matière de biologie synthétique. Si une partie de la société civile est fondamentalement perçue comme une masse à éduquer⁹¹⁵ (un « béotien pressé » qu'il s'agit d'éclairer) ce n'est pas le cas des industriels (qui peuvent financer et utiliser la science), ni des dirigeants politiques (qui peuvent planifier le développement de la biologie synthétique). Plusieurs articles de promotion sont publiés dans des revues industrielles où la biologie synthétique y est présentée comme une

⁹¹⁴ En 2009, l'association française créée en 2003 par deux journalistes scientifiques, Dorothée Benoit-Browaeyts et Jean-Jacques Perrier, organise un cycle de conférences autour du thème « Ingénierie du vivant 2.0 ». François Képès et Pierre Tambourin sont membres du comité de pilotage qui rassemble également la philosophe des sciences Bernadette Bensaude-Vincent, présidente de l'association. Des tensions naissent opposant le Génomopole et l'association autour de la dénomination organismes génétiquement fabriqués (OGF) utilisés par Vivagora pour désigner les organismes modifiés par la biologie de synthèse. L'expression effraye les deux scientifiques qui accusent l'association de vouloir raviver les controverses OGM. Pour plus de détails voir la thèse de Sara Angeli-Aguiton, (2014 : 97).

⁹¹⁵ En 2009, Képès fait publier un livre de vulgarisation scientifique « la biologie de synthèse plus forte que la nature ? » (2011)

« science de rupture » menant vers « une nouvelle révolution industrielle »⁹¹⁶. Le discours est soigneusement construit pour susciter une adhésion sélective sans inquiéter (le terme biologie de synthèse, construit par analogie à la chimie de synthèse, est préféré à celui de biologie synthétique supposé effrayer la société civile).

Le monde académique n'est pas totalement en reste. Face aux refus à répétition des institutions françaises, Képès investit l'espace européen, le seul espace selon lui pouvant constituer une masse critique pour former une communauté de scientifiques. En 2012, après avoir participé à la rédaction d'une roadmap pour la biologie synthétique (*Towards a European Strategy in Synthetic Biology, TESSY*) en 2008, il devient le coordinateur national pour le réseau européen pour la biologie synthétique (ERASynBio)⁹¹⁷. Il s'associe avec Richard Kitney, Professeur à l'Imperial College de Londres, et devient professeur invité au sein de la prestigieuse école londonienne⁹¹⁸.

Au début des années 2010, l'iSSB reste le seul laboratoire français revendiquant ouvertement une approche académique de biologie synthétique. Depuis 2007, Képès s'est efforcé de traduire la biologie synthétique telle qu'elle se développe outre-Atlantique dans la continuité de la biologie des systèmes. Adoptant une organisation que l'on pourrait qualifier de modulaire proche de celle de SynBERC (grande hétérogénéité des systèmes expérimentaux, autonomie des équipes et division selon le cycle ingénieur). La traduction envisagée reste cependant relativement superficielle et le projet de l'iSSB évacue toute référence utopique à la bioingénierie qui reste définie de manière très théorico-expérimentale et s'appuie sur deux caractéristiques qui sont la prédiction et l'itération. Si le projet s'inscrit dans la logique d'action des institutions locales (Génopole, université d'Evry), il peine à convaincre le CNRS ainsi que les personnalités scientifiques les plus influentes d'Evry qui soutiennent du bout des lèvres l'institut naissant. Enfin, malgré ses efforts, Képès n'est pas conforté comme directeur de l'iSSB par la commission AERES qui remet également en cause le dispositif

⁹¹⁶ Képès, F. (2010). La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis. In « Des nanotechnologies à la biologie de synthèse ». Réalités Industrielles (Annales des Mines), février 2010 ; Képès, F. (2012). Biologie de synthèse : la science de toutes les ruptures. Biotech Finances 539, 6-7. Képès, F. (2013) ; Les verrous scientifiques et technologiques dans la phase conceptuelle de la biologie de synthèse. In « Vers une Bioéconomie ». Réalités Industrielles (Annales des Mines), février 2013.

⁹¹⁷ Comme leur nom l'indique, les ERANET ont une fonction essentiellement d'animation de communauté et ne financent que des projets européens de taille modeste.

⁹¹⁸ Cette relation reste cependant essentiellement stratégique et ne se concrétise pas dans des publications communes.

expérimental de l'institut. En un mot, malgré un fort soutien d'une des plus grandes concentrations de laboratoires et entreprises de biotechnologies en France, la crédibilité scientifique de la biologie synthétique d'inspiration biobrick™ peine à être reconnue, ce qui pousse Képès à investir d'autres espaces institutionnels pour faire exister une approche fondamentale de la biologie synthétique dans la lignée de la biologie des systèmes.

Jouant bien souvent avec la situation en me laissant présenter afin de mettre à jour les différentes modalités de mon identité perçue en tant que personne extérieure, je fus qualifié successivement de : 1- *embedded scientist* (par F Képès), 2- philosophe, 3- sociologue, 4- stagiaire, 5- sociopathe (blague devenue récurrente par l'assistante de direction), 6- étudiant s'intéressant aux relations humaines⁹¹⁹. Ces identités multiples que l'on m'a attribuées sont le symptôme de deux choses. Elles témoignent d'abord de la familiarité des sciences sociales au sein du Génopole, un centre habitué à voir circuler et intervenir des chercheurs de terrain⁹²⁰. Elle marque ensuite la superficialité de la traduction de l'approche biobrick™ où le terme *embedded scientist* ne renvoie pas à l'idée d'une collaboration comme cela peut-être le cas en Angleterre et aux Etats-Unis⁹²¹. Il était évident que seule l'équipe de François Képès et la direction de l'institut avaient été informée de ma venue et que l'objectif de celle-ci, si elle était questionnée, l'était rarement sur le registre scientifique⁹²². Plus largement ma présence au sein de l'iSSB qui fait suite à mon observation au sein de l'OBS révèle également une nouvelle étape de la stratégie de François Képès qui, suite au désaveu du CNRS, prolonge sa

⁹¹⁹ Il faut bien voir que dans ces situations objectivantes très rapides et formelles, il m'était difficile d'interagir en rétablissant/proposant mon autodéfinition.

⁹²⁰ Depuis 2010 le Génopole et l'IFRIS organise un colloque annuel réunissant eds dizaines de chercheurs en sciences sociales et en sciences naturelles autour de la thématique « Sciences de la vie en société ». <http://www.genopole.fr/Presentation.html>, colloque à l'occasion duquel nous avons présenté une partie de nos travaux scientométrique pré-thèse.

Lors de mon terrain j'ai également été entraîné par l'une des personnalités de Généthon, sans lien avec l'iSSB, dans une visite du Génopole au cours de laquelle celle-ci m'a abondamment parlé des travaux de Bruno Latour. La notion de réseau était alors performée lors au cours de nombreuses présentations où je fus introduit à plusieurs membres de l'administration y compris à une autre doctorante en sociologie du centre Pierre Naville (Université d'Evry).

⁹²¹ Notons que nous n'avons jamais cherché à construire une telle collaboration en tant que 1- cela ne correspondait pas à notre méthodologie ; 2- nous nous ne souhaitons pas construire de telles collaborations.

⁹²² L'attitude à mon égard était globalement très compréhensive et j'ai souvent été invité à participer aux événements extérieurs, présentation à des personnes, visites de laboratoires, temps pour entretien etc. à l'exception d'une mise à l'écart *quasi* systématique des réunions stratégiques (entre directeurs d'unités, membres de start-ups etc.).

tentative d'établissement académique de la biologie de synthèse dans de nouveaux espaces comme nous le verrons très bientôt.

2) La biologie synthétique comme vernis de la bio-ingénierie

a Vers biotechnologies industrielles : la création de Toulouse White Biotechnology (TWB)

En juin 2009, suite à l'annonce de la création d'un large programme d'investissement, mieux connu sous le nom de grand emprunt, Pierre Monsan, professeur d'ingénierie enzymatique à l'INSA de Toulouse et vice-directeur du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés (LISBP), reçoit un appel de Marion Guillou, alors directrice de l'INRA : « *Bon Pierre, ça fait longtemps que tu nous bassines avec ton histoire de centre de biotechnologies industrielles. Maintenant faut y aller* »⁹²³. La direction générale de L'INRA place Monsan à la tête d'une mission dont l'objectif est la création d'un centre national pour les biotechnologies industrielles (ou biotechnologies blanches). Depuis des années, fort de son expérience auprès de l'industrie et de ses travaux sur l'ingénierie enzymatique, Monsan milite pour que les pouvoirs publics investissent dans des infrastructures permettant de développer de nouveaux procédés industriels à partir de micro-organismes ou d'enzymes⁹²⁴. Il souhaite faire de Toulouse l'exemple français d'un nouveau type de centre de recherche fortement inspiré de certains établissements européens (DTU au Danemark) ou japonais (Centre de Toyama) dédiés à la mise au point de procédés industriels. Monsan est ensuite missionné auprès de la commission Rocard-Juppé pour convaincre, avec succès, que les biotechnologies soient l'un des axes retenus de ce qui deviendra les investissements d'avenir « L'accélération du développement des sciences du vivant »⁹²⁵ (titre de l'axe 3) repose sur le financement de la recherche biomédicale mais également sur le soutien à l'innovation de procès de transformation des matières agricoles par les biotechnologies⁴ pour la production de composés chimiques 'durables'. Le scientifique dépose dans la

⁹²³ Propos rapportés par Pierre Monsan lors de notre entretien le lundi 1^{er} février 2016.

⁹²⁴ Il est fréquent que les acteurs proposent une typologie des biotechnologies en attribuant un code couleur en fonction des usages et des marchés associés (les biotechnologies rouges sont les biotechnologies qui ont des applications médicales, les vertes des applications agricoles, les jaunes des applications environnementales et les blanches des applications industrielles).

foulée un dossier pour la création d'un centre soutenu par l'INRA qu'il baptise *Toulouse White Biotechnology* (TWB), un clin d'œil à la *Toulouse School of Economy* (TSE) créé par son « ami »⁹²⁶ l'économiste et prix Nobel d'économie, Jean Tirole.

La constitution du dossier de candidature est portée par Monsan et quelques autres personnes de son entourage comme Muriel Brossard. Ancienne normalienne au milieu des années 80, Brossard enchaîne sur une thèse de biologie avant de rejoindre l'administration de l'INRA en tant que directrice de la valorisation des biotechnologies. En 2002, elle rejoint l'Agence Régionale de Développement Midi-Pyrénées Expansion (MPE) en tant que responsable du secteur Biotechnologie où elle restera quelques années avant d'être contactée par Monsan pour développer le TWB⁹²⁷. Avant le dépôt de candidature du TWB, Brossard fait relire le dossier à certains membres de son réseau professionnel dont Michel Manach, une vieille connaissance de Monsan lorsqu'il travaillait à BioEurope. Depuis la sortie de l'INSA de Lyon où il a été formé à la biochimie en 1976, Michel Manach a « roulé sa bosse »⁹²⁸ dans le monde des biotechnologies. Après plusieurs années passées à développer des procédés pour la fermentation de cellules animales auprès de Mérieux, il rejoint l'entreprise d'instrumentation de purification de protéines, Pharmacia. Dans le milieu des années 90, il quitte l'instrumentation scientifique pour une entreprise de biotech de Boston (Sepracor) cherchant à développer une filiale en Europe, Biosepra spécialisée dans les procédés:

« Sepracor avait des brevets qu'on appelle prophétiques c'est à dire que dans un mélange racémique- les protéines ont la même structure mais en miroir- une forme est la cause de l'effet thérapeutique et l'autre la cause de l'effet secondaire. Ils avaient développé une technologie pour avoir une molécule racémique pure. Et donc le business model c'était de contacter des pharma qui avaient des mélanges de racémiques en fin de brevet et de leur développer des procédés pour avoir la molécule pure. On brevetait le procédé et on prolongeait la durée de vie de leur produit initial. [...] Un autre truc qui était intéressant c'était de faire coter l'entreprise au Nasdaq. Une entrée en bourse d'une entreprise pour Biosepra. Ça, ça m'a fait

⁹²⁵ « Investir pour l'avenir Priorités stratégiques d'investissement et emprunt national ». https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2014/08/rapport_juppe_rocard.pdf

⁹²⁶ Propos rapportés de l'entretien mené le lundi 1^{er} février 2016

⁹²⁷ Brossard propose aujourd'hui des services d'expertise auprès d'entreprises de biotech désireuses de développer les marchés brésiliens.

⁹²⁸ L'expression est de Pierre Monsan lors de la conférence de presse du 5 février 2015.

rentrer dans le contexte financier américain. C'était assez fascinant de convaincre des investisseurs qui n'y connaissent rien, que ce qu'on fait a de la valeur.»

Entretien avec Michel Manach, février 2015

Au milieu des années 90, las des voyages outre-Atlantique, Manach rejoint l'entreprise Perkin qui se scinde peu de temps après pour former l'entreprise de séquençage Celera Genomics. En 1999, il décide alors de fonder sa propre entreprise de matériel d'analyse à destination de la pharmacie⁹²⁹ qu'il laissera à nouveau pour rejoindre une entreprise spécialisée dans l'analyse sensorielle (détection d'odeur et de goût). Attiré par le TWB à la lecture du projet, Manach fait savoir à Monsan qu'il pourrait être disponible au poste de *Business Developer*, le moment opportun.

Une fois le dossier déposé, Monsan fait appel à un post doc de son équipe, Olivier Galy, pour s'associer à Brossard et identifier les besoins instrumentaux des membres du LISBP en vue de proposer de possibles plates-formes techniques dans le cas où un financement serait attribué à TWB. Après des études de biochimie à l'INSA de Lyon⁹³⁰, Galy poursuit en thèse avant de rejoindre le LISBP pour un post-doct au sein d'un projet européen pour la synthèse par micro-organisme de kérosène⁹³¹ :

« J'ai commencé à travailler sur le projet fin 2010, au moment du dépôt à l'ANR. J'étais accompagné de Pierre et d'une ingénieure, prestataire, Muriel Brossard. On a, à ce moment-là, déposé le projet à l'ANR et mon rôle était alors de recenser les différents besoins du LISBP en termes d'équipements pour pouvoir compléter ce qui existait déjà au LISBP. [...] Qu'est-ce qui vous manque en termes d'équipements pour être encore plus performant ? On a récupéré cette lettre au Père Noël (rire) et puis on a inventé avec Muriel des plate-formes, des plateaux techniques qu'on jugeait essentiels. [...] Après ça, j'ai fait une formation de gestion de projet et qualité. Pierre m'a alors rappelé pour savoir si ça m'intéressait de revenir à bord pour reformuler les besoins d'équipements et puis commencer à avancer sur la gouvernance, commencer à chercher des locaux et puis négocier l'accord de consortium avec les industriels.»

Entretien avec Olivier Galy, février 2015

⁹²⁹ <https://www.gazettelabo.fr/archives/fournis/2000/44bionisis.htm>

⁹³⁰ « INSA parce que c'était plus appliquée. Et puis j'aimais bien le cursus, formation générale, départements spécialisés et une grosse relation avec les industriels. Et puis à Lyon le pôle biologie c'était très développé, très axé santé mais des bonnes opportunités de prolonger dans les biotechs. » Entretien réalisé auprès d'Olivier Galy, février 2015

⁹³¹ Le projet financé par le FP7 est baptisé Alfa-Bird pour Alternative Fuels and Biofuels for Aircraft development http://www.etipbioenergy.eu/images/Alfa-Bird_Poster.pdf

En 2011, le TWB reçoit une enveloppe de 20 millions d'euros dont la moitié est réservée à des dépenses pour des plateaux techniques à réaliser sous deux ans. Le centre s'installe le long du canal du midi, au niveau d'une portion mieux connue sous le nom de canal biotech qui concentre une partie des entreprises de haute technologie de la ville. TWB prend racine dans les anciens laboratoires de recherche du groupe pharmaceutique Pierre Fabre alors en pleine restructuration⁹³². En tant qu'unité mixte de service (UMS), TWB n'emploie aucun chercheur statutaire et a pour mission de mettre à disposition des moyens matériels et humains (Service) auprès des structures dont elle dépend (mixte) c'est-à-dire l'INSA de Toulouse, l'INRA, le CNRS, le LISBP et bien sûr les industriels membres du consortium. Monsan rappelle alors Michel Manach qui rejoint la commission exécutive du TWB au titre de *Business Developer* :

« La mission c'était de mettre en place les projets avec les industriels. Mettre en place les projets et les contrats qui vont avec. Ça a bougé un peu, au début on a demandé qui avait déjà mis les pieds à l'INPI de Paris, j'ai levé le doigt, j'étais le seul. On m'a dit tu seras responsable des brevets... »

Entretien avec Michel Manach, février 2015

Le projet est le principal outil de la politique de TWB et la seule voie de financement de la recherche *via* trois types : projet précompétitif⁹³³ (porté par des chercheurs académiques, les projets précompétitifs sont financés à partir des cotisations des membres du consortium⁹³⁴), projets intermédiaires (partenariats public/privé soutenus par des dispositifs type Oséo, investissements d'avenir) et projet compétitifs (financés exclusivement par des industriels). La direction de TWB a même rédigé un document interne⁹³⁵, «Le Guide du chercheur/conduite de projet » indiquant aux chercheurs les étapes à suivre dans le cadre de la conduite d'un projet. Cette typologie dissout le couple classique « fondamental VS appliqué » en proposant un gradient d'activités plus ou

⁹³² http://www.econostrum.info/Les-Laboratoires-Pierre-Fabre-vont-licencier-551-salaries_a19501.html

⁹³³ Les chercheurs porteurs de projets précompétitifs ne sont pas forcément issus du LISBP. On trouve notamment des projets portés par Mr Faulon et Mr Képès, deux personnalités importantes de l'institut de biologie systémique et synthétique le second centre dédié à la BS français.

⁹³⁴ Chaque membre du consortium verse une cotisation annuelle en fonction de sa taille « Une petite boîte elle paie 5 000 pour 3 ans. Un gros c'est 75 000 euros par an. Juste pour voir ! » Extrait d'entretien avec Pierre Monsan, février 2015

⁹³⁵ <http://www.usinenouvelle.com/article/le-militant-des-biotechnologies-blanches.N134784> Si le soutien aux biotechnologies médicales s'inscrit dans un programme national de plus de 20 ans, ceci reste relativement nouveau concernant les biotechnologies industrielles.

moins « risquées » sur le plan financier. L'horizon est cependant tendu vers le même objectif que celui au fondement de la création du laboratoire de biochimie des années 70 à savoir la création d'emploi et de retombées économiques :

« Les partenaires industriels paient des cotisations. Ces cotisations sont réinvesties dans des projets très amont, très risqués qui peuvent générer de la propriété intellectuelle. Si on vise des retombées économiques, et c'est un peu ça le but, pour moi les financements de type ANR, projets européens, sont à côté de la plaque. [...] Aujourd'hui les projets ANR, on peut rien changer, y'a pas d'inattendu, on est sur un rail qui sont très bien pour monter des réseaux de collaboration, générer des publications mais ça génère pas de la créativité, des brevets costauds. [...] Moi je préfère partir d'une idée, même farfelue. Mettre un post-doc pour un an. Si y'a des résultats on remet au pot sinon on arrête. C'est marrant parce que j'ai reçu la visite la semaine dernière du nouveau délégué régionale CNRS. Le gars était bluffé parce qu'en fin de compte on investit dans la recherche à risque, fondamentale. »

Entretien avec Pierre Monsan, février 2015

b Re-labelliser la bioingénierie

Le TWB consacre une manière de faire de la recherche ancrée depuis les années 70 sur le campus de l'INSA. Il reste cependant à trouver un élément assez accrocheur justifiant que l'avenir se joue auprès de pratiques et d'acteurs déjà établis depuis plusieurs décennies. La biologie synthétique se présente comme un candidat idéal :

« Élément de contexte : Les chercheurs sont toujours en train de chercher de l'argent. Avant de faire de la recherche on cherche de l'argent. Si on a pas de l'argent on fait pas de recherche. Ça toujours et partout. Donc, si de temps en temps on remet pas un coup de peinture sur ce qu'on fait, c'est décrépi et ça intéresse personne. Si je vous dis aujourd'hui que je fais du génie biochimique. Vous allez me dire ça, ça date des années 70, ça va ! Vous restez dans votre coin et nous emmerdez pas. Si je vous dis, je fais de la BS je vais créer du vivant. Ça a un peu de peps. (Claquement de doigt) et ça accroche. Moi j'ai connu successivement la révolution dans les années 70 du génie enzymatique. Grand coup de pot j'étais un des premiers à travailler là-dessus donc j'ai surfé sur la vague. A l'époque, certains disaient que les enzymes allaient tout balayer, y aurait plus de chimie y aurait que des enzymes. Après dans les années 80 j'ai surfé sur la vague des biotechnologies, puisque ça allait tout révolutionner. Dans les années 90 c'était l'évolution dirigée, les enzymes, les extrémophiles, les organismes qui vivent à plus de 110 degrés etc. C'est une suite, aujourd'hui on est dans une nouvelle révolution qui est la biologie synthétique. Pour moi c'est pas une révolution mais une évolution. »

Entretien avec Pierre Monsan, le avril 2012

Le TWB devient le premier centre français à recevoir un important financement pour la biologie synthétique, non pas comme discipline mais comme une « démarche » dans la lignée de l'ingénierie enzymatique et métabolique. Si aucune référence n'est faite à l'utopie biobrick™, les liens avec les Etats-Unis ne sont pas inexistantes et c'est auprès de Jay Keasling que le TWB trouve de l'attention. Familier du travail de Toulouse, le spécialiste de l'ingénierie métabolique accepte de siéger au conseil scientifique. Le directeur du SynBERC a d'ailleurs l'occasion de visiter le TWB à l'occasion de la 9^{ème} conférence internationale d'ingénierie métabolique organisée par Philippe Soucaille en juin 2012. L'unique conférence du domaine organisée en France met à l'honneur le californien qui reçoit le prix le plus honorifique de la communauté des ingénieurs du métabolisme (l'*International Metabolic Engineering Award*). Cet événement est également l'occasion pour Philippe Soucaille de tenter de connecter ingénierie métabolique et biologie synthétique en faisant la thématique du sommet international⁹³⁶. La tentative laisse un goût amer à Soucaille qui se confronte au mutisme de plusieurs membres du groupe cœur de la biologie synthétique :

« Philippe Soucaille : Ce congrès ingénierie métabolique c'est un congrès international, ok qui a lieu tous les deux ans, donc là je l'avais organisé à Biarritz et la volonté c'était d'introduire l'aspect biologie de synthèse. Donc c'était y a 4 ans maintenant hein, presque 4 ans. C'était de se dire voilà, essayons d'introduire un petit peu la biologie de synthèse et voir ce que ça peut apporter à l'ingénierie métabolique. C'est pour ça qu'on avait essayé de convaincre un certain nombre de personnes. Y en a beaucoup qui ont refusé. Chris Voigt est venu mais y a... On voulait avoir des gens d'Harvard, Pamela... Eu comment elle s'appelle ?

Benjamin Raimbault: Silver?

PS: Oui, oui, Pamela Silver. On voulait avoir George Church, bon... Ces gens-là on les avait invités. Pamela Silver a failli venir, elle a annulé, je crois, 2 ou 3 mois avant finalement. Il, y avait des gens qu'on voulait avoir, parce qu'on voulait faire une place un petit peu dans certaines sessions, notamment au niveau des conférences plénières, à des gens qui étaient réputés sur l'aspect biologie de synthèse. On voulait essayer d'établir un contact parce que ça avait l'air d'être deux mondes qui sont un petit peu séparés. Ça pas été un grand succès puisque voilà on a pas mal de gens qu'on avait invités qu'on n'a pas réussi à faire venir.

BR: C'était des indisponibilités ou ça ne les intéressait pas?

⁹³⁶ Metabolic Engineering IX: Metabolic Engineering and Synthetic Biology, 3 au 7 juin 2012, Biarritz.

PS: Ça les intéressait pas. Pamela Silver ça l'intéressait. Je pense que c'est plus d'autres raisons, à la fin elle nous a conseillé d'inviter un de ses doctorants qui était français. C'est une personne qu'on a fait venir finalement.

BR : Camille Delebecque?

PS: Eu. Oui, oui, Et puis après, par contre pour George Church, on n'a même pas réussi à obtenir une réponse. J'étais assez furieux contre lui. Il a même pas daigné (insiste) dire oui/non. Je l'ai relancé 4 ou 5 fois... Y a pas eu moyen quoi donc à la fin... (silence).

BR: Vous avez pas essayé des gens comme Endy, ça ne vous intéressait pas? Drew Endy?

PS: Oui. Lui je savais que... En fait on avait, je ne sais pas si c'est toujours sa ompagne ou pas mais on avait invité par contre...

BR: Christina Smolke.

PS: Oui, donc elle était venue. Mais lui ce que j'avais comme échos c'est qu'on n'arriverait pas à la faire se déplacer. Donc je ne l'ai même pas invité. »

Entretien avec Philippe Soucaille, février 2015

Au-delà de la frustration compréhensive des refus à répétition, l'échange témoigne du manque d'intérêt d'une partie du groupe cœur envers l'ingénierie métabolique ainsi que du manque de centralité de Drew Endy dans les espaces académiques. Du côté français, aucun membre de l'iSSB n'est enregistré comme participant mais on retrouve Vincent Schachter qui, en tant que représentant de l'un des principaux sponsors (Total), ouvre la première plénière⁹³⁷.

Pour finir, la création de TWB, l'historique du LISBP et l'affichage en termes de biologie synthétique ne laissent pas insensibles d'autres scientifiques français considérés comme des pionniers de l'ingénierie métabolique. Bien que courtisés par le Génoscope, Denis Pompon et son équipe quittent le centre de génétique moléculaire de Gif sur Yvette en 2011 pour venir s'installer sur le site de Toulouse attirés par la relation entre le LISBP et les entreprises du Canal-Biotech. A leur arrivée sur le campus de l'INSA,

⁹³⁷ L'intervention porte le titre de "Developing industrial biotechnology through strategic partnership" et annonce le partenariat entre l'équipe de Soucaille et le géant du pétrole quelques années plus tard.

l'équipe de Pompon devient la 11ème équipe du LISBP et adopte le nom d'ingénierie moléculaire et métabolique (I2M) :

« On a continué nos travaux d'ingénierie métabolique. Nous avons quitté l'environnement de Gif sur Yvette, non seulement pour des raisons, pour nous rapprocher en fait d'un contexte plus biotechnologique, y avait des structures de génétiques mais assez fondamentaux avec lesquels on se trouvait un peu en décalage. Donc on a rejoint le site Toulousain où on a tous les aspects de biotech, un site parmi les plus développés en France actuellement. Et là donc du coup ça a été pour nous l'occasion pour nous de redémarrer tous un tas de nouveaux projets en forte liaison avec des industriels et en profitant du financement dans le cadre du grand emprunt des structures TWB qui là aussi a été un tremplin visant à faire le pont entre je dirais des recherches assez amont, voire très amont et à un niveau préindustriel je dirais. Donc ça c'est un contexte tout à fait intéressant, qui est encore en train d'être mis en place, la mise en place n'est pas terminée et maintenant on développe nos nouveaux projets dans ce cadre-là... [...] Tout ça pour dire que ça a été un continuum. Y a eu aucun moment si vous voulez, eu, de rupture, réellement rupture et bon on nous a peut-être mis l'étiquette BS mais enfin bon l'étiquette BS on aurait très bien pu nous la mettre sur le nez il y a 25 ans aussi. Sauf qu'on n'en parlait pas. »

Entretien avec Denis Pompon, mai 2012

Les investissements d'avenir offrent l'opportunité à Pierre Monsan de monter une structure articulant la recherche publique et privée autour d'objectifs économiques, ce qui affirme définitivement la reconnaissance institutionnelle du pôle toulousain en matière de biotechnologies auprès des grands instituts de recherche (CNRS, INRA). Pour cela, il s'appuie de façon stratégique sur la biologie synthétique comme buzzword recouvrant des thématiques et pratiques déjà existantes au sein du LISBP.

3) Définir la biologie synthétique dans les coulisses du Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) : l'observatoire de la biologie de synthèse (OBS)

En 2012, les locaux de la rue Saint-Martin du CNAM deviennent le lieu dans lequel convergent conjointement la mise en place d'un débat public sur la biologie synthétique et les tentatives de structuration d'une communauté scientifique de biologie synthétique française. L'articulation des deux objectifs est portée par la première institution entièrement dédiée à la biologie synthétique, hébergé par le CNAM, l'OBS. Le rôle prépondérant des sociologues défendant la tenue d'un dialogue science-société au sein de l'OBS a déjà été analysée par Sara Angeli-Aguiton comme la forme française de

l'embarquement des sciences sociales au gouvernement en amont d'un nouveau domaine technoscientifique. Néanmoins, on sait encore peu de choses de la manière dont ces événements sont reliés et ont influencé les pratiques épistémiques des non-sociologues, ce que nous proposons de faire dans la section suivante. Après avoir rapidement présenté ce qu'est l'OBS, nous décrivons comment se positionnent et s'articulent les deux approches présentées ci-dessus dans la dizaine de réunions préparatoires du débat ainsi que dans deux conférences organisées en décembre 2012.

a Qu'est-ce que l'Observatoire de Biologie de Synthèse ?

En mars 2012, la France se dote d'une première organisation entièrement consacrée à la biologie synthétique : l'Observatoire de la Biologie de Synthèse (OBS). La création de l'OBS fait suite à la publication de trois rapports publiés entre 2011 et 2012 à savoir a) le rapport Képès pour le Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche, MESR, (« Biologie de synthèse : développements, potentialités et défis, Mars 2011) ; b) le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) « Len enjeux de la biologie de synthèse », dont la rapporteure est la députée de l'Isère Geneviève Fioraso et enfin c) le rapport de l'Institut Francilien Recherche Innovation Société (IFRIS) « Biologie de synthèse : conditions d'un dialogue science-société publié en décembre 2011 par les sociologues des sciences Pierre-Benoît Joly, Claire Marris et Brice Laurent à la demande du MESR. Les deux premiers rapports sont ouvertement en faveur d'un développement rapide académique de la biologie synthétique. La première partie du rapport Fioraso est ainsi entièrement consacrée aux différentes définitions scientifiques ainsi qu'à l'identification de la nouveauté épistémique qui restent cependant en suspens. La qualification de la biologie oscille entre une nouvelle science ou une nouvelle technologie, mais la terminologie qui domine tout au long des 172 pages est celle de « domaine » renvoyant au caractère émergent et à une production de connaissances dont on peut d'ores et déjà identifier des applications. Au-delà de l'artémisinine, deux applications françaises sont directement rattachées à la biologie synthétique à savoir l'hydrocortisone et la méthionine (à travers le projet Synthacs).

S'ils pointent l'urgence de débloquent des financements publics pour la structuration d'un domaine éclaté, les rédacteurs se montrent méfiants face à de potentielles oppositions. Les conflits sur les OGM de la fin des années 90 sont encore très présents dans les mémoires tout comme les contestations du débat public sur les

nanotechnologies de la deuxième moitié des années 2000. Le troisième rapport est commandé pour répondre à cette angoisse et formule la recommandation de créer un observatoire articulant la structuration d'une communauté scientifique et la préparation d'un débat public sur la biologie synthétique en trois temps : d'abord une phase de sollicitation de la communauté scientifique élargie aux acteurs associatifs et industriels (comité d'orientation), puis l'organisation d'un forum piloté par le comité d'orientation élargi et enfin l'organisation d'un débat public. La création de l'OBS ne peut se comprendre sans inscrire ce dernier dans une « nébuleuse⁹³⁸ science-société ». Le modèle de l'OBS est directement inspiré des forums hybrides proposés par Michel Callon, Pierre Lascoumes et Yannick Barthe dans le désormais fameux ouvrage « La démocratie technique » (Callon, Lascoumes, et Barthe 2001). L'objectif principal de l'OBS est, à terme, d'organiser un Bioforum vu comme *l'un* des espaces agonistiques où démocratie et science pourraient s'articuler.

Les recommandations du rapport IFRIS sont appliquées avec beaucoup d'assiduité et de célérité puisque quelques semaines plus tard, un comité d'orientation présidé par Ali Saïb et hébergé par le CNAM voit jour. Le comité d'orientation de l'OBS rassemble une grande hétérogénéité de porte-paroles⁹³⁹ qui se retrouvent mensuellement au CNAM: scientifiques des principales agences de recherches⁹⁴⁰, militants associatifs⁹⁴¹, membres de la haute administration⁹⁴², représentants d'agences indépendantes⁹⁴³ ou encore chercheurs invités à titre d'experts ou d'observateurs⁹⁴⁴.

⁹³⁸ Le terme de nébuleuse désigne l'institutionnalisation progressive de la démocratie technique *via* la multiplication de dispositifs rassemblant milieux associatifs, scientifiques, industriels et administratifs autour des rapports science-société. Pour un développement exhaustif de l'analyse nous renvoyons à l'ouvrage de Sara Angeli-Aguiton, "La démocratie des chimères" (Angeli-Aguiton, 2018).

⁹³⁹ La notion de porte-parole est ici à prendre au sens de la sociologie de la traduction en tant qu'elle désigne les représentants légitimes de l'agencement sociotechnique. Non nécessairement humains, l'identité des porte-paroles est fluctuante comme le veut le principe de libre-association de la traduction (Callon 1984).

⁹⁴⁰ On trouve ainsi l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS), l'Alliance nationale de recherche pour l'environnement (ALLENVI), l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé. (AVIESAN) ou encore l'Alliance thématique nationale des sciences humaines et sociales (ATHENA) ou encore l'étonnant pôle de compétitivité « Industries & Agro-Ressources » (IAR).

⁹⁴¹ France Nature Environnement (FNE) qui est l'une des plus grosses associations environnementales de France, la Fondation Science Citoyenne (FSC) qui est une association spécialisée des questions technoscientifiques ou encore l'arbre des connaissances (APSR) qui est une association de médiation scientifique.

⁹⁴² Trois représentants du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche sont présents.

⁹⁴³ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES), Agence nationale de la recherche (ANR), Haut Conseil des Biotechnologies (HCB).

⁹⁴⁴ Je faisais partie de ces observateurs au même titre que les sociologues Sara Angeli-Aguiton et Morgan Meyer.

A la création de l'OBS, peu de participants ont un avis sur la définition de la biologie synthétique en-dehors d'une partie des biologistes présents ayant publié sur le domaine ainsi que les sociologues présents qui enquêtent sur le domaine depuis plusieurs mois voire plusieurs années. Les premières séances sont ainsi principalement consacrées à stabiliser une définition de travail⁹⁴⁵ de ce qu'est la biologie synthétique autour de laquelle pourraient s'articuler les intérêts et les tensions des acteurs. Quatre groupes de travail⁹⁴⁶ sont rapidement mis en place pour alimenter un site internet d'informations à destination des publics concernés⁹⁴⁷. Cette incertitude sur l'objet s'accompagne de l'incertitude sur le rôle même de l'OBS comme en témoignent les échanges de la première réunion du comité d'orientation. Pour certains biologistes, l'OBS doit à la fois organiser le débat public mais aussi (et peut-être surtout comme nous le verrons) participer à l'identification de la communauté là où des initiatives isolées ont échoué. Cette dimension de l'OBS est très vite l'objet de critiques de la part de représentants associatifs qui affirment d'emblée que « *si c'est pour faire un journal, je rentre* »⁹⁴⁸. Un compromis est trouvé en délimitant la question de l'auto-identification au groupe de travail dédié à la formation et à la recherche dans lequel nous retrouvons trois personnalités que nous avons déjà rencontrés à savoir François Képès, représentant le Génopole, Pierre Monsan, représentant de l'Alliance nationale de recherche pour l'environnement (ALLENVI), et Jean Weissenbach, représentant de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN). Ajoutons à cette liste, la présence de Jacques Haiech (mathématicien converti à la biologie et représentant d'ARIIS), Philippe Casella (ATHENA), ainsi que Pierre-Benoît Joly et moi-même⁹⁴⁹.

Le travail de ce groupe dépasse largement la contribution à un site internet en vue d'un débat public et la délimitation de l'OBS ne saurait se restreindre aux réunions préliminaires en vue de l'organisation du forum. En parallèle des séances préparatoires

⁹⁴⁵ Là encore le rapport IFRIS fait figure d'autorité en tant qu'il fait de l'incertitude définitionnelle une condition nécessaire pour la légitimité et l'efficacité d'un débat public.

⁹⁴⁶ Les quatre groupes sont les suivants : « Formation/recherche », « Applications dans leur contexte socio-économique », « Cadre juridique », « Questions éthiques ». L'idée sur laquelle se sont accordés les membres du comité d'orientation est que chaque axe est une entrée différente renvoyant à la pluralité des publics visés.

⁹⁴⁷ Une grande part du travail des sociologues est alors de pluraliser la notion de public conformément à leurs travaux qui s'inscrivent dans le travail de John Dewey,

⁹⁴⁸ Verbatim de la première séance de l'OBS le 8 mars 2012.

⁹⁴⁹ Forme principale de mon embarquement, ma présence dans le groupe reposait surtout sur la production d'une analyse scientométrique supposée venir alimenter le site internet.

au forum, tout près des salles de réunions réunissant le comité d'orientation de l'OBS, le CNAM met également à disposition les amphithéâtres pour la tenue de deux conférences académiques animées par les scientifiques de l'OBS. Il n'est pas abusif de considérer que ces événements scientifiques sont des émanations de l'OBS qui doivent être mises en parallèle des échanges et du travail de démarcation effectué au sein du comité d'orientation. Le 4 décembre 2012, une première conférence a lieu dans le cadre du cycle « sciences de la vie et société » associant l'IFRIS et le Génomipole. Sobrement sous-titrée « la biologie de synthèse entre sciences et société », la conférence animée par un journaliste scientifique est structurée en quatre sessions dont l'objectif est de délimiter la biologie de synthèse à travers des interventions de chercheurs en sciences sociales et en sciences naturelles⁹⁵⁰. Une semaine plus tard, au même endroit, les alliances ALLEVI et AVISEAN organisent le colloque « Perspectives en Biologie de synthèse ». La journée est une succession de présentations très bigarrées où la plupart des intervenants tente d'associer ses travaux existants avec le terme de biologie de synthèse. Le flou définitionnel sur ce qu'est la biologie synthétique persiste, à l'image de l'introduction du colloque annoncé par Jean-Claude Michalski, le directeur adjoint scientifique de l'Institut des sciences biologiques, en charge de la thématique « Biologie moléculaire et structurale et de la biochimie » au CNRS, qui annonce que l'objectif de la journée est de : « *Mettre en place une politique globale, concertée et coordonnée dans le domaine de recherche concerné.* »⁹⁵¹.

b La biologie de synthèse existe-t-elle ? Trois perspectives à l'épreuve de l'OBS

Dans cette section, nous cherchons à caractériser le travail de démarcation au sein de l'OBS des trois scientifiques rencontrés précédemment à savoir : François Képès, Pierre Monsan et Jean Weissenbach.

⁹⁵⁰ SESSION 1 : Comprendre l'émergence de la biologie de synthèse et ses enjeux, SESSION 2 Prendre la mesure d'une culture ouverte et responsable, SESSION 3 : Caractériser les dynamiques scientifiques de la biologie de synthèse, SESSION 4 : Analyser les contributions des sciences sociales

⁹⁵¹

http://docreader.readspeaker.com/docreader/?jsmode=1&cid=bqmgg&bp=sptol%3D0.8&lang=fr_fr&url=http%3A%2F%2Faviesan.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F6322%2F54321%2Ffile%2F1_michalski.pdf&v=

François Képès : structurer un domaine fondamental

Képès est l'un des principaux animateurs de l'OBS. En l'absence de programmes dédiés à la biologie synthétique, et après les difficultés rencontrées auprès des institutions, l'OBS apparaît pour Képès comme le dernier espace depuis lequel structurer la biologie synthétique dans le monde académique. De la création du comité d'orientation à la première séance du forum, son implication est maximale et l'OBS concentre tout le travail de démarcation du biologiste qui s'efforce à tout prix de cadrer la biologie synthétique comme un domaine émergent, fondamental devant son originalité à l'ingénierie⁹⁵². Cependant ces trois éléments, qui caractérisent un travail de démarcation classique,⁹⁵³ souffrent la contestation tant dans le comité d'orientation que dans les conférences académiques.

Premièrement, si la notion d'ingénierie est décisive au Royaume-Uni et aux Etats-Unis pour la démarcation de la biologie synthétique, elle est loin d'être opérante en France. A l'occasion de l'élaboration d'une définition devant apparaître sur le site internet de l'OBS, Képès cherche absolument à faire apparaître la notion d'ingénierie. Alors que certains participants élaborent une définition *de novo* sans qu'apparaisse la notion d'ingénierie, Képès rappelle que de nombreuses définitions existantes produites par des institutions états-uniennes, européennes ou britanniques devraient être prises comme ressource⁹⁵⁴. Il propose alors de synthétiser les échanges en proposant trois définitions minimales qui sont toutes écartées du texte de présentation finale :

Extrait de courriel visant à synthétiser les contributions sur la définition

⁹⁵² « La meilleure définition d'un domaine émergent comme la biologie de synthèse est épistémique, c'est-à-dire qu'elle repose sur la collection de ce que la communauté scientifique s'entend à reconnaître comme des success stories. Cette définition est très ouverte, et ne saurait donc servir de support à la réglementation, notamment en matière de propriété intellectuelle. Commençons par une première définition assez brutale. La biologie des systèmes est la science de l'analyse systémique des comportements dynamiques et spatiaux et des réseaux d'interaction entre biomolécules. La biologie de synthèse est un domaine émergent qui vise à la conception rationnelle, l'ingénierie ou la réingénierie de systèmes complexes fondés sur le vivant ou inspirés par le vivant, et dotés de fonctions absentes dans la nature. » Début de la présentation de François Képès à l'occasion de la conférence IFRIS/Génopole du 4 décembre 2012.

⁹⁵³ Nous nous référons ici à nouveau à la notion de boundary-work de Thomas Gieryn(1983).

⁹⁵⁴ « - Il me semble que comme OBS, nous n'avons pas le droit de proposer nos définitions, mais de prendre note des définitions existantes dans la communauté concernée, qui ont entre elles beaucoup de points communs (CE, OCDE, USA). En particulier la définition de SynBiology (CE), citée page 26 du rapport de Mme Fioraso, est relativement consensuelle dans la communauté concernée. » Verbatim de la première séance de l'OBS le 8 mars 2012.

« La Biologie de Synthèse est l'ingénierie rationnelle de la biologie. ou bien : La Biologie de Synthèse est une forme récente d'ingénierie de la biologie. ou bien : La Biologie de Synthèse est une forme avancée d'ingénierie de la biologie »

Extrait courriel 19 juillet 2012.

Extrait de la réponse au courriel

« Passer à une définition du type « ingénierie de la biologie », qu'elle soit rationnelle, récente ou avancée, n'aura plus de sens pour la majorité des biotiens. »

Membre de l'OBS

Deuxièmement, le caractère fondamental de la biologie synthétique qu'il défend entraîne une levée de bouclier au sein du comité d'orientation. Lors de la première séance, et alors que les membres s'interrogent sur le but de l'OBS, Képès est l'un des premiers à défendre le double rôle de l'OBS à savoir, la structuration de la communauté scientifique *et* la mise en débat sur les applications. Il réaffirme la différence essentielle qu'il pose entre recherche fondamentale et recherche appliquée, entre un savoir pur que rien ne peut et ne doit entraver et un savoir utile, soumis aux intérêts et donc objet de régulation et de débats. L'étanchéité des deux types de pratiques doit, selon Képès, être clairement formalisée dans un cadre garantissant à la fois la liberté totale du chercheur fondamental et le contrôle social sur ses recherches. Loin d'épargner la pratique scientifique, la distinction entre recherche fondamentale et recherche appliquée offre une première prise aux acteurs associatifs :

« Si l'ingénierie c'est faire pour comprendre, il paraît difficile de pouvoir dissocier la recherche fondamentale de la recherche appliquée. »

Représentant associatif lors de la première séance du comité d'orientation

L'argument de l'ingénierie est retourné pour renvoyer la biologie synthétique aux travaux abondamment financées par des fonds privés comme ceux de Jay Keasling et de Craig Venter. La distinction fondamentale/appliquée est également contestée par la plupart des scientifiques présents dont certains ironisent que *« ce n'est pas parce qu'une recherche ne sert à rien qu'elle est fondamentale. »* (Membre 1 de l'OBS, *verbatim* issu de la première réunion du comité d'orientation, 8 mars 2012) ou bien qui renvoient à la spécificité de la biologie synthétique *« Est-ce que la question de la liberté du chercheur*

ne doit pas être reposée dans une discipline qui touche à ce point au vivant ? » (Membre 2 de l'OBS, verbatim issu de la première réunion du comité d'orientation, 8 mars 2012).

Enfin troisièmement, si le caractère disciplinaire est assez peu contesté⁹⁵⁵ il l'est cependant par des acteurs essentiels. Pour Képès, le « domaine » est l'antichambre de la « discipline » et témoigne simplement du manque de moyens alloués au développement⁹⁵⁶ de la biologie synthétique. Dans ses présentations et interventions lors des deux conférences de décembre 2012, Képès tente de montrer la cohérence épistémique et sociale de la biologie synthétique en-dehors de France en citant abondamment les travaux d'équipes étrangères⁹⁵⁷⁹⁵⁸ ou bien en reprenant des éléments visuels ou discursifs issus de l'approche biobrick™. Dans ces conférences, la centralité scientifique de l'iSSB est cependant contestée par un autre centre de recherche francilien, le Centre de Recherche Interdisciplinaire (CRI). Bien qu'éloigné des institutions dominantes des biotechnologies et doté de peu d'infrastructures, le CRI a de solides atouts pour se positionner comme l'héritier de l'approche biobrick™. Le concurrent de Képès est Ariel Lindner, biologiste de formation qui cultive de très bonnes relations avec les fondateurs de l'IGEM et les laboratoires de biologie synthétiques de Boston où il parvient à envoyer plusieurs étudiants en thèse⁹⁵⁹. Cette première génération de jeunes chercheurs formée à l'approche biobrick™ est invitée à présenter ses travaux lors de la journée du 11 décembre 2012. A plusieurs reprises dans la journée, ils se montrent très actifs dans les séances de questions et un brin sceptique lorsque la coordinatrice de l'OBS vient présenter le fonctionnement de l'institution. En particulier, ils remettent en question l'utilité des informations disponibles sur le site

⁹⁵⁵ A vrai dire il importe peu aux acteurs associatifs et aux administrations qui préfèrent les entrées par produits

⁹⁵⁶ « *La biologie de synthèse n'offre pas encore les caractéristiques d'une nouvelle discipline, notamment sur le plan institutionnel, mais peut être qualifiée de domaine émergent.* » Képès, conférence du 4 décembre 2012.

⁹⁵⁷ « *Selon Adam Arkin (1998), le système comporte du bruit : quand on active l'interrupteur dans une population, 5 % des individus ne répondent pas et ont vocation à disparaître. Si toutefois les conditions retournent très vite à la situation précédente, les 95 % de la population ayant fait le choix a priori le plus adapté mourront ; les 5 % dus au bruit du système permettront à la population d'être préservée* » Képès, conférence du 4 décembre 2012.

⁹⁵⁸ « *L'expérience publiée en 2000 par Leibler d'un oscillateur entretenu dans les bactéries vivantes est ainsi un petit succès de l'ingénierie épigénétique. L'ingénierie épigénomique est en revanche beaucoup plus complexe. Elle ne devrait pas aboutir dans les dix ans à venir.* » Képès, conférence du 4 décembre 2012.

⁹⁵⁹ La seule conférence qui voit intervenir des membres de l'approche modulaire de renom est organisée par des membres de l'INRIA (via Gregory Batt) proche du CRI les 11 et 12 juin 2016 à l'ENS d'Ulm. Ron Weiss et Wendell Lim sont présents à la différence de tous les membres de l'OBS à l'exception d'un représentant du HCB <https://www.inria.fr/centre/paris/agenda/design-optimization-and-control-in-systems-and-synthetic-biology>

pour la communauté scientifique et plus largement l'autorité scientifique de l'OBS⁹⁶⁰. Le principal revers de Képès se joue cependant dans l'ultime session « Formation. Structuration du domaine. Propositions d'actions. Conclusions. » où les demandes de positionnement envers le représentant de l'ANR, également membre du comité d'orientation se soldent par l'absence de projets spécifiques pour le domaine⁹⁶¹.

En résumé, le travail de démarcation de la biologie synthétique de Képès se heurte au travail des sociologues qui cherchent à mettre en débat ce travail de démarcation et ceci avec d'autant plus de légitimité que l'OBS est construit à l'image de la proposition du rapport IFRIS. La mise en suspens de toute hiérarchie définitionnelle, la pluralité des participants au sein des réunions et la connaissance des dispositifs participatifs de la plupart des membres présents au comité d'orientation sont autant d'obstacles à la défense de la vision académique de Képès.

Pierre Monsan : un discours rodé sur la continuité qui échappe à la critique

L'implication de Pierre Monsan dans l'OBS est bien moins régulière que Képès. Co-organisateur ou animateur de sessions dans les deux conférences de décembre, sa présence est de plus en plus rare à mesure que les réunions sont uniquement réservées à la préparation du forum. Sa vision de la biologie synthétique, qu'il partage volontiers à la table du comité d'orientation ou ailleurs, laisse peu de prise aux éventuelles critiques. Tout d'abord, Monsan est ardent défenseur de la continuité, que cela soit entre recherche fondamentale et appliquée ou bien entre ingénierie métabolique et biologie synthétique. Cette continuité est à l'image de l'avis de l'académie des technologies, dont Monsan est co-fondateur, qui fait paraître un avis en octobre 2012 où la biologie de synthèse et les biotechnologies industrielles sont mises en parallèle⁹⁶². Aux promesses fantasques et

⁹⁶⁰ En réaction à la décl. <https://www.inria.fr/centre/paris/agenda/design-optimization-and-control-in-systems-and-synthetic-biologization> de la coordinatrice selon laquelle « Il est essentiel que l'OBS soit utile à la communauté scientifique. Un certain nombre d'information sera mis en ligne. En particulier une bibliographie qui sera le plus exhaustive possible. » un doctorant prend la parole en prenant à partie cette dernière « Heureusement que les scientifiques n'ont pas attendu l'OBS pour faire des bibliographies. »

⁹⁶¹ « Il n'y a pas eu d'appel d'offre spécifique sur la biologie de synthèse à l'ANR, la communauté est quand même tout juste en train de se structurer, donc c'était sans doute pas mûr. »

⁹⁶² « La BS est définie par l'OCDE comme « l'ingénierie de composants et de systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature et la réingénierie d'éléments biologiques existants ; elle porte sur la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels ». Elle se situe dans la continuité du génie biochimique. », Avis de l'Académie des technologies Biologie de synthèse et biotechnologies industrielles (blanches), 10 octobre 2012.

au discours révolutionnaire de l'approche biobrick™, Monsan oppose une « évolution » continue d'une pratique scientifique qui crée de l'emploi :

« La France, c'est le seul pays où la question se pose, et ça n'est pas le lieu pour le faire. Je suis chercheur, et j'estime servir à quelque chose au regard du nombre de brevets que j'ai déposés. Je suis obsédé par la création d'emplois. »

Réponse à Képès lors de la première réunion du comité d'orientation de l'OBS

Hors séance, alors qu'un membre de l'OBS tente d'orienter les discussions par courriel vers les travaux de Jay Keasling en pointant l'écart entre les promesses de la start-up Amyris quant à la production de biofuel et la réalité des produits de l'entreprise (cosmétiques, arômes⁹⁶³), Monsan saisit l'opportunité pour appuyer sa position :

*« Comme indiqué hier en cours de réunion, seule la production de PDO (1,3-propanediol) par DuPont / Tate&Lyle a atteint une échelle industrielle significative.
J'ai titré une récente conférence : "Industrial Biotechnology: Revolution...or Evolution?" »*

*Bien cordialement,
Pierre Monsan »*

Courriel adressé aux membres de l'OBS le 10 mai 2012

Certains acteurs de l'OBS cherchent à situer les débats sur la biologie synthétique sur un versant socio-économique à partir du cas de l'artémisinine de Keasling en mettant en cause à la fois le financement de la fondation Gates et la compétition que l'artémisinine semi-synthétique crée envers la paysannerie du sud-est asiatique. Si ces critiques fragilisent la biologie synthétique défendue par Képès, elles constituent pour Monsan l'opportunité de rappeler que la première application de la biologie synthétique n'est pas l'artémisinine mais l'hydrocortisone de Denis Pompon. Ce déplacement de la critique de Keasling vers Pompon lui permet à la fois de placer les pratiques de Toulouse au cœur de la biologie synthétique et d'argumenter pour les bénéfices économiques de la biologie synthétique qui remplace des procédés chimiques polluants. Ici, c'est l'actualité qui lui permet d'échapper en partie à la critique puisque Sanofi annonce au même

⁹⁶³ L'article partagé est le suivant : <https://www.technologyreview.com/s/427890/why-amyris-is-focusing-on-moisturizers-not-fuel-for-now/>

moment plus de 150 millions d'euros d'investissements pour la construction d'infrastructures industrielles de production d'hydrocortisone entièrement biosynthétique sur le territoire français⁹⁶⁴. Aussi, loin des promesses, l'hydrocortisone permet à Monsan de crédibiliser son discours sur la biologie synthétique.

Deuxièmement, la biologie synthétique n'est pas présentée comme un domaine ou une discipline émergente mais comme une technologie⁹⁶⁵. Si la formule de l'approche biobrick™ est reprise telle quelle, elle ne renvoie en rien à l'utopie technicienne des biobrick™ mais aux discours classiques des promoteurs des biotechnologies depuis l'essor du génie génétique. Ces discours considèrent que les technologies de modification du génome par génie génétique ne font que réaliser de façon plus « rationnelle » un processus d'évolution hasardeux et qu'en ce sens elles n'opèrent pas de rupture plus radicale dans la relation au vivant que le développement de l'agriculture⁹⁶⁶. La continuité n'est pas totale et, se rapprochant ici de l'utopie biobrick™, Monsan note que la fracture de la biologie synthétique passe cependant par une transition d'une science analytique qui étudie ses objets à une technologie qui crée ses propres objets. Ainsi, en bon ingénieur chimiste⁹⁶⁷ de formation, le directeur du

⁹⁶⁴ Sanofi fait le pari de l'hydrocortisone, le 7 février 2013, <https://www.usinenouvelle.com/article/sanofi-fait-le-pari-de-l-hydrocortisone.N190956>

⁹⁶⁵ « Avec la biologie de synthèse, la biologie devient une technologie »

⁹⁶⁶ « *Quand l'humain a arrêté d'être cueilleur chasseur et est devenu agriculteur éleveur, il a commencé à modifier les plantes, à modifier des animaux, le maïs ça a rien à voir avec la théocynthe. Rien du tout. Ça c'est l'humain qui l'a sélectionné qui l'a fait évoluer. Un chien de compagnie ça n'a rien à voir avec un loup. Voilà. Donc il y a eu une évolution. Une évolution qui était empirique, qui était par croisement. Après on a mis du rationnel à partir du 17ème siècle avec le microscope, Pasteur etc. On est passé d'une phase complètement empirique à une phase rationnelle. On a su caractériser des micro-organismes caractérisés des enzymes. Chaque fois qu'on a pu les manipuler on les a manipulés. Avant en microbiologie, on faisait de la mutagenèse aléatoire avec des mutagènes, des saloperies immondes et on sélectionnait ce qui s'était amélioré. C'est toujours la même démarche mais en plus rationnel. Et aujourd'hui on fait toujours la même démarche mais de manière encore plus rationnelle parce qu'on a des enzymes de restriction, parce qu'on a inventé la BM et aujourd'hui ce qui est fabuleux, et c'est ça l'évolution. Enfin la dernière étape. C'est que séquencer de l'ADN ça coûte rien du tout. Craig Venter il a mis 5 ans avec 3 Mlds de dollars pour séquencer un génome humain. Aujourd'hui avec 1000 dollars et même pas une journée on peut séquencer un génome humain. On nous annonce pour la fin de l'année 2012 des clés USB qui vont permettre de séquencer le génome humain en quelques secondes ou dizaines de secondes. C'est monstrueux, c'est de la folie mais ça existe. Le séquençage ne coûte plus rien et la synthèse de gène ça coûte plus rien. Un labo comme le mien aujourd'hui fait séquencer un génome de bactérie sans problème fait synthétiser des gènes sans problème. Y a tout un tas d'étapes qui prenaient un temps énorme qui aujourd'hui se font (claquement de doigt) en claquant des doigts. Donc c'est ça l'évolution, c'est ça qui est nouveau. Donc ce qu'on aurait jamais imaginé de faire l'y a 5 ans ; Aujourd'hui c'est de la routine. Voilà le continuum » Extrait de l'introduction de Pierre Monsan durant la conférence Aviesan du 11 Décembre.*

⁹⁶⁷ « Je suis spécialiste de catalyse enzymatique ; les enzymes sont l'un des éléments les plus complexes pour le chimiste, mais l'un des plus simples pour le biologiste. Une enzyme est une protéine présente dans toutes les réactions métaboliques. Les catalyseurs sont des molécules contenant quelques centaines d'acides aminés et des milliers d'atomes. Ils présentent une efficacité extrêmement élevée par rapport aux catalyseurs chimiques parce qu'ils possèdent des structures complexes et dynamiques ». Extrait de l'introduction de Pierre Monsan durant la conférence IFRIS-Génopole du 4 décembre 2012.

TWB est « fasciné par le fait que aujourd'hui on peut presque faire des enzymes sur mesure »⁹⁶⁸. Le « synthétique » de la biologie synthétique renvoie aux activités enzymatiques permettant de construire de nouvelles voies métaboliques, un point particulièrement développé par Philippe Soucaille qui présente les travaux de Metabolic Explorer.

Enfin, troisièmement, si l'INSA de Toulouse est présentée comme l'un des fers de lance de la biologie synthétique, l'organisation est épargnée des critiques sur les OGM ou sur les nanotechnologies qui sont récurrentes dans les discussions du comité d'orientation. Le confinement de l'exploitation des bactéries modifiées dans des fermenteurs ne permet pas d'articulations évidentes avec les critiques des essais en plein champs comme cela avait été le cas pour les OGM⁹⁶⁹. De plus et à la différence d'une métropole comme Grenoble où la contestation technologique a été vive autour des nanotechnologies⁹⁷⁰, Toulouse est une région relativement absente de l'attention militante. Sans se faire ouvertement le chantre de l'utilisation des OGM, Monsan avance l'opportunité, avec la biologie synthétique d'anticiper les contestations et de ne pas réitérer le « problème » OGM :

« Si on ne veut pas développer des technologies pour rien, il faut qu'il y ait un dialogue sociétal qui s'instaure, il faut qu'il y ait, non pas un travail sur l'acceptabilité ce n'est pas ça. C'est surtout montrer que quelque soit la technologie, on ne peut pas prédire ce qu'en fera l'humain. [...] La biologie de synthèse on pourra en faire du bien, on pourra en faire du mal, mais c'est pas une raison pour arrêter. Loin de tout moratoire, je crois qu'il faut qu'on travaille et ça, ça fait la transition avec ce que nous présente Solène Margerit ; puisque pour prévenir et être aussi ouvert que possible, a été mis en place l'observatoire de la biologie de synthèse. »

Extrait de l'intervention de Pierre Monsan lors du colloque Aviesan le 11 décembre 2012

L'objectif de l'OBS résumé ci-dessus par Monsan se distingue de celui régulièrement rappelé au sein du comité d'orientation par les sociologues qui tentent de déconstruire la posture du déterminisme technologique qui résumerait le débat sur la biologie

⁹⁶⁸ Intervention de Pierre Monsan lors de la journée Aviesan le 11 décembre 2012

⁹⁶⁹ Bonneuil, Joly et Marris montrent comment les essais en plein champs ont été progressivement au cœur de la controverse OGM illustrant un désenclavement de cette dernière qui se transforme en problème public. (Bonneuil, Joly, et Marris 2008)

⁹⁷⁰ En 2010, à l'occasion de l'organisation d'un grand débat national, la séance de débat public de Grenoble est annulée en raison de la contestation de groupe critique dénonçant une instrumentalisation du débat public.

synthétique à une question d'usage. Au sein du comité d'orientation, le discours de Monsan est encore différent puisque la question de l'anticipation est pour lui une manière de mettre en avant une des originalités du TWB, à savoir l'existence d'un « plateau éthique ». Cette expression un peu obscure désigne le partenariat entre le TWB et l'Ecole Supérieure d'Ethique des Sciences (ESES) de l'Institut catholique de Toulouse (ICT). En pratiques, la gestion du plateau éthique est assurée par un maître de conférences à mi-temps dont le travail consiste principalement à rencontrer les chefs de projets financés par le TWB ainsi qu'à organiser des conférences-débats. A l'opposé d'une approche cherchant à renouveler la démocratie autour de la construction d'une relation entre science et société qui est à l'origine de l'OBS et qui s'inscrit directement dans la controverse OGM, le plateau éthique propose une approche épistémologique de l'éthique qui est confiné dans un dialogue entre les scientifiques chefs de projets et l'expert en philosophie. Ce plateau permet à Monsan d'un peu plus se distinguer des clivages traditionnels sur les OGM. A l'autorégulation totale des scientifiques telle que le défend Képès, Monsan oppose une pratique engagée avec les industriels mais réflexive grâce à la collaboration des scientifiques avec des spécialistes de l'éthique⁹⁷¹.

Jean Weissenbach : l'historicisation sceptique de la biologie synthétique

Membre assidu des réunions du comité d'orientation comme des conférences scientifiques qu'il participe à organiser, Jean Weissenbach défend une position de sceptique qu'il justifie par une historicisation de la biologie synthétique. A l'occasion de la présentation de notre analyse scientométrique durant la conférence du 4 décembre, Weissenbach est l'un des premiers à interroger le travail pour remettre en question la notion de domaine émergent et inviter à inscrire l'ingénierie dans l'histoire du génie génétique :

« Le génie génétique est apparu il y a 30 ou 40 ans. Le phénomène était à peu près similaire : il tournait autour de l'ingénierie⁹⁷². Il a donné lieu aux

⁹⁷¹ Le groupe de travail sur l'éthique adopte une méthode reposant sur l'audition de spécialistes des questions éthiques. Sans participer directement au groupe de travail sur l'éthique, Monsan recommandera des personnalités avec qui il a l'habitude de travailler. Le premier (et unique) entretien auditionne ainsi Thierry Magnien, recteur de l'université catholique de Lyon et membre du comité d'éthique et de développement durable de TWB.

⁹⁷² Durant sa présentation à la conférence Avisesan organisée le 11 décembre 2012, Jean Weissenbach consacre plusieurs slides à la définition de la biologie synthétique où il précise notamment que « comme toute ingénierie elle n'est pas un champ disciplinaire en soi, mais fait appel à une variété de disciplines (biologie, mathématiques,

mêmes discussions sur l'apparition d'un nouveau domaine. Or finalement, le génie génétique n'est jamais devenu un champ. Il s'agit d'une technologie appliquée à la fois à des projets d'intérêt fondamental en tant qu'outil d'exploration, et a un certain nombre d'applications. Il serait peut-être intéressant d'établir une comparaison avec les premières expériences de recombinaison in vitro dans les années 1970. »

La biologie de synthèse entre sciences et société médecine/sciences, 29, 47-55, p55.

Epistémiquement parlant, Weissenbach est plus proche de Monsan que de Képès. La biologie synthétique est une technologie dans la continuité du génie génétique qui *sert* la recherche appliquée autant que la recherche fondamentale. Lors des réunions des comités d'orientations, sa parole est plutôt rare mais vise régulièrement à restreindre le périmètre de la biologie synthétique. Défenseur d'une définition du vivant minimale comme système qui peut se reproduire et évoluer, Weissenbach traque ce qu'il considère comme étant des abus de langage. Alors qu'un membre de l'OBS intègre à la biologie synthétique des travaux sur la manipulation d'ADN pour faire des origamis, Weissenbach répond de manière lapidaire « *ce n'est pas de la biologie synthétique puisque l'objet que tu fais n'a pas propriété de se reproduire.* » Il fait de même avec les travaux de Craig Venter sur la synthèse et le transfert d'un génome entier qu'il qualifie de « *prouesse technologique* » mais à qui il refuse le terme de biologie synthétique pour lui préférer celui de biomimétisme. Les seuls travaux qui trouvent grâce à ses yeux sont ceux de l'approche des protocell (Chapitre 1, Partie 3)⁹⁷³ et ceux de Philippe Marlière sur la xénobiologie (voir plus haut). Sans un mot pour l'approche biobrick™, son introduction du 11 décembre 2012 est consacrée pour moitié à resituer le terme d'ingénierie dans la continuité de l'agriculture mais aussi de la fermentation industrielle. Lorsque que Monsan est présent dans les réunions du comité d'orientation, il est ainsi fréquent que les deux hommes s'accordent entre eux pour placer l'ingénierie métabolique au cœur de ce qui est appelé biologie synthétique.

En parallèle des réunions, Weissenbach participe à la rédaction de la stratégie nationale de la recherche d'AVISEAN qui milite pour « *promouvoir le développement de la*

physique, informatique, chimie ... » <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/colloque-perspectives-en-biologie-de-synthese> slide 26

⁹⁷³ « *La vraie biologie synthétique c'est les protocell, le reste c'est du génie génétique 2.0.* » Extrait d'échanges lors de la 6ème réunion de l'OBS, 14 décembre 2012.

biologie synthétique »⁹⁷⁴ en dénonçant un « retard français⁹⁷⁵ ». Si Weissenbach se rallie à la promotion de la biologie synthétique comme domaine émergent, sa position proche du cynisme n'est pas sans fragiliser la vision de Képès. Directeur d'une institution de génomique à Evry, le Génoscope, et membre d'AVISEAN, Weissenbach défend un usage stratégique du terme de biologie synthétique afin de pouvoir débloquent des ressources pour les institutions publiques :

« Jean Weissenbach= C'est toujours intéressant pour des scientifiques d'inventer un terme ça draine de l'argent.

Membre 1= On ré identifie, on recrée une communauté.

Membre 2= C'est ce que les biologistes de Pasteur ont dit à Monod pour créer une discipline.

JW= Le génie génétique n'a pas fait son trou.

Membre 2= C'est un ensemble de techniques.

JW= Pareil pour la biologie synthétique [...].

Membre 3= Avec la biologie synthétique on est plutôt dans la rupture non ?

JW= Vous prenez les gens colloques du 11, c'est non. Tout ça c'est des arguments de marchands de soupes. »

Extrait d'entretien de la 6^{ème} réunion de l'OBS du 14 décembre 2012

Brisons d'emblée le suspense quant à l'issue de ce Bioforum et au devenir de l'OBS. Le 25 avril 2013, la première séance publique du forum est perturbée par le groupe techno-contestataire grenoblois Pièces et Main d'œuvre (PMO) entraînant le délitement progressif de l'OBS. Si quelques réunions sont maintenues jusqu'au printemps 2014, les principaux défenseurs de la biologie synthétique désertent peu à peu l'OBS qui disparaît au début de l'année 2014. Cet épisode a déjà été décrit dans toute son épaisseur par Sara Angeli-Aguiton qui l'interprète comme une épreuve cruciale pour l'OBS et plus

⁹⁷⁴ Contribution d'AVIESAN à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013, <https://aviesan.fr/fr/.../strategie-nationale-de-recherche-document-complet-mai-2013?>;

⁹⁷⁵ La question du retard français et de la réception du rapport au sein de l'OBS est analysée par Sara Angeli-Aguiton dans sa thèse (Angeli-Aguiton :108.)

largement pour les sociologues inspirés par la démocratie technique (Angeli-Aguiton, 2018). La bicéphalie de la présidence du forum assurée par le sociologue Pierre-Benoît Joly et François Képès autorise une double interprétation. Nous soutenons que la perturbation de la première séance de PMO est également une épreuve charnière pour le devenir de la biologie synthétique en France.

A mi-chemin de notre chapitre et depuis ce que nous venons de décrire, tentons de répondre à la question prévue initialement⁹⁷⁶ pour animer la première séance du forum : « La biologie de synthèse existe-t-elle ? »

La critique de PMO et le délitement de l'OBS sont également ceux d'une biologie synthétique académique, fondée sur l'ingénierie comme le prônait Képès. Davantage que l'échec d'une trajectoire individuelle, il faut voir la critique radicale de PMO comme le coup de grâce du travail de démarcation incarné par Képès, soutenu par le Génopôle mais qui n'a jamais convaincu les institutions académiques et les agences de financements. Il est également vain de voir dans l'industrie pharmaceutique un quelconque soutien à l'institutionnalisation comme cela a pu être le cas aux Etats-Unis avec Pfizer. Le 21 décembre 2012, l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS), dont le vice-président du conseil scientifique est Jacques Haiech, également membre de l'OBS et partisan du développement de la biologie synthétique du domaine, envoie un courriel aux inscrits d'un *workshop* concernant la biologie synthétique organisé par l'alliance. Le contenu est pour le moins déroutant:

« Chers collègues,

Lors de la réunion de décembre du conseil scientifique, les membres de l'ARIIS ont déclaré:

- La biologie synthétique n'est pas un domaine disciplinaire,

- La biologie synthétique est une technologie transversale qui concerne de nombreuses activités dans leur métier.

⁹⁷⁶ La séance du forum qui a été perturbée a été organisée de la manière suivante : après une introduction des présidents du comité de pilotage, un débat contradictoire à trois voix est mis en scène autour de la question « la biologie synthétique existe-t-elle ? ». Dans le rôle du promoteur on trouve Jacques Haiech, Professeur en biotechnologie à l'Université de Strasbourg et représentant de l'ARIIS, opposé à Jean Weissenbach supposé défendre le contraire devant une assemblée de 47 personnes. Aux interventions des deux scientifiques doit suivre celle de Jean Gayon, professeur de philosophie des sciences et des techniques, spécialisé dans les sciences du vivant.

Par conséquent, il a été décidé d'annuler l'atelier ARIIS. En effet, il n'existe pas dans leur entreprise de personnes qui seraient intéressées à y participer.

Par conséquent, au nom de l'Alliance de l'industrie de la santé française pour la recherche et l'innovation (ARIIS) et du Comité de pilotage, nous regrettons de vous informer que l'atelier ARIIS qui aura lieu les 21 et 22 mars 2013 est annulé.

Avec nos sincères excuses pour le dérangement occasionné,

Bien Cordialement»

Courriel datant du 21 décembre 2012 à l'attention des participants au workshop " Synthetic Biology " organisé par l'ARIIS »

Malgré le nombre croissant d'étudiants qui s'engagent dans le concours iGEM et se font les défenseurs de la biologie synthétique en France, on note une absence d'ouverture de postes universitaires spécifiquement dédiés à la biologie synthétique ce qui complique l'intégration de la première génération de chercheurs formée aux Etats-Unis au sein du système académique. De plus, une partie d'entre eux abandonne l'idée de carrière universitaire pour se consacrer à leur entreprise comme nous le verrons par la suite⁹⁷⁷. En résumé, la traduction des discours programmatiques de l'approche biobrick™ échoue ou plutôt elle réussit là où ses promoteurs voudraient qu'elle échoue, c'est à dire auprès de la critique⁹⁷⁸.

Absent lors de la séance du forum, ni Monsan, ni le TWB ne sont mentionnés dans la dizaine de textes rédigés par PMO qui se concentre sur le Génopole épargnant de fait le centre Toulousain. Si au cours de nos entretiens, Monsan condamne fermement l'intervention de PMO, il ne se manifeste pas auprès du comité qu'il quitte de fait dans la phase post-forum, convaincu que le jeu n'en vaut plus la chandelle⁹⁷⁹. Sans surinterpréter l'action d'un groupe restreint, l'action de PMO légitime d'autant plus la biologie synthétique de Monsan c'est-à-dire un ensemble de pratiques et de savoirs dans

⁹⁷⁷ C'est le cas notamment de Xavier Duportet, ancien doctorant de Ron Weiss, qui fonde avec David Bikard (l'un des étudiants à avoir importé iGEM en France) l'entreprise PhageX. On peut également mentionner Camille Delebecque, ancien doctorant de Pamela Silver qui fonde la start-up Afineur.

⁹⁷⁸ La perturbation du 25 avril n'est ni la première ni la dernière critique envers Képès et la biologie de synthèse

⁹⁷⁹ « J'ai pas mal donné sur les OGM et à partir du moment où ça part sur ce terrain-là, moi je décroche. » Extrait d'entretien avec Pierre Monsan, lundi 2 février 2015.

la lignée de l'ingénierie métabolique qui se structurent par projets, orientés vers la production de produits et en lien avec l'industrie, en particulier l'industrie chimique.

B. Stabiliser la biologie synthétique comme une technologie : Articuler biotechnologies à ADN et génie biochimique

L'OBS n'a pas été l'espace de démarcation attendu par Képès, celui qui aurait initié une existence de la biologie synthétique comme domaine, mais il n'a pas été purement stérile pour autant. Dans le creux des rapports, des discours, des réunions préparatoires et des conférences scientifiques de décembre, l'OBS est marqué par le rapprochement entre Monsan et Weissenbach. Au-delà des connivences intellectuelles, ce sont deux manières de savoir et de faire dans les biotechnologies dont l'*articulation* est initiée par la biologie synthétique comme technologie : la bio-ingénierie issue du génie biochimique non clinique qui s'est stabilisée autour de l'ingénierie métabolique au LISBP (Partie 2) et les biotechnologies à ADN proche des milieux pharmaceutiques du Génopole. L'utilisation du concept d'articulation engage la suite de cette section dans une étude des pratiques de « la mise en rapport de deux mondes sociaux et/ou professionnels avec leurs intérêts, leurs pratiques et leurs cultures » (Gaudillière 1992 :p110) (Fujimura 1987).

L'enjeu de cette section est d'analyser comment s'opère cette articulation dans les espaces de la biologie synthétique présentée comme une nouvelle technologie à la fois dans les espaces institutionnels et dans les pratiques de laboratoires. Un premier temps est consacré à l'analyse de discours dans deux espaces académiques à savoir les cours du collège de France du chimiste Marc Fontecave et le Groupement de Recherche (GDR) biologie systémique et synthétique qui devient le dispositif principal de structuration de la communauté scientifique à partir de 2014. Un second temps, est consacré à l'étude des travaux du groupe de Jean-Loup Faulon, directeur de l'iSSB et co-président du GDR, sur la modélisation de nouvelles voies métaboliques. Dans ce dernier cas, nous nous intéresserons à la manière dont la biologie synthétique est l'introduction d'une ontologie chimique du vivant au sein du Génopole. Enfin, un dernier temps suit les pratiques d'un projet du TWB coordonné par Denis Pompon et associant trois équipes du LISBP, le projet Carboyeast.

1) Articuler biotechnologies à ADN et génie biochimique dans les institutions académiques

a Le cours de chimie des processus biologiques du Collège de France : réarticuler chimie et biologie autour de la molécule d'ADN

Entre 2014 et 2015, plusieurs figures engagées dans la biologie synthétique viennent présenter leur conception de la biologie synthétique au sein du cours de Marc Fontecave, professeur au Collège de la France à la chaire « Chimie des processus biologiques » (encadré ci-dessous). La biologie synthétique est en réalité un moyen de rediscuter les biotechnologies au prisme de la chimie biologique en particulier depuis les thématiques éclipsées par l'essor de la biologie moléculaire à savoir la structure chimique des macromolécules et la centralité des applications⁹⁸⁰. Nous nous tiendrons dans ce paragraphe aux discours des membres déjà rencontrés auparavant, en particulier à ceux de Monsan et Weissenbach.

Chaire Chimie des processus biologiques, Marc Fontecave, Année 2014-2015
De la chimie Biologique aux biotechnologies : Recherche et applications

Mercredi 11 mars

Cours : Chimie et biotechnologies : vers des organismes synthétiques

Séminaire : Théorie et pratique de la xénobiologie

Philippe Marlière, Institute of Systems and Synthetic Biology, Evry

Mercredi 18 mars

Cours : Biocatalyseurs : usines cellulaires et enzymes

Séminaire : Quelques faits marquants de la brève histoire de la biologie synthétique

Jean Weissenbach, CEA/Institut de Génomique/Genoscope, Evry

Mercredi 25 mars

Cours : De l'ingénierie métabolique à la biologie de synthèse

Séminaire : De l'ingénierie métabolique à la biologie de synthèse et aux biotechnologies industrielles

Pierre Monsan, Université de Toulouse ; Toulouse White Biotechnology

Mercredi 1^{er} avril

Cours : Oxydations enzymatiques sélectives : monooxygénases

Séminaire : Un système peu performant mais très versatile d'oxydation des molécules par des monooxygénases : les cytochromes P450, promoteurs de la défense contre les agressions chimiques chez les mammifères et catalyseurs d'oxydations particulièrement difficiles

Gilles Truan, Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés, INSA Toulouse

Mercredi 8 avril

Cours : Oxydations enzymatiques sélectives : développements biotechnologiques

⁹⁸⁰ Comme nous l'avons vu précédemment (introduction de la partie 2), la chimie biologique a progressivement été associée à la biologie moléculaire dans les années 70 avec plus particulièrement une focale sur l'étude des macromolécules (en particulier l'ADN) et la baisse de l'importance des études structurales.

Séminaire : Baeyer-Villiger Monoxygénases : de la complexité du mécanisme à la simplicité d'utilisation
Véronique Alphan, Institut des Sciences Moléculaires, Aix Marseille Université

Mercredi 15 avril

Cours : Evolution et adaptation des protéines : vers des activités non naturelles

Séminaire : Découverte de nouveaux biocatalyseurs par exploration systématique de la biodiversité

Véronique de Berardinis, CEA/Institut de Génomique/Genoscope, Evry

Chimiste de formation, Fontecave a passé l'ensemble de sa carrière à l'interface de la chimie et de la biologie en étudiant le rôle des ions métalliques dans le fonctionnement des systèmes enzymatiques et plus particulièrement, il a longuement travaillé sur le rôle d'une enzyme responsable de l'élongation de la structure de l'ADN (la ribonucléotide réductase). Tout en rendant hommage à la rupture de la biologie moléculaire, l'introduction du cours de Fontecave est un plaidoyer pour une lecture chimique des biotechnologies centrée sur les enzymes:

« Y'a toutes sortes de définitions de biotechnologies et je dirais qu'il s'agit essentiellement d'étudier et de transformer et d'exploiter le vivant [...] en particulier les systèmes enzymatiques, pour développer des procédés industriels. « Avant de préciser suite à l'énumération des secteurs d'applications des biotechnologies (santé, environnement, alimentation, énergie) « A l'intérieur de tout ça, y'a un aspect très particulier qui m'intéresse c'est la catalyse. La catalyse est au cœur de cette démarche nouvelle de la chimie qui est la chimie verte et qui pousse les chimistes hors de leurs retranchements et les amènent vers l'invention de nouveaux procédés ».

Introduction du cours de Marc Fontecave le 11 mars 2015.

La citation et le programme ci-dessus renvoient à l'appropriation de la biologie par les ingénieurs chimistes de la partie 2 à savoir une focale sur les enzymes et une volonté d'engager ses enzymes dans le renouveau des procédés industriels de la chimie. La construction du cours montre comment la biologie synthétique vue comme une technologie permet l'alignement théorique entre les biotechnologies à ADN et le génie biochimique tel que les chimistes l'ont investi *via* l'ingénierie métabolique (Partie 2). Des interventions qui se succèdent, nous proposons une synthèse autour de quatre éléments caractéristiques du travail d'articulation qui s'opère.

Premièrement, la biologie synthétique est présentée comme l'ensemble des technologies permettant de comprendre et d'agir sur la structure chimique de l'ADN que cela soit par l'extension du nombre de bases fondamentales de l'ADN, de la synthèse d'ADN

synthétique en grande quantité ou encore de l'assemblage de nombreux fragments d'ADN. Fontecave est particulièrement intéressé par les travaux de Philippe Marlière et de l'américain Floyd Romesberg⁹⁸¹ qui s'intéressent à la possibilité d'étendre le répertoire des bases azotées qui composent la molécule d'ADN⁹⁸². Il offre alors à Philippe Marlière le soin d'ouvrir le séminaire sur une approche marginale de la biologie synthétique à l'échelle mondiale⁹⁸³. La question de l'augmentation des possibilités d'agir sur la structure de l'ADN est partagée par Monsan et Weissenbach qui démarrent leur présentation en insistant sur la baisse du prix de l'ADN synthétique ainsi que sur la capacité à pouvoir associer de plus en plus de fragments d'ADN (cassettes) grâce aux méthodes de la biologie synthétique. Weissenbach met notamment un point d'honneur à mettre au premier plan l'importance de la chimie comme condition d'existence du vivant en affirmant durant les premières minutes de son intervention qu'en définitive « *la biologie ce n'est que de la chimie, ou presque.* »

Deuxièmement, alors que nous avons vu que l'approche modulaire est l'approche structurante de la biologie synthétique académique, les exposés de Fontecave⁹⁸⁴, Marlière, Weissenbach ou Pierre Monsan ne laissent qu'une place marginale à celle-ci. Fontecave utilise indifféremment les termes de biologie de synthèse ou ingénierie métabolique qu'il désigne comme des technologies dont l'originalité est de pouvoir non pas introduire un gène mais des voies métaboliques complètes dans des « usines

⁹⁸¹ Chercheur au Script Institute, Romesberg côtoie Marlière et quelques membres de l'équipe d'Evologic au point de publier des articles en communs.

⁹⁸² Le cours de Fontecave fait suite à la publication en 2014 des travaux de Romesberg publiés dans Nature annonçant la modification d'un microorganisme dont l'ADN contient d'autres bases que les quatre bases de référence (A, C, T, G) Malyshev, D. A., Dhami, K., Lavergne, T., Chen, T., Dai, N., Foster, J. M., ... & Romesberg, F. E. (2014). A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature*, 509(7500), 385. L'article s'inscrit dans un travail de recherche de plusieurs années centré sur la structure de l'ADN. Au-delà de la prouesse de chimiste, Fontecave note que cette extension du nombre de bases azotées est compatible avec les processus biologiques de la réplication ou de la transcription.

⁹⁸³ L'approche de Philippe Marlière s'inscrit dans une veine chimique de la biologie synthétique défendue par Steve Benner ou bien Luisi qui est cependant très peu visible. Pour davantage de précision sur ces programmes nous renvoyons aux travaux de Bensaude-Vincent Vincent (2013)

⁹⁸⁴ Fontecave s'appuie davantage sur les travaux de Craig Venter pour marquer l'entrée de la biologie synthétique : « C'est véritablement un génome synthétique dans le sens où on part vraiment d'une synthèse d'oligonucléotide, donc là ce sont des chimistes ou bien des machines de chimistes qui font la synthèse d'oligonucléotide, et puis après il faut assembler les oligonucléotides et là c'est pas purement chimique la synthèse fait intervenir des organismes. » Introduction du cours de Marc Fontecave le 11 mars 2015.

cellulaires »⁹⁸⁵. Le seul intervenant à véritablement détailler l'approche modulaire est Weissenbach qui se montre particulièrement critique et qui cherche à minimiser la portée de la communauté que nous avons décrite dans le chapitre précédent. Son exposé s'appuie sur la chronologie de Jim Collins (chapitre précédent) publiée peu de temps auparavant dans *Nature* pour nourrir deux ambitions. D'abord, cadrer la biologie synthétique comme une technologie issue du génie génétique⁹⁸⁶. Ensuite, réintégrer l'approche modulaire comme l'une des nombreuses formes d'ingénieries existantes (ingénierie du génome, du métabolisme, des protéines etc.).

Troisièmement, adeptes de la continuité, Monsan et Weissenbach insistent cependant sur une rupture épistémique majeure : la fin du séquençage du génome qui aurait ouvert un nouvel espace de pratiques et de questions de recherches. Pour Weissenbach, et à la différence de Képès, l'enjeu n'est pas de tout modéliser mais d'annoter le génome et d'attribuer des fonctions aux différents gènes encore inconnus. Grand partisan des méthodes expérimentales, il peine à contenir un agacement profond envers les chantres de la modélisation et de la conception selon lesquelles la disponibilité des séquences permettraient de pouvoir déterminer a priori les comportements des constructions génétiques :

« Je déteste ce mot de rationnel car ça implique que les gens qui travaillaient avant n'étaient pas rationnels alors que je pense que des gens comme Pasteur, des gens comme Buchner, des gens comme Flemming ou comme Jacob et Monod étaient éminemment rationnels. [...] Les anglosaxons ont introduit ça et ça m'irrite profondément. D'autant plus que, ça a été dit, dans le rationnel y'a énormément de manipulations aléatoires. Aujourd'hui, ce qu'on sait faire, c'est de l'aléatoire à grande échelle. [nous soulignons] »

Extrait du séminaire de Jean Weissenbach au Collège de France, 18 mars 2015

En accord avec la citation ci-dessus, Monsan évoque la modélisation et l'exploitation des bases de données de la génomique pour mieux renvoyer à une instrumentation haut-débit issue de la génomique (Peerbaye, 2004) et tester les enzymes des bases de données

⁹⁸⁵ « On sait depuis très longtemps faire des enzymes recombinantes dans un microorganisme où on a modifié quelques gènes, un gène. Et puis après le deuxième outil ce sont ce que j'appelle les usines cellulaires c'est-à-dire toutes sortes de cellules que l'on peut soumettre à des technologies de biologie de synthétique ou d'ingénierie métabolique où là on peut construire des microorganismes tout à fait particuliers. Ce n'est plus un seul gène mais ça devient plus complexe. On est capable d'introduire des métabolismes non natifs. » Ibid.

⁹⁸⁶ « Pour moi, nous ne sommes que dans un prolongement du génie génétique des années 70 ». Jean Weissenbach, le 18 mars 2015.

dont on ne connaît ni la fonction, ni les conséquences sur la physiologie des souches de laboratoire, ni les interactions avec d'autres composés etc.⁹⁸⁷ L'originalité du discours de Monsan est qu'il ne recherche pas seulement des gènes mais des groupes de gènes correspondant à un opéron, c'est-à-dire des gènes régulés ensemble.

« Il s'agit pas d'avoir une seule activité enzymatique mais toute une série qui sont en synergie. Par exemple pour la cellulose on va avoir des enzymes qui coupent en gros morceaux, d'autres qui grignotent par les extrémités et finalement les cellobioses qui vont aboutir aux glucoses. Ces clusters de gènes on va pouvoir les retrouver dans ce séquençage. »

*Extrait du séminaire de Pierre Monsan au Collège de France, 25 mars
2015*

Enfin quatrième, tous insistent sur l'indissociabilité entre la recherche et les applications, entre la compréhension, la mobilisation et l'exploitation du vivant. Loin d'être une chose nouvelle dans les biotechnologies, il est cependant original de voir comment est amenée cette relation entre recherche et application et quels sont les secteurs qui sont mis en avant. Si tous les intervenants mentionnent la révolution de la biologie moléculaire des années 70 comme une étape clé, ils prennent le temps de mentionner une génération de biotechnologies souvent oubliées⁹⁸⁸ à savoir la fermentation. Ainsi, Jacob et Monod ne sont que les héritiers de Pasteur⁹⁸⁹, Buchner ou encore Flemming (voir citation au-dessus). L'hagiographie des grands contributeurs aux biotechnologies est impure dans le sens où elle est complétée par la liste de molécules stars (pénicilline, vitamines, protéines thérapeutiques) dont les plus récentes sont des

⁹⁸⁷ « Qu'est-ce qui fait qu'on s'est subitement à revisiter ce domaine des biotechnologies industrielles ? Un premier point c'est l'accès nettement accru à la biodiversité. Pendant très longtemps, lorsqu'on voulait avoir accès à la biodiversité, en particulier microbienne, y'avait pas d'autres solutions que de cultiver ces microorganismes. Et ces microorganismes dans la nature, ils ne vivent jamais à l'état isolé, un peu comme nous, ils sont en population, y'a des synergies qui s'établissent et arriver à trouver les conditions pour les faire pousser de manière isolée, c'est relativement sportif, c'est assez difficile, il faut beaucoup de chance, c'est donc une limite à l'accès à la biodiversité. Vous prenez n'importe quel biotope le sol, votre intestin, on connaît que quelques pourcents de la biodiversité [...] Alors comment on a amélioré cet accès à la biodiversité : par la méta génomique, c'est-à-dire qu'au lieu de cultiver ces microorganismes de façon isolés, on a extrait l'ADN. A partir d'un intestin humain, on va extraire l'ADN, on va le fragmenter en gros morceaux, de 40 000 paires de bases, ces gros morceaux on va les mettre dans des vecteurs, des virus que l'on va utiliser pour infecter des bactéries, *Escherichia Coli* au hasard. Et lorsque l'on a cloné ces vecteurs, on a constitué unbanque métagénomique. On peut faire deux choses avec ces banques. Soit séquencer l'ADN cloné dans ces vecteurs, on séquence et on va chercher les gènes qui sont présents. Soit on fait de la métagénomique fonctionnelle, c'est-à-dire que l'on cherche une fonction. » Extrait Pierre Monsan au cours de Marc Fontecave, 25 mars 2015.

⁹⁸⁸ Nous sommes redevables ici du travail de l'historien Robert Bud qui montre la profondeur du terme de biotechnologie dans l'histoire des sciences du vivant.

⁹⁸⁹ L'invocation de Pasteur comme positionné entre la recherche fondamentale et appliquée renvoie notamment à la typologie de Donald Stokes (2011). La distinction entre recherche appliquée et fondamentale sera davantage discutée dans les conclusions à venir.

molécules que nous avons déjà rencontrées à savoir l'hydrocortisone (Pompon), le 1,3 propanediol (DuPont), l'isobutène (Global Bioenergie). La répétition des interventions nous autorise à dire que les secteurs applicatifs visés sont ceux de la « chimie verte » c'est-à-dire des molécules traditionnellement synthétisées par la pétrochimie dont on cherche à remplacer le procédé en mettant au point une voie de production par ingénierie métabolique.

En résumé, le cours au collège de France montre qu'au-delà des biobrick™ et de l'approche de Képès, c'est l'ensemble de l'approche modulaire de la biologie synthétique qui est marginalisée et avec elle l'ontologie informationnelle du vivant qui est mise au second plan au profit d'une ontologie chimique. La partie précédente et le cadre institutionnel dans lequel est effectuée cette articulation nous autorise à proposer une interprétation historique de l'articulation en jeu. Pour faire stabiliser la biologie synthétique comme discipline, Képès s'est appuyé sur une approche centrée sur la construction de circuits de régulation dont nous avons vu qu'elle prend racine dans les travaux de Jacob et Monod sur le modèle de l'opéron lactose. Or, l'approche cybernétique de Jacob et Monod correspond assez peu aux pratiques des biochimistes des années 50-en France qui privilégient une approche structurale et physiologique du vivant qui est ensuite éclipsée par l'essor de la biologie moléculaire (Gaudillière 1991). Ainsi, le cours peut se résumer en trois étapes qui remettent en pleine lumière une approche structurale et physiologique développée à Toulouse dans l'ombre de la biologie moléculaire : 1- revenir à une interprétation structurale de la molécule d'ADN avec la xénobiologie (Marlière), 2- marginaliser « la circuiterie » directement héritée des travaux de Jacob et Monod au profit de l'ingénierie métabolique (Weissenbach) et, 3- inscrire l'ingénierie métabolique dans l'industrie des procédés impliquant des microorganismes (Monsan).

b Le Groupement de recherche (GDR) sur la biologie de synthèse et des systèmes : Associer Toulouse et le Génopole

En 2013, Jean-Claude Michalski, directeur de l'alliance AVIESAN, contacte Gilles Truan le nouveau directeur de l'équipe " Molecular and Metabolic Engineering " du LISBP anciennement dirigée par Denis Pompon, pour lui proposer de diriger un

Groupe de Recherche (GDR⁹⁹⁰) consacré à la biologie de synthèse. Formé à la génétique moléculaire, Truan travaille depuis des années aux côtés de Pompon en ingénierie métabolique. Malgré l'hésitation et le sentiment de manque de légitimité, Truan accepte et se voit chargé d'identifier la communauté française :

« Benjamin Raimbault: Mais alors comment ça s'est passé concrètement. L'alliance AVIESAN qui...

Gilles Truan : Concrètement Jean-Claude Michalski quand il a su que je voulais bien porter...Je l'ai eu au téléphone il m'a dit super, il faut que tu fasses un projet de GDR maintenant. Faut surtout que tu identifies la communauté.

BR: Alors comment ça s'est passé ça?

GT: Moi j'ai pris biologie de synthèse sur google france et puis j'ai regardé les labos. Un par un. Donc y'a des signatures, alors on peut chercher aussi "synthetic biology" dans medline et regarder les adresses en France. Ensuite à chaque fois que j'ai contacté quelqu'un je lui ai dit si vous connaissez des collègues pour rejoindre ce GDR pourriez-vous leur demander... [...] Les premières équipes qui se sont rejointes c'était à la fin de l'année 2013. Et il a fallu que je pose le projet du GDR avec la liste des équipes en février 2014. On avait déjà identifié que, j'en avais discuté avec Jean-Claude, on avait présenté à AVIESAN, je lui avais dit que il me semblait pas normal que Toulouse porte seul un GDR sans être associé à Evry. Parce que clairement le seul institut en France qui a synthetic biology dans son nom c'est l'iSSB.

BR: Et pourquoi est-ce qu'il n'a pas pensé à l'iSSB d'abord?

GT: Il avait pensé à Evry, y'avait... [...]Y'avait François Képès qui fait pas l'unanimité je ne sais pas, je ne sais pas ce qui s'est passé à Evry. Par contre, il était très content que ça soit porté par deux personnes justement Evry et Toulouse. Bon et en plus, moi ça me semblait normal qu'on ait une gouvernance qui reflète les deux côtés. Parce que l'iSSB étant très CNRS/CEA mais en même temps très fondamental. Ici y'a plus le côté applicatif/INRA. »

Entretien avec Gilles Truan, février 2015

⁹⁹⁰ Initiative du CNRS, le GDR ne finance pas de recherche et a essentiellement un rôle d'identification et d'animation de communauté.

Suite à la décision de Michalski, Truan est ainsi « parachuté »⁹⁹¹ comme le scientifique en charge du travail de démarcation de la communauté française. Le choix de Michalski est concomitant à la rédaction de la contribution d'AVIESAN à la stratégie nationale de recherche dont le rapport est publié en mai 2013⁹⁹². Dans ce rapport, la biologie synthétique n'est jamais qualifiée de domaine mais, de façon conjointe, « d'approches pour la bio-économie »⁹⁹³ et « d'outils pour la recherche fondamentale »⁹⁹⁴. L'alliance fait alors cinq propositions pour la promotion de la biologie synthétique que l'on peut diviser en deux volets : 1- un volet modélisation où la biologie synthétique est un outil pour la biologie des systèmes et l'élaboration de modèles et 2-un volet applicatif où il s'agit de financer quelques projets en partenariat avec des industriels sur le modèle de synthacs⁹⁹⁵. Sous l'influence de Weissenbach, membre de l'alliance, et compte-tenu des précédents avec Evry, Toulouse est rapidement identifié par AVIESAN comme étant le lieu depuis lequel constituer la communauté. L'alliance s'appuie alors sur l'héritier de Pompon qui montre des vellétés en biologie synthétique à travers la création de l'équipe iGEM de Toulouse. Le concours étudiant est sa première véritable confrontation avec la biologie synthétique internationale qu'il connaît peu (« *Synthetic Biology* c'est iGEM »)⁹⁹⁶.

Prolongeant la vision du CNRS de faire de la biologie synthétique une technologie transversale, Truan se lance dans un travail de démarcation très inclusif en cherchant à établir des frontières perméables. D'abord, il procède par une méthode d'auto-

⁹⁹¹ Le terme est de Giles Truan lui-même, entretien février 2015.

⁹⁹² Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013, <https://aviesan.fr/fr/.../strategie-nationale-de-recherche-document-complet-mai-2013?>;

⁹⁹³ Ibid. p39

⁹⁹⁴ Ibid. p39

⁹⁹⁵ « Le développement de la BS nécessite de : - Progresser dans les technologies clés de la BS - Rapprocher les acteurs impliqués dans la Biologie des systèmes avec ceux qui souhaitent développer la BS - Donner des moyens significatifs à quelques projets de BS pouvant déboucher sur des réalisations à haute utilité économique ou sociale - Attirer les industriels et disposer d'une incitation législative au recours à des procédés durables - Mettre en place des formations en chimie-physique-biologie-ingénierie » p40

⁹⁹⁶ « On est arrivés en 2011. D'abord j'ai pris l'initiative de créer une équipe iGEM ici. Parce que je pense qu'un affichage biologie de synthèse... Enfin, c'est difficile de le justifier si y a pas une équipe iGEM avec. Je veux dire les grands centres qui font de la biologie de synthèse même si ça change rien au niveau de leur recherche fondamentale, mais c'est un affichage en termes de "on est moteur" on est capable de faire de l'information, de faire concrétiser des projets étudiants et mûrir des projets étudiants dans un temps relativement rapide, et sur la scène internationale. Donc ça c'est une activité qui m'a pas mal occupé parce que c'est un assez gros travail. [BR]: Comment vous avez entendu parler d'iGEM? [GT]: Quand on cherche biologie de synthèse... *Synthetic Biology* c'est iGEM ». Le terme est de Giles Truan lui-même, entretien février 2015.

identification et de mobilisation de réseaux informels pour établir une première liste des laboratoires susceptibles de rejoindre le GDR. Ensuite, il fait également la demande à ce que le GDR puisse être ouvert à tous les organismes publics de recherche au-delà du CNRS de façon à ce que n'importe quelle équipe académique puisse rejoindre le GDR⁹⁹⁷. Enfin par crainte de se retrouver avec un GDR trop restreint, il ouvre également l'appel aux chercheurs de biologie des systèmes⁹⁹⁸.

Au milieu de l'année 2014, près de 150 équipes françaises composent le GDR BioSynthSys qui se réunit une première fois sur le campus de l'INSA de Toulouse au tout début du mois de juillet. Jean Weissenbach ouvre le colloque de 3 jours avec un discours assez proche de celui qu'il donnera moins d'un an après au Collège de France. La figure française du séquençage du génome humain met d'emblée à distance les discours et les promesses de la biologie synthétique en déclarant :

« Je vais être assez iconoclaste. Je suis un archi-anti triomphalisme. J'ai connu une autre époque qui est celle du génome humain où on allait soi-disant soigner toutes les maladies ou à peu près. On sait où on en est aujourd'hui. Je crois que ce genre de discours qui vise à attirer l'attention des politiques est extrêmement contreproductif. »

Introduction à la réunion préliminaire du GDR BioSynthSys, 1^{er} juillet 2014, INSA de Toulouse

Il vise particulièrement les travaux de l'approche modulaire et la chronologie⁹⁹⁹ de Jim Collins qui, selon Weissenbach, restreint la biologie synthétique à une seule dimension à savoir la « circuiterie ». Face à lui, se trouve une assemblée très hétérogène dont on peut proposer une lecture à partir des différentes approches identifiées par notre analyse scientométrique.

Les travaux d'ingénierie du génome sont représentés par la chercheuse Carole Lartigue et l'équipe « Mollicute » de l'UMR Biologie et pathologie des fruits de l'INRA de Villeneuve d'Asq (Bordeaux). Ancienne post-doctorante au Craig Venter Institute (JCVI), elle est la principale auteure de l'article publié dans Science en 2007 sur la

⁹⁹⁷ La proposition est acceptée et signée par les présidents des cinq plus importants instituts (CNRS, INSERM, INRA, CEA, INRIA).

⁹⁹⁸ « Si on avait traité que de biologie de synthèse, ça aurait été un GDR tout petit. Probablement une quinzaine de groupes. Et quand on regarde là réellement ce qui se passe en biologie de synthèse, la partie technologique de la biologie de synthèse c'est de la biologie des systèmes. » Entretien avec Gilles Truan, février 2015

⁹⁹⁹ Cette dernière est présentée et discutée dès le début de l'intervention.

transplantation d'un génome bactérien¹⁰⁰⁰. On trouve également l'équipe de Romain Koszul, recruté par l'Institut Pasteur en 2008 après une thèse à l'université d'Harvard qui est également membre du consortium international visant à synthétiser le génome de la levure¹⁰⁰¹.

A la différence du réseau de citations cartographié, les représentants de l'approche modulaire sont minoritaires et représentés par l'équipe iGEM de l'INSA invitée à présenter le projet 2014 ainsi que par deux anciens doctorants/post-doctorants des PI des figures centrales états-uniennes récemment revenus en France. Le premier est Camille Delebecque qui vient animer une session¹⁰⁰² et offrir ses services de consultant à la communauté, le second est Jérôme Bonnet, un ancien post-doctorant de Drew Endy recruté par le centre de biochimie structurale (CBS) de Montpellier. Les présentations des membres de l'approche modulaire sont accueillies avec distance et un brin de mépris de la part de l'assemblée. Les critiques murmurées ou clairement formulées critiquent l'éthos autant que les résultats scientifiques. En particulier, le spectacle auquel donne lieu la présentation de l'équipe iGEM (films, scénographie) ainsi que la facilité avec laquelle l'équipe a obtenu plusieurs dizaines de milliers d'euros pour leur projet, choquent¹⁰⁰³ et récoltent quelques railleries. De même, alors que Bonnet présente les résultats de quelques circuits construits sur le modèle de l'approche modulaire au sein du laboratoire d'Endy, il se confronte à des équipes de modélisateur de la biologie des systèmes déjà bien établies. Alors que Bonnet utilise la modélisation pour anticiper le fonctionnement de circuits conçus de façon simple, ces derniers opposent une modélisation dont l'objet est le métabolisme entier de l'organisme.

Enfin, l'ingénierie métabolique est évidemment représentée dans de nombreuses sessions avec la présence des groupes de Truan, François et évidemment Philippe Soucaille. Ce dernier anime une session entièrement dédiée à l'industrie et se présente à la fois comme professeur à l'INSA et membre du conseil scientifique de *Metabolic Explorer*. La session est hantée par les travaux de Pompon, présent dans la salle, puisqu'aux côtés de Philippe Soucaille on trouve un ancien post-doctorant de Pompon

¹⁰⁰⁰ Lartigue, C., Glass, J. I., Alperovich, N., Pieper, R., Parmar, P. P., Hutchison, C. A., ... & Venter, J. C. (2007). Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *science*, 317(5838), 632-638.

¹⁰⁰¹ Pour de plus amples informations sur un projet que nous ne pouvons déplier ici voir <http://syntheticyeast.org/>

¹⁰⁰² Il remplace au pied levé Philippe Marlière porté absent.

¹⁰⁰³ « La vache, et dire qu'on galère à trouver cette somme-là » commentaires de l'auditoire.

ayant rejoint *Global Bioenergies* (start-up fondée par Philippe Marlière) et un groupe de chercheurs de Sanofi venu présenter les projets du géant en matière de biologie synthétique, notamment l'industrialisation de la production d'artémisinine¹⁰⁰⁴ et d'hydrocortisone.

La création du GDR appelle plusieurs remarques. Premièrement, en choisissant le dispositif du GDR, le CNRS montre qu'il souhaite s'engager dans la biologie de synthèse de la manière la plus distante qui soit conformément à sa vision de la biologie synthétique comme technologie. Deuxièmement, le travail de démarcation est très ouvert et s'appuie sur des communautés déjà existantes qui sont celles de l'ingénierie métabolique et de la biologie des systèmes. A cet égard, le GDR bénéficie de manière souterraine du travail de Képès qui pendant toute la décennie 2000 a amorcé les rapprochements entre la biologie de synthèse et la biologie synthétique par l'organisation de colloques et un cadrage très fort sur la modélisation (voir plus haut)¹⁰⁰⁵. Troisièmement, l'absence d'initiative pour structurer la biologie synthétique comme discipline académique renverse la hiérarchie des approches telles que nous l'avons étudiée au chapitre 1. Ceci rend difficile le retour d'étudiants partis se former aux Etats-Unis et qui peinent à trouver une place dans le monde académique.

c Une articulation institutionnelle centrée sur la création d'une filière

Quelques mois après la perturbation du forum de biologie synthétique, un rapport interministériel est publié annonçant « le déploiement industriel des nanotechnologies et de la biologie de synthèse sur les territoires, précurseur des manufactures du futur »¹⁰⁰⁶. Le document est signé par neuf haut-fonctionnaires dépendants du ministère de l'économie et des finances, du ministère du redressement productif, du ministère de l'éducation supérieur et de la recherche, du ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, du ministère de la défense et du ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Parmi les rédacteurs, se trouve une spécialiste

¹⁰⁰⁴ En 2008, Amyris octroie la licence au géant français. Pour plus de détails voir (Marris, 2013) (Fondation Science Citoyenne, 2016)

¹⁰⁰⁵ Il aurait été intéressant de pouvoir voir comment la communauté de biologie des systèmes, au-delà de Képès, investit la biologie synthétique.

¹⁰⁰⁶ Nous reviendrons plus précisément sur l'association avec les nanotechnologies et la notion de « manufacture » dans le dernier chapitre de cette thèse. agriculture.gouv.fr/telecharger/59111?token=035f6f9e46e7d2d47213bb86833f9b02

de la question des domaines émergents, François Roure, qui en 2010 publie un article dans un numéro spécial consacré aux liens entre nanotechnologies et biologie de synthèse¹⁰⁰⁷. Le rapport continue à définir la biologie synthétique comme un domaine disciplinaire¹⁰⁰⁸ et persiste à appeler au financement public pour créer des formations et des programmes de recherche¹⁰⁰⁹. Néanmoins, en raison du manque d'infrastructures existantes en-dehors de Toulouse, du « retard français » et de l'urgence à agir, le rapport recommande une stratégie de concentration d'investissement visant à « *constituer des masses critiques, concentrer les équipements et infrastructures sur un nombre de sites réduit et inciter le fonctionnement en réseau au niveau national et européen à l'instar de ce qui a été fait pour les nanosciences.* » p39. Quelques semaines plus tard, le 30 janvier 2014, la communauté des biologistes de synthèse est en émoi suite au discours de Strasbourg du président Hollande qui annonce que, au titre du plan investissement d'avenir, « *100 millions d'euros seront consacrés à la biologie des systèmes, à raison de 20 millions par an pendant 5 ans* »¹⁰¹⁰. Faite en compagnie de Geneviève Fioraso, alors ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, l'annonce se doit être sous-titrée puisque sur les 100 millions, une partie est supposée être réservée à la biologie synthétique. Weissenbach est chargé, en compagnie de l'attaché Biotechnologies à l'ambassade de France à Washington et d'un spécialiste de la médecine prédictive de l'INRIA, de rédiger un plan d'action prospectif indiquant comment ces 100 millions pourraient être investis.

En charge (notamment) du volet biologie synthétique, Weissenbach s'accorde avec Monsan et d'autres scientifiques en particulier les scientifiques de l'INRA en charge de l'Analyse Stratégique Collective (ASCO) Biologie de synthèse de l'ALIENVI. Le plan final, court, sobre et loin des ambitions initiales de Képès et de l'approche biobrick™,

¹⁰⁰⁷ « Biologie de synthèse : une structuration rapide du paysage technologique, scientifique et institutionnel international qui requiert un investissement public à la hauteur des enjeux. Réalités industrielles, 2010, p. 15-20. Le numéro contient également un article de François Képès qui fait la défense de la biologie de synthèse.

¹⁰⁰⁸ « Biologie de synthèse : « branche interdisciplinaire de la biologie moléculaire qui recourt à la physique, à l'informatique, et à la chimie pour inventer des génomes, obtenir des réactions enzymatiques nouvelles, et créer des cellules capables d'activités métaboliques et fonctionnelles inédites ». » définition empruntée au Journal officiel de la République française (JORF) n°105 du 5 mai 2013 p.7765.Vocabulaire de la biologie.

¹⁰⁰⁹ « Une véritable montée en puissance de la biologie de synthèse en France ne sera possible que si elle est fortement accompagnée par les pouvoirs publics et les organismes de recherche. En premier lieu il faudrait mettre en place une véritable incitation pour les équipes de recherche en réservant des crédits à la biologie de synthèse. Pour rattraper le retard pris vis-à-vis des concurrents il est urgent de mettre en place des formations au niveau universitaire et d'envoyer des jeunes chercheurs se former dans les meilleurs laboratoires étrangers tout en assurant leur retour en France. » p39

¹⁰¹⁰ <https://france3-regions.francetvinfo.fr/grand-est/node/404945/amp>

est particulièrement marqué par la marque de l'AllENVI. L'ASCO est partie intégrante d'un dispositif d'intelligence économique plus large de l'AllEnvi (le CVT) créé en même temps que les investissements d'avenir et dont le but est explicitement de « stimuler, en amont des chaînes de valeur¹⁰¹¹ » en aidant à « Constituer des communautés mixtes public – privé »¹⁰¹² en organisant des ateliers entre scientifiques et industriels principalement. Parmi les six thématiques stratégiques identifiées, on trouve la biologie de synthèse associée aux biotechnologies industrielles¹⁰¹³.

Les recommandations spécifiques à la biologie synthétique liée aux 35 millions d'euros du plan sont marquées par un alignement explicite aux priorités de l'AllENVI. Le plan prévoit la création d'un « Institut sans Mur » (ISM), c'est-à-dire une organisation sans infrastructures spécifiques composée des présidents du GDR BioSynthSys, d'industriels, de coordinateurs de projets et de membres d'AllENVI. L'institut est conçu « sans mur » par opposition aux six instituts créés au Royaume-Uni qui ont fait de la biologie synthétique une priorité en réservant plusieurs centaines de millions de livres pour le domaine. Face à une fuite de certains scientifiques français, en particulier l'un des PI de l'iSSB parti rejoindre le Royaume-Uni, et face aux difficultés rencontrées par les jeunes chercheurs formés à l'étranger, la stratégie consiste à s'appuyer sur l'existant¹⁰¹⁴. Les missions qui sont envisagées pour un tel institut sont de faire le lien avec les institutions, d'animer un réseau de formations et de coordonner les projets.

Il faut s'attarder sur la terminologie pour noter à quel point le plan annonce une structuration très éloignée de la discipline. Premièrement, et sur le modèle des initiatives britanniques, le plan n'entend pas financer des cursus académiques mais des « réseaux »

¹⁰¹¹ <http://www.cvt-allenvi.fr/qui-sommes-nous>

¹⁰¹² https://adebiotech.org/AG2015/CONF/A_CovAllenvi_JACQUIN.pdf

¹⁰¹³ Les thématiques sont « Biologie de Synthèse et biotechnologies industrielles, - Protéines végétales et alimentation, - Technologies d'observation environnementale, - Services pour l'adaptation au changement climatique, - Water Reuse, - Mine urbaines, extraction de métaux critiques. »

¹⁰¹⁴ « Il est également apparu au groupe de travail que la création d'un Institut d'excellence sur un lieu donné et dédié à la Biologie des Systèmes / Biologie Synthétique ne semblait pas la réponse la plus appropriée au progrès de ces disciplines dans le contexte national. Un tel institut absorberait l'essentiel des moyens disponibles. En particulier, l'idée de faire venir des leaders de réputation internationale ne semble pas réaliste. La France a peu d'atouts spécifiques à faire valoir dans les domaines concernés, sa capacité d'attraction sur le plan salarial (selon les critères des EPSTs) est notoirement insuffisante. Un délai de deux à trois ans serait nécessaire au démarrage d'un tel institut. Plutôt que d'attirer des chercheurs étrangers de haut niveau, il y a une urgence à tenter de retenir un certain nombre de leaders nationaux fortement sollicités par l'étranger dans des environnements particulièrement attractifs avec des conditions salariales nettement supérieures. Il est également très important de favoriser un retour « confortable » de jeunes post-doctorants, notamment en poste aux Etats-Unis, ainsi que le passage de jeunes chercheurs du secteur privé dans le secteur public. Il nous semble donc nécessaire d'améliorer l'attractivité des sites existants »

de formation à partir des formations existantes mais aussi du concours iGEM¹⁰¹⁵. Deuxièmement, la recherche est uniquement financée sur des projets où il est précisé qu'ils doivent être « issus de l'ASCO Biologie de Synthèse. Les applications chimie, biomatériaux, environnement et énergie serviront de source principale de propositions ». ¹⁰¹⁶ Enfin, troisièmement, à l'image du comité d'organisation, les institutions qui sont impliquées dans l'ISM sont très hétérogènes¹⁰¹⁷ (on notera toutefois l'absence de membres de la société civile et d'association). Le plan est remis au MESR à la fin de l'année 2014 mais aucune suite ne lui est donnée pour des raisons budgétaires et aussi en raison du départ de la ministre Fioraso qui est remplacée par Thierry Mandon en juin 2015. Si les partisans de la biologie synthétique ont perdu une alliée de poids en la personne de Fioraso, ils trouvent dans Thierry Mandon un allié tout à fait ouvert à soutenir le domaine. Mandon est en effet l'ancien président de Génopole entre 1998 et 2014 et c'est sous sa responsabilité que le plan renaîtra quelques années plus tard comme nous le verrons en conclusion.

En 2013, et comme le note la sociologue Sara Angeli-Aguiton, un « *repli institutionnel s'opère et inscrit le développement technologique dans une logique locale et disséminée.* » (Angeli-Aguiton, 2014 p313). Ce repli est certes celui des ministères qui cherchent à maîtriser la contestabilité de la biologie de synthèse mais « l'échec » de l'OBS est également une opportunité, pour des acteurs et des savoirs traditionnellement en retrait des fronts de l'innovation scientifique, de se repositionner. La fin de l'OBS achève de fournir à Pierre Monsan un contexte institutionnel idéal pour faire de

¹⁰¹⁵ A l'instar des Centres for Doctoral Training établis par l'EPSRC (Engineering and Physical Sciences Research Council) avec un budget de 350 m£, nous proposons d'établir des centres de formation à partir de formations existantes adossées à une masse critique de chercheurs (et donc d'encadrants) dans le domaine de la Biologie des Systèmes et de la Biologie de Synthèse. L'idée est de promouvoir la formation et les recherches dans le domaine qui seront par définition multidisciplinaires (au sens large du terme et donc pouvant couvrir des approches interdisciplinaires et transdisciplinaires). Les étudiants motivés et formés à ces recherches multidisciplinaires (couvrant des unités d'enseignements en biologie/médecine et en méthodologie) pourront alors poursuivre par une thèse qui devra être co-encadrée par un chercheur issu de la biologie/médecine et un chercheur issu de la méthodologie (mathématiques, physique, informatique, sciences de l'ingénieur). Les différents centres se retrouveront dans un réseau qui permettra un échange d'information notamment autour des formations et de leur évolution, des projets de recherche et des expertises présentes. Ce réseau permettra aussi de promouvoir le volet formation du Plan. Le réseau devra aussi s'articuler avec les initiatives/structures existantes telles que l'école de l'INSERM Liliane Bettencourt, la compétition International Genetically Engineered Machine (iGEM)(MIT, USA) et pourra également établir des liens avec les réseaux du même type à l'étranger (e.g. COMPLEX à University College London).

¹⁰¹⁶ L'objectif indiqué par le rapport est de financer entre 3 à 6 projets sur 5 ans.

¹⁰¹⁷ Le schéma du rapport indique ainsi que les acteurs chargés du pilotage du plan sont les suivants ; « MESR, Industriels, ANR, Alliances, DGRI, rapporteurs du plan, directeurs du plan, directeur des instituts. »

Toulouse le centre de repli de la biologie synthétique. L'alliance avec Jean Weissenbach est décisive, pour légitimer scientifiquement et institutionnellement un rapprochement entre une approche considérée par beaucoup comme poussiéreuse, centrée sur la microbiologie et l'enzymologie industrielle pour la production de molécules à faible valeur ajoutée, et le Génopole qui se présente comme le fer de lance des biotechnologies françaises, alliant biologie fondamentale et promesses médicales dans la lignée du projet Génome Humain. Il semblerait bien que la biologie synthétique opère comme un terme parapluie, à la frontière entre un domaine émergent et une recherche stratégique¹⁰¹⁸, c'est à dire à la fois une recherche fondamentale et une toile de fond pour des problèmes pratiques (« Le plan stratégique ne dit pas autre chose à propos de la biologie synthétique quand il annonce vouloir « *Eviter l'opposition fondamental/appliqué* » p8). De même, on pourrait y voir un cas particulièrement limpide pour illustrer les analyses de la recherche par projets qu'une littérature nous a déjà bien décrite (Barrier 2011). Cependant, comme nous l'avons vu, l'ambition d'ingénieriser la biologie ne naît pas avec la biologie synthétique et elle est inscrite depuis des décennies dans des pratiques locales où le projet et les collaborations avec l'industrie sont la norme. Aussi, au-delà de l'alliance entre Weissenbach et Monsan, la biologie synthétique articule deux centres de production de savoirs, deux manières de faire des biotechnologies dont il nous reste à comprendre les effets dans les pratiques.

¹⁰¹⁸ "Strategic research is 1 basic research carried out with the expectation that it will produce a broad base of knowledge 2-likely to form the background to the solution of recognised current or future practical problems" (Rip 2004)

2) Standardiser la bioingénierie : le projet Carboyeast

En ce jeudi 5 février 2015, le Conseil d'orientation Stratégique du consortium public/privé Toulouse White Biotechnology (TWB) est réuni en plein cœur de Toulouse dans la somptueuse salle capitulaire de l'université de Toulouse 1. Sous les voûtes de briques rose-ocre reposant sur les piliers de marbre, les représentants des organisations publiques et privées sont rassemblés pour une réunion annuelle mélangeant informations générales, conférence de presse et élections des futurs projets scientifiques financés par le consortium. Les scientifiques porteurs de ces projets, principalement issus du LISBP, viennent présenter soit l'avancée, soit le résumé d'un projet à venir dont ils espèrent l'approbation de l'auditoire. Depuis l'élocution chantante d'un commissaire-priseur, le directeur du TWB, Pierre Monsan, synthétise les résultats des votes à mains levées qui tranchent sur l'avenir des projets présentés.

Cette réunion, fermée au public, précède une conférence de presse en vue de communiquer sur l'élargissement du consortium à 10 nouvelles entreprises. Les premiers rangs sont réservés aux journalistes, essentiellement de la presse locale, qui viennent recueillir le discours rodé de l'équipe de direction du TWB. La maîtrise de l'exercice est complète et les traits d'humour enluminent les missions et objectifs de la structure que Monsan résume de la sorte « accélérer le transfert de la recherche vers l'industrie ». La parole est alors laissée à quelques représentants des entreprises rejoignant le consortium comme Soffinova (société de capital-risque) ou encore le géant français de l'énergie, Total. Les relais sont marqués par le tutoiement et l'expression publique de l'importance de la figure de Monsan : « J'ai rencontré Pierre Monsan quand j'étais dans une start-up. Tout ça pour vous dire que Pierre Monsan connaît beaucoup de personnes dans le monde des biotechnologies. » annonce Vincent Schachter, l'ancien directeur du département de bioinformatique du Génoscope devenu vice président de la R&D « Nouvelles Energies » de Total, avant de poursuivre « Le TWB est un endroit, principalement grâce au LISBP, où les compétences sont réunies pour la construction d'une voie de production d'un produit, ce qui n'était pas gagné d'avance en France. [...] Et puis, parce qu'il n'y a pas de séparation artificielle entre la recherche fondamentale et les applications. Et ça c'est très important dans les biotechnologies industrielles où les recherches scientifiques ont un impact relativement varié sur les procédés et vice-versa. De toute façon cette séparation est un peu exagérée dans beaucoup de domaines. Dans les biotechnologies industrielles il est au contraire important de faire des synergies, et ça je pense que TWB sait bien le faire. » La parole est ensuite laissée aux journalistes dont les questions convenues sur les « enjeux éthiques » sont accueillies avec nombre de sourires et la verve séduisante du « philosophe préféré » de Monsan également maître de conférences en philosophie à l'institut catholique de Toulouse qui assène

l'auditoire de phrases chocs : « Quand on voit qu'actuellement les français s'arquebouttent, du moins, considèrent que le seul, le seul sujet intéressant ce sont les OGM. Ah les OGM ! [Le ton est rostandien, rires dans l'assemblée]. Attention, y a beaucoup de choses qui arrivent. La biologie de synthèse... »

Extrait de journal de bord, février 2015

La dimension discursive de la biologie synthétique au sein de TWB ainsi que le statut même du TWB complexifie l'approche de l'enquêteur désirant étudier les pratiques de ce qui est présenté comme le renouveau de la bioingénierie. En effet, le TWB n'est pas un laboratoire mais une unité mixte de Service (UMS). A cet égard, la structure met à disposition des ressources matérielles et accompagne les activités de recherche sous la forme de projets. Dans ce paragraphe, nous nous appuyons donc sur la description d'un projet dit précompétitif étiqueté comme relevant de la biologie synthétique : le projet Carboyeast que nous avons eu l'occasion de suivre pendant une dizaine de jours en février 2015. Tout comme nous avons pu le faire dans la partie 1 à propos du CISB, nous prenons l'ingénierie (et non plus le circuit)¹⁰¹⁹.

a Le projet carboyeast

A son arrivée sur le campus de l'INSA, Denis Pompon dépose une candidature pour un projet précompétitif à l'occasion de la première campagne de financement du TWB. L'objectif, extrêmement ambitieux, du projet est de modifier une levure de boulanger-dont il est l'un des experts mondiaux- afin que le métabolisme de cette dernière puisse fixer le CO₂. Le principe repose sur le couplage de deux processus biologiques : un premier processus consommateur d'énergie inspiré de l'assimilation de CO₂ chez les plantes, un second producteur d'énergie permettant de réaliser cette fixation de CO₂. Plus concrètement, des fragments (« cassettes ») d'ADN sont introduits dans la levure *via* des plasmides afin de transformer le métabolisme de cette dernière. Il ne s'agit ni plus ni moins que de transférer les gènes codant pour les enzymes permettant de réaliser le cycle de Calvin- un cycle métabolique de référence pour les plantes leur permettant de fixer le CO₂. De façon imagée, l'idée est d'étendre une voie métabolique déjà présente dans la levure (la glycolyse) en « branchant » (*plug*) de nouvelles réactions sur des voies métaboliques existantes *via* la présence d'enzymes spécifiques. L'enzyme clé pour

¹⁰¹⁹ Gardons bien à l'esprit les limites du concept, notamment ces limites d'échelle, qui nous restreignent à enquêter sur la flexibilité interprétative du terme dans l'espace limité du projet.

réaliser ce cycle de Calvin est la RubisCO¹⁰²⁰, un complexe protéique composé de 16 sous-unités. Deux obstacles sont alors à franchir : premièrement, la RubisCO ne pourra être fonctionnelle que si les 16 sous-unités sont assemblées à l'intérieur de la levure, ce qui demande l'action d'autres protéines appelées chaperonnes¹⁰²¹ ; deuxièmement, la RubisCO a besoin d'un substrat non présent dans la levure pour fonctionner, ce qui exige l'introduction d'une autre enzyme-la PRK- chargée de produire ce substrat à partir d'une molécule déjà présente dans la levure. Comme nous l'avons dit, ce processus de fixation de CO₂ par le RubisCO est consommateur d'énergie. Pompon envisage alors d'introduire dans la levure une autre voie métabolique permettant de produire l'énergie nécessaire à partir de dihydrogène (présent dans l'air). Au total, ce sont plus de 25 à 30 cassettes d'ADN en provenance de nombreux organismes différents que l'on envisage d'introduire dans la levure, soit une fraction non négligeable du génome de cette dernière. Trois équipes (un membre pour chaque équipe) sont impliquées dans ce projet coordonné par Denis Pompon : l'équipe EAD11, « ingénierie moléculaire et métabolique » dirigée par Pompon, l'équipe EAD8, « fermentation et ingénierie microbienne » encadrée par Stéphane Guilhouet et enfin l'équipe EAD3, « ingénierie et évolution des voies métaboliques chez les procaryotes » dirigée par Philippe Soucaille. L'équipe du projet se retrouve régulièrement dans des réunions ou bien lors d'échanges informels fréquents (échanges de souches, de plasmides, d'informations etc.).

Le projet est découpé en deux phases correspondant aux deux années du financement du projet compétitif. La première phase (1 an) a entièrement été réalisée par un post-doctorant de l'équipe de Pompon qui s'est concentré sur l'ingénierie enzymatique de la PRK et de la RubisCO. Le profil de ce post-doctorant est un peu particulier puisqu'il s'agit de l'ancien responsable scientifique de la start-up Collectis, l'un des fleurons de l'industrie biotechnologique française, venu se former auprès de Pompon aux techniques d'ingénierie métabolique chez la levure. Une des originalités de la construction de la voie métabolique synthétique est que les fragments d'ADN à inclure dans la levure proviennent de nombreuses espèces différentes. On ne teste pas LA RubisCO mais UNE RubisCO (en l'occurrence les séquences codantes de cinq organismes différents ont été testées). Il en est de même pour la PRK. L'objectif est non seulement de pouvoir

¹⁰²⁰ La RubisCO est considérée comme la protéine la plus abondante dans le monde vivant.

¹⁰²¹ Ce problème est alors résumé de la façon suivante par les acteurs, « *les levures n'ont pas la machinerie adéquate* » pour permettre aux enzymes d'acquiescer une forme permettant la catalyse.

exprimer un gène hétérologue dans la levure mais surtout d'assurer le repliement des enzymes, leur forme, qui garantit leur activité. Deux problèmes sont alors apparus : 1- l'introduction de la PRK s'est avérée toxique pour la levure ; 2- la levure ne possédait pas les chaperonnes nécessaires à l'assemblage de la RubisCO. Le post-doctorant a ainsi construit pas à pas une voie métabolique permettant à la levure de fixer du CO₂ dans une série d'allers-retours et de tâtonnements que nous ne développons pas ici. Cette voie métabolique, répartie dans trois plasmides différents (un plasmide contenant des fragments d'ADN codant pour la RubisCO, un autre ceux pour les chaperonnes et enfin un autre contenant la PRK) a été la conséquence d'un long travail de bricolage en accord avec les travaux sur le travail de laboratoire en biologie¹⁰²², particulièrement en biologie synthétique¹⁰²³ :

« F a fait des constructions, il en a fait des quantités astronomiques, en mettant les gènes tête bêche, successivement, sur un autre type de vecteur, sous un promoteur, sous un autre promoteur etc. Lui il a vraiment débroussaillé tout cela. [...] Là on essaie énormément de choses. C'est vraiment ce que je dis c'est que c'est essai-erreur, [...]. Pour nous c'est plus facile de travailler avec des plasmides, c'est très long d'intégrer dans le génome. On passera à l'intégration dans le génome une fois le système optimisé. »

Entretien avec un membre du projet carboyeast, février 2015

Le choix du nombre de RubisCO à tester dépend alors directement des capacités de travail disponible :

« Benjamin Raimbault : Et donc avoir choisi cinq organismes c'est parce que vous aviez un nombre limité de combinaisons à ne pas dépasser ?

Post-Doc : Et bien disons que c'était pas possible autrement, en termes de ressources, il aurait fallu 25 personnes de plus. Il faut rentrer le travail dans un cadre humain, technique et financier. [...] Chaque combinaison est complètement dépendante de la capacité de cloner tel ou tel gène. Ça peut aller de quelques jours à plusieurs semaines : une PCR qui fonctionne, une taille de plasmide tellement grosse qu'elle inhibe toutes les étapes de transformation et d'amplification. »

Entretien avec un membre du projet carboyeast, février 2015

¹⁰²² Clarke et Fujimura 1992

¹⁰²³ O'Malley 2009

La première phase se clôt sur l'observation d'une RubisCO dont la forme est similaire à celle que l'on peut trouver chez les plantes sans que l'on en sache davantage sur son efficacité et sur la capacité de la voie métabolique à fonctionner.

La seconde phase est amorcée en 2013 avec l'intervention des équipes de fermentation et d'ingénierie métabolique ainsi que la poursuite des tests des différentes combinaisons des voies métaboliques. Chaque combinaison est insérée dans deux souches (une souche de laboratoire et une souche industrielle) pour subir une série d'épreuves : vérification de l'intégration de la combinaison, mesure de l'activité enzymatique *in vitro*¹⁰²⁴, détection de la présence du substrat de la RubisCO par chromatographie (l'*output* de la voie métabolique). Rappelons que cette dernière épreuve (preuve de concept) est cruciale car elle atteste de l'efficacité de la voie métabolique, peut être franchie de justesse : des traces infimes suffisent à l'équipe pour attester que la voie métabolique fonctionne bel et bien. Cependant, la fermentation marque l'entrée de nouveaux instruments qui sont autant de nouvelles épreuves à passer pour la voie métabolique synthétique : il s'agit que la souche produise assez, que la voie métabolique n'altère pas trop la physiologie du micro-organisme ou simplement que la levure ne rejette pas la voie :

«Post-doc : Y'a encore le doute que ça puisse marcher moins que ce qu'on a fait. Il faut arriver à montrer que l'on peut exprimer tout ce que l'on a introduit : on est déjà à 6-7 ORF, c'est énorme... Y'a beaucoup de recombinaisons qui se font, y'a eu des dérives de souches...»

Benjamin Raimbault : Dérives de souches c'est-à-dire ?

Post-doc : C'est la souche qui se défend contre ce qu'on lui met dedans. C'est une défense qui fait qu'elle crée des mutations ou alors quand c'est des plasmides une chose qui est simple c'est que lors de la division, la cellule les ségrégue : la cellule fille a les plasmides, la cellule mère les contient pas.»

Entretien avec un membre du projet carboyeast, Février 2015

La voie est trop étrangère à la levure, son branchement trop directement intéressé dans la production du composé final au détriment de fonctions essentielles pour la levure. La connaissance du métabolisme générale et de la modélisation de ce dernier par l'équipe de

¹⁰²⁴ L'instrument déterminant est alors le traçage des flux métaboliques à partir du Carbone 13 que nous avons décrit dans la seconde partie.

la fermentation est alors mobilisée pour négocier et modifier des voies métaboliques « en amont » ou « en aval » :

« Il faut soit générer une voie d'entrée unique, et donc ça c'est du travail supplémentaire, c'est ajouter une ingénierie supplémentaire, soit fermer les tuyaux, fermer des vannes métaboliques pour se garantir que ce qu'on va analyser entre exclusivement dans cette voie métabolique synthétique. »

Entretien avec un membre du projet carboyeast, février 2015

« Fermer les tuyaux » équivaut à mettre sous silence le gène d'une enzyme codant pour une autre voie métabolique ou bien à changer l'entrée (les nutriments de la levure) dans le fermenteur. En parallèle, la post-doctorante de l'équipe de Soucaille, ingénierie métabolique des procaryotes, travaille de façon relativement autonome à la construction de la voie supposée produire de l'énergie pour la fixation de CO₂. A l'échelle moléculaire, le projet se concentre sur l'association entre deux enzymes et une protéine permettant à partir du dihydrogène de réduire une molécule (NADP⁺ en NADPH), dont l'oxydation libère de l'énergie nécessaire à la fixation de CO₂.

Le projet est littéralement encadré par l'industrie. D'abord, l'équipe est conseillée par des représentants de très grandes industries à savoir Michelin et Solvay-Rhodia. Leur rôle officiel est celui de « coach », ils sont présents lors de certaines réunions intermédiaires et donne leur avis sur les orientations du projet. Ensuite, le projet est jalonné de dates butoirs-les Go/No Go- qui déterminent les phases du projet et si ce dernier doit se prolonger ou être abandonné (Chapitre 3, Partie 2) :

«Post-doc : A mon arrivée [fin de la seconde année du projet], on m'a dit là il faut écrire le brevet. On a passé un bon mois, il fallait récapituler les manip' de tout le monde...

Benjamin Raimbault : C'est comme un article en somme ?

Post-doc : C'est pire qu'un article ! C'est intéressant mais il faut faire un matériel et méthode très détaillés. Une fois que ceci est fait-ce qui ressemble en effet à un article- on travaille avec un cabinet de brevet qui va remodeler ça à la sauce juridique, tout en gardant le fond scientifique. »

Entretien avec un membre du projet carboyeast, février 2015

Notre observation a eu lieu au terme de ce mois, alors que le projet Carboyeast achevait sa seconde année de financement et que TWB venait de lui attribuer une année

supplémentaire de financement. Mais comment comprendre le sens de l'ingénierie tant de fois mentionnée comme une évidence par les membres du projet ?

b Une ingénierie synthétique dans la levure

Dans un premier cas l'ingénierie est à comprendre dans un sens matériel. L'ingénierie désigne un bio-*objet* composé d'un ensemble de nombreux fragments d'ADN formant un ensemble fonctionnel relativement autonome :

« Là on rentre une ingénierie dans la levure qui n'existe pas, et donc on change les voies métaboliques, on génère des nouveaux produits-en tout cas on déplace les balances métaboliques. [...] L'idée c'est : j'ai une ingénierie, je la rajoute dans telle souche de levure, je veux qu'elle utilise tel type de CO₂- y'a plusieurs types de CO₂, ça peut-être le CO₂ atmosphérique, ça peut-être une autre molécule. On veut voir quelle est l'ouverture d'application de notre ingénierie et quelle reproductibilité on a. »

Entretien avec un membre du projet carboyeast, février 2015

Le terme de reproductibilité est parfois troqué pour celui de « robustesse ». Ce qui est reproductible, ce n'est pas tant l'expérience ayant mené à la synthèse de l'ingénierie mais le comportement de cette dernière, sa capacité à fonctionner peu importe l'hôte dans lequel elle est insérée. Tout comme les circuits présentés dans la partie 1 autour du SBC dirigé par Ron Weiss, les scientifiques recherchent l'autonomisation d'un ensemble fonctionnel pensé d'abord comme réalisation technique. Ainsi, le type de preuve recherchée est celui de la preuve de concept. De même que pour les circuits génétiques du SBC, l'ingénierie est évaluée selon deux critères : la faisabilité et l'efficacité. Premièrement, il faut que l'ingénierie réalise la fonction pour laquelle elle a été conçue à savoir fixer du CO₂ par la RubisCO. Comme le déclare l'un des post-doc du projet de l'équipe de Pompon, *« c'est du binaire, soit ta preuve de concept elle marche, soit elle marche pas ! »*¹⁰²⁵. Si l'instrument qui détermine le présupposé seuil n'est pas la cytométrie de flux (qui détecte de la lumière) mais la chromatographie (détecte des traces du composé recherché)¹⁰²⁶, il s'agit là encore de détecter une fonction (de production). Deuxièmement, l'ingénierie est évaluée selon l'efficacité. On peut ainsi lire dans un des cahiers de laboratoire du projet : *« Une série d'analyses effectuée par LC-*

¹⁰²⁵ Entretien réalisé auprès d'un membre du projet carboyeast, février 2015.

¹⁰²⁶ Nous insistons à nouveau sur le fait que nous ne regardons pas les interprétations des inscriptions elles-mêmes mais la diversité des inscripteurs pertinents.

MS sur les extraits cellulaires a montré que trois d'entre elles conduisaient à l'accumulation significative du produit attendu, la PRK de S. elongatus étant la plus efficace [...] la suite du travail a donc été poursuivie uniquement avec cette kinase en combinaison avec les autres éléments permettant la reconstruction d'un complexe RubisCO fonctionnel. »¹⁰²⁷.

Dans cette première acceptation de l'ingénierie, la vision modulaire prime. Celle-ci se traduit dans la conception de l'ingénierie même ainsi que dans le type d'expérience menée. Une ingénierie est la somme de fragments d'ADN d'origines très diverses, la fonction d'un fragment d'ADN est première et dissociée de son origine biologique (les RubisCO de cinq espèces différentes sont testées et évaluées en fonction de leur efficacité dans la levure sans que ne soit abordées les proximités phylogénétiques). Ensuite, les processus biologiques que l'on cherche à reproduire (capture de CO₂ et production d'énergie) sont traduits de façon moléculaire comme l'association de deux sous-ingénieries, deux ensembles autonomes de fragments d'ADN. De plus, le test de l'ingénierie consiste à réaliser le plus d'assemblages différents (on mélange « les modules ») pour identifier celui qui est le plus efficace. La modularité n'est pas que conceptuelle et elle dépend directement de l'existence de techno-services spécialisés. Les fragments d'ADN synthétiques à la base des voies sont commandés auprès d'industries de gènes synthétiques qui livrent des fragments jusqu'à 1 ou 2 milliers de paires de base qui sont ensuite assemblés à la paillasse.

Nouvelle séquence optimisée pour ne pas avoir des codons trop rares

```

ATGGTAAGCCTAAAGATTGATGGCAAGACTATTTCTGTACCAAAGGGAATTATGCTAGCTGATGCT
ATTA AAAAAGCCGGAGCTAATGTGCCA ACTATGTGCTATCACCCAGATCTACCAACTTCTGGAGG
TATTTGCAGGGTATGCCTAGTAGAATCTGCTAAATCTCCAGGTTACCCAATTATTAGCTGCAGGAC
TCCAGTAGAAGAAGGCATGGAAATTACTCAAGGCAGCAAGATGAAGGAATATCGTCAAGCTA
ATCTTGCCCTAATGCTATCTCGTCATCCAAATGCTTGCCTTAGCTGCGCTTCTAATACCAACTGCA
AAACCCAAGACCTAAGCAGCAATATGAACATTGGACAATGCGGATTTGCCAACTCTACTCCACCA
AAAAGCTCTGACACCTATGATGTGACCACTGCCATTGAACGTGATAATGATAAGTGCATTAATTGC
GATATTTGCGTACATACTTGCTCTCTACAAGGTCTAAATGCTCTTGGCTTCTATAACGAAGAAGGT
CACTTCGTAAAGAGCATGGGTACTCTTGATACTTCTGAATGCATTCAATGCGGCCAATGCATTAAC
CGTTGCCCAACTGGAGCCATTACTGAGAAATCTGAAATTAGGCCAGTGCTAGATGCTATTAATGA

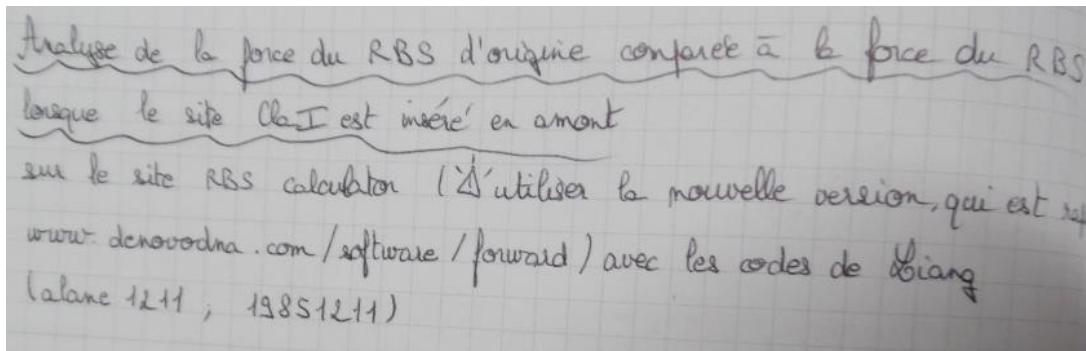
```

Figure 62: Extrait de la séquence d'ADN d'un fragment d'ADN synthétique commandé auprès de IDT DNA Source : cahier de laboratoire de la post-doc du projet carboyeast.

La commande est précédée par une optimisation de la séquence qui comprend deux étapes indépendantes à savoir le calcul de la force des RBS par le RBS calculator et

¹⁰²⁷ Extrait de cahier de laboratoire du projet carboyeast.

l'optimisation de codons. Le calcul de la force du RBS permet de moduler l'expression d'un fragment de façon à doser l'expression de ce dernier (Figure 62 et Figure 63)¹⁰²⁸. L'optimisation de codon est cruciale pour qui veut mélanger les séquences de plusieurs organismes. En effet, chaque espèce possède ses codons « préférés » pour l'étape de traduction. Or l'ingénierie est supposée fonctionner dans la levure, avec les ribosomes et les acides aminés de cette dernière (la fameuse « machinerie »). Il est alors nécessaire d'optimiser l'ingénierie-les séquences d'ADN issues des différentes espèces- pour la levure ce qui est littéralement une étape de traduction, avec ses interprétations et ses négociations. La séquence finale est totalement synthétique. Elle est le résultat d'un arbitrage entre le budget du projet, la capacité de l'industrie de gène synthétique à synthétiser la séquence et la « machinerie »¹⁰²⁹ de la levure.



Analyse de la force du RBS d'origine comparée à la force du RBS
lorsque le site Clal est inséré en amont
sur le site RBS calculator (Attention utiliser la nouvelle version, qui est sur
www.denovochina.com/software/forward/) avec les codes de Liang
(alanc 1211, 19851211)

Figure 63: Extrait de cahier de laboratoire d'un membre du projet carboeast. Le texte manuscrit indique la chose suivante : « Analyse de la force du RBS d'origine comparée à la force du RBS lorsque le site Clal est inséré en amont sur le site RBS calculator (Attention utiliser la nouvelle version ».

¹⁰²⁸ Comme nous l'avons déjà mentionné auparavant, un des seuls outils de modélisation fiable de la biologie synthétique et communément rencontré dans les laboratoires est le RBS calculator développé par un post-doctorant de Chris Voigt

¹⁰²⁹ Il faut notamment être très vigilant à ce que la nouvelle séquence n'introduise pas des sites de restrictions reconnaissable par les enzymes de la levure présentes dans le cytoplasme.

Figure 64 : Disponible en libre accès sur internet, le RBS calculator est utilisé pour déterminer a priori le taux de transcription d'un fragment d'ADN (voir chapitre précédent). En pratiques, l'outil est disponible en libre accès sur internet. Il suffit d'entrer les lettres correspondantes à la séquence de nucléotide en amont (flèche bleue), puis les lettres correspondantes à la séquence d'aminée de la séquence codante (flèche rouge), ensuite le taux (vitesse) d'expression désiré (flèche verte) et enfin l'organisme dans lequel se déroule la traduction (flèche noire). On obtient alors une séquence dite optimisée qui conserve le « sens » des codons mais dont l'agencement rend plus ou moins difficile la fixation du ribosome sur la séquence.

La modularité de l'ingénierie en tant qu'objet se prolonge jusque dans le mode d'organisation de la recherche sous la forme du projet. Ainsi, l'équivalence moléculaire des processus que l'on cherche à recréer permet également la division du travail : un membre de l'équipe de Soucaille est en charge de la partie création d'énergie, un membre de l'équipe de Pompon de la capture de CO₂.

En résumé, la première interprétation d'ingénierie présente dans Carboyeast est celle d'un objet réalisant une ou plusieurs fonctions au sein d'un organisme hôte de façon relativement autonome. Cet objet est composé d'un ensemble de modules qui correspondent à autant de fragments d'ADN d'espèces diverses synthétisés dans des entreprises spécialisées puis assemblés et testés au laboratoire. Enfin, la modularité de l'objet est traduite dans le travail scientifique en autant d'étapes d'un projet impliquant temporairement des membres de trois équipes du LISBP.

c Ingénieriser la levure

Dans le second cas, l'ingénierie désigne un ensemble de pratiques déjà stabilisées au sein d'équipes du LISBP depuis plusieurs décennies dont dépend directement la crédibilité de l'ingénierie-objet présentée précédemment.

Par son métabolisme

Le projet mobilise deux des principaux chercheurs en ingénierie métaboliques français : Denis Pompon et Philippe Soucaille. Chacun de ces scientifiques est spécialiste d'un micro-organisme autour duquel ils ont construit leur renommée scientifique en molécularisant leur métabolisme. En tant que « roi du promoteur de la levure », Denis Pompon a passé l'ensemble de sa carrière à étudier la physiologie de la levure d'un point de vue moléculaire. Pour cela, il a développé une connaissance tacite et des outils adaptés à la grande variété des souches permettant notamment de franchir l'étape limitante par excellence, la transformation de la levure (le fait d'introduire les plasmides dans la levure). Ainsi l'intégration de l'ingénierie-objet est permise par les « bons » outils à savoir les plasmides spécifiques à la levure développés depuis des années par le scientifique. Cette dernière ne fonctionne pas dans un « environnement neutre » mais dans le milieu cellulaire de la levure avec lequel il faut composer. De même, la réalisation du second processus -la production d'énergie à partir du dihydrogène- repose principalement sur le système expérimental de l'équipe de Soucaille. L'enzyme clé de ce processus est l'hydrogénase¹⁰³⁰. Or comme nous l'avons déjà vu dans le cas 2, cette enzyme est au cœur des travaux de Soucaille depuis le début des années 90. Elle est présente chez l'espèce *Clostridium acetobutylicum* autour duquel le scientifique a construit sa réputation mais également son système expérimental : l'enzyme étant sensible à l'oxygène, il a fallu développer des techniques de manipulations spécifiques (Partie 2). Là encore, plusieurs hydrogénases d'espèces différentes sont choisies mais elles sont toutes testées dans les souches de laboratoire ou industrielles disponibles au sein de l'équipe de Soucaille car elles possèdent déjà « la machinerie » pour la maturation de l'hydrogénase. Dans les deux cas, l'ingénierie métabolique est toujours étroitement associée aux spécificités de l'organisme dont on désire modifier le métabolisme à la différence du cas de l'ingénierie-objet où l'organisme est un simple hôte chargé de faire fonctionner l'ingénierie.

Dans les fermenteurs

Les souches produisant le produit de la RubisCO sont ensuite envoyées auprès d'un post-doctorant de l'équipe fermentation afin d'être testées en fermenteur. Ce dernier procède à

¹⁰³⁰ L'originalité de l'approche tient à la tentative de création d'une enzyme « tout en un » chimérique : moitié issue d'un microorganisme dont l'hydrogénase est particulièrement efficace, moitié issue d'une enzyme et d'une protéine de *Clostridium acetobutylicum*.

la fermentation d'une levure modifiée en ingénierisant les procédés de culture et non l'ingénierie-objet. Ce changement de perspective, où l'ingénierie est extérieure aux entités biologiques, focalise le système expérimental sur deux éléments, à savoir : la croissance de la population de micro-organismes et la composition chimique du milieu dans lequel elles évoluent. Le premier ensemble de pratiques étudie la physiologie de la population des levures modifiées en mesurant leur taux de croissance, ce qui implique des expériences longues (pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines) durant lesquelles des prélèvements réguliers sont effectués¹⁰³¹. On teste la viabilité des cellules, leur capacité à se *re*-produire assurant une production sur le long terme. Dans les échanges entre expérimentateurs, les levures « poussent », « mangent », « patinent », « crèvent »¹⁰³². Pour l'observateur non-habitué à décrypter le comportement des levures à partir des diverses¹⁰³³ inscriptions produites, la présence des micro-organismes se fait cependant évidente à l'odeur qui se dégage des cuves de fermentations et qui envahit tout le hall¹⁰³⁴. Le second ensemble de pratiques s'appuie sur les modélisations stœchiométriques et cinétiques telles qu'elles sont pratiquées depuis des décennies au sein du LISBP. On adapte les modèles déjà développés pour le métabolisme de la levure en ajoutant les nouvelles réactions de la voie métabolique. A partir de ces modèles théoriques, on détermine des conduites de culture, pour apporter à la population de levures, les éléments chimiques ou bien les conditions physico-chimiques pour atteindre un rendement de production maximal¹⁰³⁵. Chaque modèle dépend de la substance en entrée qui déterminera la voie d'entrée dans le métabolisme cellulaire : il existe des modèles glucose, des modèles éthanol, des modèles formate etc. Le test porte alors sur la mesure d'un ratio entre un élément chimique entrant (source de carbone et d'énergie) et un élément chimique sortant (produit d'intérêt et coproduits) à partir de prélèvements réguliers.

¹⁰³¹ Nous insistons sur ce point en tant qu'il se différencie radicalement des analyses par cytométrie qui individualise chaque cellule avant de procéder à une montée en généralité.

¹⁰³² Tous ces termes sont fréquemment utilisés dans le hall de fermentation où le féminin pluriel est la norme pour décrire les micro-organismes

¹⁰³³ Courbe de croissance, profil de chromatographie, profil génotypique etc.

¹⁰³⁴ L'odorat est par ailleurs parfois un sens mobilisé par les scientifiques pour attester d'un changement de phase dans le métabolisme d'un micro-organisme.

¹⁰³⁵ Toutes ces étapes sont purement mathématiques. Ajouter des réactions est rendu équivalent à ajouter des équations de matières dans un système mathématiques dont on pourra optimiser les paramètres.

La fermentation joue un rôle analogue à l'utilisation des modèles animaux pour les circuits génétiques. Premièrement, seules les souches ayant déjà été transformées avec succès¹⁰³⁶ sont autorisées à être testées dans un fermenteur pour des raisons évidentes de coûts et de temps. Deuxièmement, la fermentation permet de juger de la stabilité et de l'intégrité de la voie métabolique synthétique dans la levure : les levures modifiées poussent-elles à la même vitesse ? Peuvent-elles pousser sur des composés industriels ? Dans quelles mesures la voie est-elle acceptée ou rejetée par la levure ? La voie est-elle toxique pour les levures ? Etc. Troisièmement, la fermentation interagit profondément avec les étapes de conception de la voie ce qui s'oppose à l'idée qu'elle serait une étape passive :

« Après le glucose, on a essayé aussi avec du formate [comme produit d'entrée] mais du formate marqué, alors ça on l'a pas mis en réacteur- j'étais à deux doigts d'en faire dans le réacteur mais ça aurait coûté bien cher parce que le formate marqué au Carbone 13 c'est très cher- parce qu'on a essayé en erlen[meyer] pour voir si on marquait. Tu lui [la levure] donnes une molécule avec un carbone marqué, elle va le consommer du coup elle va intégrer le carbone dans les molécules qui la compose (les protéines, les membranes etc.). Du coup ça permet aussi qu'il y'a aussi de l'assimilation et pas seulement de la métabolisation. Mais au final les souches étaient pas bonnes. »

Entretien avec un post-doc du projet carboyeast, février 2015

La fermentation est ainsi mobilisée pour répondre à l'un des grands problèmes du projet : comment s'assurer, *in vivo*, que le carbone fixé par la RubisCO est bien du CO₂ extérieur à la levure ? L'espace clôt du fermenteur permet alors d'invoquer la loi de conservation de la matière dont l'autorité est indiscutée. Autrement dit, le fermenteur « alourdit » la voie en l'associant à des énoncés dont le statut relève aujourd'hui de l'évidence¹⁰³⁷.

S'associer au fermenteur c'est également s'associer à des profils scientifiques et des modalités de partenariats avec l'industrie qui ne sont pas tant créées mais reconduites par le projet Carboyeast. Deux personnes se sont relayées pour contribuer au projet carboyeast sur le volet fermentation. La première a été formée en IUT, puis école

¹⁰³⁶ Le terme de succès renvoie au passage des épreuves décrites précédemment : construction de la voie métabolique, transformation dans la levure, test LC-MS pour savoir si des traces de composés d'intérêt sont détectées.

¹⁰³⁷ Nous faisons ici référence à la typologie des énoncés proposés par Latour dans la « Vie de Laboratoire » (Latour et Woolgar, 1979 :p81).

d'ingénieur, génie biologique spécialisé dans l'agro-alimentaire avant de rejoindre le LISBP et d'entamer une thèse encadrée par les responsables de l'équipe fermentation (EAD8). La seconde a suivi des études en génie biologique à l'étranger avant de réaliser un stage de 6 mois auprès d'un des pôles fermentation de l'entreprise Soufflet, l'un des géants de l'agroalimentaire français. Enfin, comme indiqué un peu plus haut, le projet carboyeast est accompagné par deux membres de l'industrie chimique (Michelin et Solvay-Rhodia) dont l'un deux est aussi un élève de l'INSA de Toulouse formé sur les fermenteurs de l'équipe EAD8.

Comme le montre l'étude du projet Carboyeast, la biologie synthétique agit au-delà d'une simple dimension stratégique. Derrière la re-labellisation, on constate l'introduction de nouvelles pratiques (gènes synthétiques, RBS calculator, combinaison de modules d'ADN), de représentations techno-logiques du vivant (l'ingénierie-objet) qui sont intégrées à des systèmes expérimentaux déjà existants. La faisabilité de l'ingénierie-objet est construite à partir des approches ingénieures (fermentation et ingénierie métabolique) déjà existantes. Le couplage entre les deux processus dans l'ingénierie est permis par l'articulation des travaux d'ingénierie métabolique menés depuis des années au sein de Toulouse par Soucaille ainsi que ceux menés par Pompon depuis le centre de Gif sur Yvette. De même, une partie de la preuve de concept de l'ingénierie-objet est construite autour du système expérimental de l'équipe fermentation (traçage de l'atome de carbone). Ainsi l'ingénierie-objet délimité par le *projet* carboyeast, financé par le TWB, s'intègre dans les approches ingénieures déjà existantes des équipes du LISBP : dans les fermentations énergétiques originelles des années 70 jusqu'à l'ingénierie métabolique de Soucaille.

Le travail de flexibilité interprétative autour du terme d'ingénierie que nous avons proposé à partir du projet Carboyeast montre que celui-ci est profondément cadré par l'industrie. L'existence institutionnelle du projet découle directement de l'industrie. En tant que projet précompétitif, Carboyeast a été choisi lors du vote à main levée des membres votants du consortium de TWB. Le travail scientifique est conduit en suivant les étapes de la gestion de projet rendu obligatoire par la charte du TWB. Les seuils de réalisations de ce travail sont déterminés *a priori* par cette charte suivant des vecteurs de crédibilité propres à l'industrie (comme le brevet). Le sens-direction et signification- est également indissociable de l'industrie en tant que l'horizon fixé est la création d'une

start-up. Au début novembre 2015 et sous l'influence de Sofinnova Partners, le projet est transformé en start-up, EnobraQ, dans laquelle plusieurs post-doctorants sont employés¹⁰³⁸. Ce caractère industriel n'est pas restreint à une simple organisation, il est constituant du projet lui-même, du choix des entités qui le compose et de leurs représentations. Les enzymes clés -RubisCO et PRK- ont été choisies relativement à leur disponibilité vis à vis de la propriété intellectuelle existante. En effet, deux types de RubisCO existent : une RubisCO minoritaire dans le monde du vivant mais plus facile à assembler en laboratoire qui a aggloméré de nombreuses équipes de scientifiques de par le monde mais également des brevets limitant les marges d'action ; un second type majoritaire, plus difficile à assembler, mais que l'équipe a choisi afin d'éviter d'être devancé par les compétiteurs¹⁰³⁹. Enfin, la modularité de l'ingénierie-objet est permise par une industrialisation des séquences d'ADN qui sont optimisées et standardisées de façon à pouvoir être exprimées dans la levure. Autrement dit, la modularité n'est pas qu'une représentation industrielle du vivant mais aussi la conséquence d'une transformation industrielle de celui-ci.

3) Le parapluie de la biologie synthétique prend l'eau : De la biologie des systèmes à la chiminformatique

Le 1^{er} Octobre 2013, j'arrive au cœur d'un institut fragilisé qui n'a pas réussi à imposer sa vision académique de la biologie synthétique aux institutions nationales. La production académique est très bonne mais peu visible à l'échelle internationale en tant que relevant de la biologie synthétique¹⁰⁴⁰. Les locaux sont peu fréquentés, certaines salles constamment closes. J'apprends par la suite qu'il s'agit des bureaux de l'équipe d'Alfonso Jaramillo qui, bien que toujours affilié à l'iSSB, a déserté l'institut et lui préfère l'université de Warwick au Royaume-Uni¹⁰⁴¹. Nicolas Pollet, chef d'équipe de

¹⁰³⁸ L'ancien directeur du pôle bioinformatique de l'entreprise *Metabolic Explorer* est également recruté en tant que *Chief Technology Officer*. <https://www.toulouse-white-biotechnology.com/creation-enobraq/>

¹⁰³⁹ Ceci nous a été révélé lors de discussions informelles puis confirmé lors de lectures de certains documents malheureusement confidentiels.

¹⁰⁴⁰ D'après notre analyse scientométrique, aucune des 100 publications les plus citées du corpus n'appartiennent à l'un des membres de l'iSSB et aucun des 30 auteurs les plus centraux ne fait partie de l'institut (la grande majorité de ces auteurs est américaine).

¹⁰⁴¹ En 2012, à l'occasion de la tenue de la sixième conférence internationale organisée à Londres par la BioBricks Foundation et Imperial College, le secrétaire d'Etat chargé des Universités et de la Science britannique, David Willetts, annonce un investissement de plus de 100 millions de livres pour l'établissement de six centres de

Metamorphosys, est également en passe de quitter l'iSSB et de rejoindre le laboratoire Evolution, Génomes, Comportement, Ecologie de Gif sur Yvette. Au final, je ne partage le quotidien que de trois des cinq équipes de l'iSSB au cours de filatures journalières qui constituent le cœur de mes observations : l'équipe de Képès, l'équipe de Marlière et l'équipe de Faulon, nouveau directeur de l'iSSB. Cette section est entièrement consacrée à la description des pratiques de cette dernière équipe à partir desquelles nous cherchons à saisir quelles pratiques se stabilisent comme biologie synthétique au sein du Génopole, et comment ces pratiques se stabilisent.

a L'équipe RetroBioSynth : Prédire de nouvelles voies métaboliques

L'ancrage épistémique et communautaire de l'équipe RetroBioSynth dirigée par Jean-Loup Faulon se situe au cœur de l'ingénierie métabolique comme en atteste leurs publications ainsi que les ouvrages présents dans les bibliothèques¹⁰⁴². Plusieurs algorithmes sont développés notamment celui à la base de l'application en libre-accès sur le site de la plate-forme AbSYNTH, XTMS, qui permet d'identifier un ensemble de voies métaboliques potentielles à partir d'un composé. Le principe, ouvertement inspiré de la chimie¹⁰⁴³, est celui de la rétrosynthèse qui consiste à partir d'un composé chimique d'intérêt, de « remonter le métabolisme »¹⁰⁴⁴ pour proposer plusieurs chemins métaboliques pouvant mener à ce composé. Comme la plupart des travaux de l'équipe, l'algorithme repose sur le formalisme logique évoqué un peu plus haut sur lequel nous allons revenir : la signature chimique. Les membres de cette équipe possèdent tous des compétences informatiques très poussées et sont peu assidus des salles de culture cellulaire, ou sous la contrainte. Peu de temps avant mon arrivée, un post-doctorant de Faulon présent depuis plusieurs années à l'institut a rejoint le SynBioChem de l'université de Manchester, l'un des six centres dédiés à la biologie synthétique du

recherches dédiés à la biologie synthétique. L'université de Warwick parvient à obtenir un financement pour établir le Warwick Integrative Synthetic Biology Centre et recrute Alfonso Jaramillo dans la foulée.

¹⁰⁴² Au cours d'un entretien avec Faulon, ce dernier m'a tendu l'ouvrage de Stephanopoulos publié en 1998, " Metabolic Engineering : Design and principles " comme référence de ces travaux.

¹⁰⁴³ "Our project within iSSB is to demonstrate that retrosynthesis, a widely used technique in chemistry, can be utilized to engineer chassis organisms such as *E. coli* or yeast to biosynthesize specific target compounds. Retrosynthesis analysis transforms a synthetic target product into precursors, following pathways to commercially available starting materials " Page d'accueil de l'équipe <http://www.issb.genopole.fr/Research/teams/bio-retrosynth>

¹⁰⁴⁴ "In the case of metabolic engineering, retrosynthesis consists of applying reversed biotransformations (i.e. reversed enzymes catalysed reactions) to a target product, following pathways to substrates that are endogenous to a chassis organism."

Royaume-Uni pour y développer un cycle de conception de voies métaboliques artificielles entièrement automatisé fondé sur les principes de prédictions développés par Faulon. Ce dernier n'a cependant pour la biologie synthétique aucune ambition disciplinaire affichée et il se montre peu actif dans la construction d'un projet qui unifierait les cinq équipes. Comme nous l'avons mentionné un peu plus haut, sa vision de l'institut est celle d'une structure hébergeant des PI totalement autonomes¹⁰⁴⁵.

Crédibiliser la biologie synthétique par l'entreprise: Les Abolis

Ce paragraphe décrit les activités de la start-up Abolis autour de l'idée que ces fondateurs incarnent la biologie synthétique au sein de l'iSSB et qu'ils marquent le glissement d'une biologie synthétique où l'ingénierie est une notion essentiellement théorique et complémentaire de la biologie des systèmes à une biologie synthétique inspirée de l'ingénierie métabolique et centrée sur la production de molécules chimiques. Fondée en 2014 par Cyrille Pauthenier (doctorant de Jean-Loup Faulon) et Anthony Tschirhard, la start-up Abolis intègre l'année qui suit Vincent Libis (doctorant de Jean-Loup Faulon). Elle installe ses activités dans l'aile droite de l'iSSB depuis laquelle elle a accès aux infrastructures de la plate-forme.

¹⁰⁴⁵ Très sceptique face aux sciences sociales je n'ai pu gagner l'attention de ce dernier qu'au terme de lecture assez poussé de certaines de ces publications.

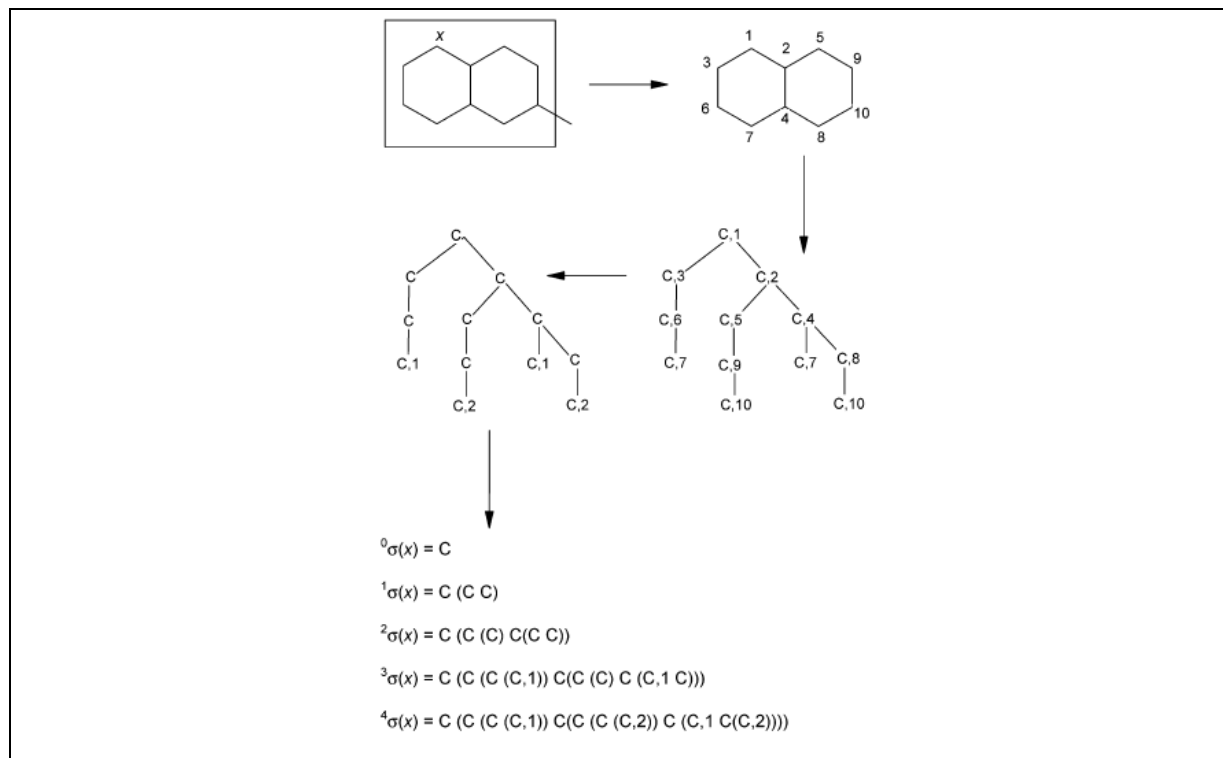


Figure 65: Atomic signature. The figure illustrates the five steps procedure for computing the atomic signature of atom x in methylnaphthene. (1) The subgraph containing all atoms at distance 4 from atom x is extracted. (2) The subgraph is canonized with atom x having label 1. (3) A tree spanning all edges of the subgraph is constructed. (4) All labels appearing only once are removed, and the remaining labels are renumbered in the order they appear. (5) The signature is printed reading the tree in a depth-first order. Here we show atomic signatures from $h = 0$ to $h = 4$.

Dans un article de 2003¹⁰⁴⁶, Faulon propose un nouveau système de formalisation chimique fondée sur la théorie des graphes. L'objectif est de décrire un atome (Figure 65) depuis son environnement chimique qui constitue alors un ensemble de points (atome de carbone) relié par des traits (liaisons covalentes) pour former un graphe¹⁰⁴⁷. A partir de cette signature, il est ensuite possible de déterminer la signature d'un groupe fonctionnel, d'une molécule et d'une réaction chimique. Plusieurs algorithmes développés par Faulon sur la base de ce formalisme sont au cœur du fonctionnement de plusieurs applications en libre accès sur la plateforme AbSYNTH : Scan qui est un algorithme chargé de produire les signatures chimiques¹⁰⁴⁸ ou encore XTMS qui propose plusieurs chemins métaboliques sur le principe de la rétrosynthèse. Pour cela, l'ensemble des réactions biochimiques connues a été numérisé à partir de l'exploitation de bases de données chimiques déjà constituées (DrugBank, HMTB, KEGG etc.). Les opérations de calcul étant particulièrement lourdes, Faulon et son équipe ont bénéficié

¹⁰⁴⁶ Faulon, J. L., Visco, D. P., & Pophale, R. S. (2003). The signature molecular descriptor. 1. Using extended valence sequences in QSAR and QSPR studies. *Journal of chemical information and computer sciences*, 43(3), 707-720.

¹⁰⁴⁷ Pour une définition mathématique d'un graphe nous invitons le lecteur à se référer à l'article suivant https://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9orie_des_graphes#D.C3.A9finition_de_graphe_et_vocabulaire

¹⁰⁴⁸ L'interface est disponible sur la plateforme AbSYNTH où il suffit de déposer un fichier « mol », un format commun en chimie qui est une sorte de carte d'identité de la molécule. <https://absynth.issb.genopole.fr/Bioinformatics/>

du calculateur de la plateforme AbSYNTH qui a fonctionné pendant 4 mois uniquement sur les étapes de précomputation.

Faulon s'inscrit ainsi dans une lignée de chimistes-mathématiciens (Jacques Emile Dubois, Carl Djerassi) et devient une figure d'autorité de la chiminformatique contemporaine notamment avec la publication en 2010 du "*Handbook Chemoinformatics, algorithms*" aux côtés d'Andreas Bender (Université de Cambridge). Il faut ici insister sur un point fondamental à partir duquel Faulon distingue la chemoinformatique de la bioinformatique : si la seconde repose essentiellement sur l'analyse d'une macromolécule réduite à une chaîne de caractères linéaire (l'ADN)¹⁰⁴⁹, la première théorise des molécules chimiques de tailles plus restreintes sous la forme de *graphes*. Cette distinction est capitale lorsque l'on travaille sur les relations structures-fonctions, notamment dans le cas des enzymes et plus particulièrement dans la découverte de nouvelles actions enzymatiques. En bioinformatique, on travaille à partir d'homologie de séquences autour de l'hypothèse que deux séquences relativement proches entraînent la même structure protéique et donc la même fonction. En chiminformatique, c'est la similarité qui remplace l'homologie de séquence en se fondant sur un ensemble de caractéristiques de la molécule chimique appelées descripteurs¹⁰⁵⁰. Retenons de cette distinction le point capital, à savoir que dans le cas de la chiminformatique, la séquence d'ADN est secondaire¹⁰⁵¹ dans la détermination des relations structure-fonctions.

La création d'Abolis : crédibiliser les signatures chimiques

Alors étudiant en chimie à l'ENS, Cyrille Pauthenier découvre l'ingénierie métabolique et décide de se concentrer à ce domaine après une participation au concours iGEM :

« En fait ça me plaisait pas du tout la chimie, c'était sale, ça puait, l'espérance de vie d'un organicien elle est de 10 ans de moins tellement il manipule des conneries toute sa vie tu vois et je me suis dit que la chimie c'était la science du 20^{ème} siècle, pas du 21^{ème} et je me suis réorienté vers l'ingénierie métabolique parce que pour moi, c'était la nouvelle façon de faire la chimie [...]. Après tout, y'a pas de meilleur outil pour dégrader la biomasse que le vivant lui-même. Même si la photosynthèse est assez inefficace et qu'on peut l'améliorer par différentes méthodes, la vie, la terre entière a vécu sur la base de toute la chimie qui est très riche et qui est faite d'enzymo. Y'a pas de raisons qu'on puisse pas exploiter cette chimie là

¹⁰⁴⁹ C'est-à-dire la molécule d'ADN conçue comme une succession de bases azotées formalisées par les lettres A-C-T-G.

¹⁰⁵⁰ « Il n'existe pas de définition simple de la similarité entre deux objets chimiques, mais cependant, le concept peut être défini selon le contexte d'application et est parfois décrit comme l'inverse d'une mesure de distance dans l'espace des descripteurs. Deux objets pourraient par exemple ainsi être qualifiés de plus similaires entre eux que d'autres si la différence de leurs masses molaires respectives est plus faible que comparée à d'autres. » Wikipédia

¹⁰⁵¹ Le rôle de la séquence d'ADN n'est pas évacué comme en témoigne l'un des logiciels développés par de Faulon, Promis, dont le fonctionnement repose sur l'exploitation de fichier fasta (séquence d'ADN sous la forme de chaîne de caractères).

pour l'homme. [Après j'ai découvert la biologie synthétique et l'iGEM, je me suis vraiment spécialisé là-dedans par l'iGEM.] »

Entretien avec Cyril Pauthenier, octobre 2014

Pauthenier rejoint l'équipe de Paris-Bettencourt, participe à la finale au MIT et s'inscrit dans la foulée au master2 de l'iSSB avec l'objectif de convaincre Jean-Loup Faulon de le prendre en thèse d'ingénierie métabolique¹⁰⁵². Il rejoint le mSSB et participe à la création de la première équipe iGEM-Evry qui monte un projet fondé sur la manipulation du xénope¹⁰⁵³ encadré par Nicolas Pollet qui découvre le concours et entre dans l'approche biobrick™. Pauthenier effectue également un stage de fin d'étude chez Michelle Chang, ex-doctorante de Jay Keasling¹⁰⁵⁴ alors assistante professeure au collège de chimie de Berkeley travaillant sur la production de n-butanol¹⁰⁵⁵. A Berkeley, il rencontre Anthony Tschirhard, étudiant en mathématiques à l'INSA de Lyon également en stage, avec qui il partage de longues discussions scientifiques et politiques :

« Idéologiquement on était assez proche [...] on est tous les deux des personnes entrepreneurs et qui avons une volonté de faire quelque chose de notre vie qui soit utile et qui ne marchons pas dans les clous de 'il me faut un petit poste d'ingénieur, des enfants, et surtout pas un truc qui me fasse trop chier.' On s'était dit aux Etats-Unis que si y'avait un projet d'entreprise, ou quoique ce soit, qui montre que la biologie puisse être utile, on le ferait ensemble. Quatre mois plus tard je l'ai recontacté »

Entretien avec Cyril Pauthenier, octobre 2014

Le projet de ce qui deviendra Abolis naît alors que les deux jeunes hommes débutent leur thèse dans des laboratoires distincts. Passionné d'informatique, Pauthenier s'inscrit dans la continuité de la chiminformatique développée par Faulon en cherchant, à partir de méthodes de *machine learning*, à déterminer *a priori* la perméabilité des membranes

¹⁰⁵² « En fait je suis venu à Evry pour Jean-Loup. Ses travaux me plaisaient et je voulais faire de l'ingénierie métabolique et de toute façon y'avait qu'à Evry ou à Toulouse que ça se faisait. » Extrait d'entretien avec Cyril Pauthenier.

¹⁰⁵³ Pauthenier est chargé de la partie modélisation pour laquelle l'équipe remporte un trophée.

¹⁰⁵⁴ Michelle Chang a notamment contribué à l'article publié en 2006 aux côtés de Jay Keasling sur la semi-synthèse d'artémisinine dans la levure.

¹⁰⁵⁵ Les conditions de travail vaccinent le jeune étudiant à l'idée de poursuivre une carrière académique aux Etats-Unis : « J'ai vu vraiment les mauvais côtés des labos américains. C'est vraiment des usines. Au bout d'une semaine, ma cheffe est venue me voir en me disant : 'Ecoute je voudrais te voir au labo le samedi et le dimanche.' »

biologiques pour de petits composés chimiques¹⁰⁵⁶. Dans un premier temps, il mesure la perméabilité de centaines de composés chimiques pour « entraîner » les algorithmes supposés pouvoir prédire la perméabilité de n'importe quelle molécule¹⁰⁵⁷. Le principe d'apprentissage des algorithmes est fondé sur la manière dont sont formalisées les molécules chimiques afin de pouvoir être traitées informatiquement, c'est-à-dire sur la signature chimique (voir encadré). Les expériences échouent et Pauthenier développe alors une autre voie, contournant le problème, consistant à développer des complexes enzymatiques sur la surface de membranes biologiques chez la levure permettant de transformer les composés d'intérêt en composés perméables. La thèse du jeune scientifique est cependant happée par la création de l'entreprise Abolis :

« Le projet Abolis à la base c'était un projet de recherche. C'était pas un projet d'entreprise. Quand je suis arrivée faire ma thèse, y'a un post-doc qui arrivait. Avec Jean-Loup on réfléchissait à quel projet on pourrait lui proposer. Et j'ai dit à Jean-Loup : 'Tes algos de prédiction c'est génial mais tant qu'ils seront pas validés, et qui plus est à haut-débit puisque comme ils prédisent des tonnes de trucs il faut les valider très vite, jamais personne n'accordera un crédit complet, industriel, à un truc validé que sur un exemple. Je lui ai dit 'Il te faut une plateforme qui fasse à haut-débit, et qui teste les microorganismes que tu prédis.' J'ai commencé à travailler sur des plans de plateforme et puis Tamash [le post-doc] est arrivé et Jean-Loup a décidé de lui proposer totalement autre chose [...] En réfléchissant je me suis dit ce truc là c'est pas un projet de recherche c'est un projet d'entreprise. On va le vendre comme service aux industriels quand ça marchera. La preuve en est les gens en ont besoin (Jean-Loup avait été contacté par des industriels). Pendant 6 mois j'ai travaillé sur le projet avec Anthony et au bout de 6 mois je suis allé voir Jean-Loup. Comme tous les êtres humains, quand c'est pas nos idées on n'est pas tout de suite d'accord mais à force d'être contacté par les industriels il a dit ok... MAIS à condition de finir la thèse d'abord. Pour se rôder on s'est dit qu'on allait écrire les business plan et qu'on allait faire quelques concours, histoire de voir quel était l'accueil du projet etc. Et à notre grande surprise on a gagné un premier concours. Le concours Génopole avec un prix spécial 'potentiel technologique'. [...] Ca leur a pas coûté grand-chose à part des locaux gratuits et un accompagnement Génopole mais on pouvait mettre l'étiquette Génopole. Et avec cette étiquette Génopole on a pu participer à d'autres

¹⁰⁵⁶ « Tout le problème de l'ingénierie métabolique peut se résumer à un seul schéma (dessin). Si je veux transformer un substrat en un autre il faut que le substrat entre et le produit sorte. Mais ces putains de membranes biologiques, elles l'entendent pas de cette oreille. »

¹⁰⁵⁷ Cette étape, appelée le " training set ", consiste à établir un premier jeu de relations entre des données à partir desquelles l'algorithme pourra étendre et ramifier les règles d'association pour des éléments inconnus. Dans le cas que nous présentons, il s'agit, pour plusieurs centaines de composés, d'établir une correspondance entre la composition de la molécule et sa perméabilité. Si plusieurs banques de données existaient déjà concernant la perméabilité, elles étaient de taille trop réduite pour pouvoir adopter un principe de machine learning.

concours, dont le concours mondial de l'innovation. C'était le moment ou jamais mais avec l'idée de pas le gagner. Eh ben merde on a encore gagné (sourire) [...] On a obtenu les sous du concours mondial de l'innovation, 200 000 euros, à une condition : que la société soit créée dans un mois et que vous ayez dépensé les sous dans un an. Du coup depuis j'ai pas fait beaucoup de thèse. Anthony a décidé d'arrêter sa thèse, INRIA Grenoble, pour se consacrer à temps plein à l'entreprise. »

Entretien avec Cyril Pauthenier, octobre 2014

Entraîné dans les rouages de l'innovation biotech, Pauthenier et Tschirhard s'installent dans l'aile droite de l'iSSB, à quelques salles de la plate-forme AbSYNTH. Courant 2014, ils sont rejoints par un nouveau doctorant de Jean-Loup Faulon qui débute sa thèse¹⁰⁵⁸ après avoir obtenu un master au CRI¹⁰⁵⁹ et remporté le grand prix iGEM, la distinction la plus haute du concours américain, aux côtés de l'équipe Paris-Bettencourt.

Transformer la plateforme AbSYNTH

Les algorithmes de prédictions de voies métaboliques peinent à convaincre la communauté scientifique qui, tout en reconnaissant la puissance des algorithmes de Faulon leur reproche l'absence de preuves de principe, c'est-à-dire la synthèse effective d'un composé chimique par le chemin métabolique théorique que propose l'algorithme¹⁰⁶⁰. Comme le confie un membre de l'équipe de Faulon : « *En somme le logiciel il a pas vraiment d'intérêt tant qu'il est pas prouvé biologiquement.* » Né comme un projet de recherche converti en entreprise à travers les dispositifs d'innovations génopolitains et nationaux, Abolis cherche à mettre en place une plateforme permettant de tester à haut-débit, un grand nombre de voies métaboliques prédites par l'un des algorithmes de Faulon. En effet, bien que fonctionnels et valides, les algorithmes détaillés dans les publications du scientifique ne sont pas ceux utilisés par l'entreprise qui exploite une version moins lourde dont l'université d'Evry est la propriétaire¹⁰⁶¹ :

¹⁰⁵⁸ Financé par la Direction Générale de l'Armement (DGA)

¹⁰⁵⁹ Qu'il rejoint après des études de pharmacie réalisées à Strasbourg.

¹⁰⁶⁰ « *Les modèles rétrosynthèse qui sont développés par Faulon et autres, ils sont basés sur ce qui est connu, mais moi j'en ai rien à foutre de prendre des choses qui sont connues moi je veux aller vers l'inconnu.* » un ingénieur métabolique français.

¹⁰⁶¹ Notons dès à présent une distance supplémentaire vis-à-vis de l'approche biobrick™ qui milite pour une *biology open source*.

« Les algos de Jean-Loup c'est une clé de voûte de la société et les logiciels tels qu'ils avaient été développés par le laboratoire c'est vraiment des versions alpha, des trucs complètement crades et dans la société on a vraiment besoin de les refaire pour que ça soit utilisable, pour prendre en compte toutes les choses dont on a besoin. [...] Pour la forme on achète les codes à l'université, [...] même si on refait tout. Ça donne quand même de la valeur au laboratoire, et ça donne de la valeur à l'entreprise d'acheter un truc qui marche. »

Entretien avec un membre de l'équipe de Faulon, octobre 2014

L'équipe de jeunes dirigeants recrute deux employés. Le premier, spécialiste de microbiologie et de biologie moléculaire titulaire d'un doctorat, a pour mission l'élaboration des protocoles de paillasse (assemblage des fragments d'ADN, étapes liées à la transformation des microorganismes producteurs¹⁰⁶², étapes liées au contrôle de la transformation etc.) et leur automatisation. Le second, informaticien de formation, est chargé de la construction de la base de données ainsi que de l'optimisation de l'assemblage de la voie métabolique. Le *workflow*¹⁰⁶³ de l'entreprise peut être résumé de la façon suivante :

- 1- Un composé de chimie fine à forte valeur ajoutée est choisi (comme le pinocembrin, un composé chimique dont la valeur sur le marché avoisine les 300 dollars le kilo) ;
- 2- L'algorithme génère et classe plusieurs voies métaboliques potentielles pour que ce composé puisse être produit par *Escherichia Coli*. Cet organisme, peu utilisé pour les procédés industriels, a l'avantage d'être l'organisme modèle phare de la biologie moléculaire. En conséquence, un nombre important d'outils et de données sur le métabolisme sont disponibles publiquement ;
- 3- Une voie métabolique est choisie pour être testée. Si l'algorithme propose une hiérarchie¹⁰⁶⁴ dans les différentes voies métaboliques proposées, le choix définitif est à l'appréciation d'André, le microbiologiste¹⁰⁶⁵ ;
 - a. **La voie métabolique est traduite conçue (*design*) et optimisée.** Il s'agit de traduire la succession de réactions enzymatiques en une construction

¹⁰⁶² C'est-à-dire l'intégration du ou des vecteurs d'ADN contenant la voie métabolique.

¹⁰⁶³ L'expression désignant littéralement le « flux de travail » est communément employée par les membres d'Abolis.

¹⁰⁶⁴ Le "*ranking*" des voies métabolites résulte d'une équation liante, pour chaque gène la performance de l'enzyme, l'hétérogénéité du gène (c'est-à-dire dans quelles mesures le gène est issu d'une espèce éloignée de *Coli*), la toxicité des produits, ainsi qu'une composante générale de flux.

¹⁰⁶⁵ « André, avec sa connaissance bio qui peut faire ça, y'a que lui qui peut le faire. Il sait ce qu'il veut produire, il sait les gènes qu'il faut. »

moléculaire, c'est-à-dire une séquence linéaire¹⁰⁶⁶ d'ADN qu'il faut encore « optimiser ». L'objectif de l'optimisation est la maximisation de concentration du composé final et son objet, la séquence d'ADN codant pour la voie métabolique.

La phase de conception doit garantir 1- l'ordre des briques d'ADN qui constituent la chaîne linéaire¹⁰⁶⁷ (la méthode Gibson est alors utilisée) ; 2- la possibilité de « faire une combinatoire c'est-à-dire qu'on va vouloir faire de la combinatoire pour générer de la diversité moléculaire » (on utilisera alors la méthode Golden Gate).

On distingue plusieurs types d'optimisation qui font appel à différents logiciels et/ou services externes et qui s'appuient tous sur le versant chimique de l'ADN (et secondairement sur le versant informationnel). Un premier type est l'optimisation dites de codon reposant sur le principe de redondance du code génétique stipulant que plusieurs codons peuvent coder pour un même acide aminé. Néanmoins, chaque microorganisme possède ses codons de prédilection rendant plus ou moins lente, plus ou moins coûteuse la traduction d'ADN recombinant en raison des différentes propriétés chimiques des bases azotées constituant l'ADN. Un second type d'optimisation, plus spécifique à Abolis, consiste à optimiser certaines zones de l'ADN appelées RBS¹⁰⁶⁸ ou site de fixation de ribosome. Là encore, il s'agit de modifier de courtes séquences d'ADN à partir d'un modèle théorique développé par l'ancien élève de Christopher Voigt aujourd'hui directeur d'un laboratoire à Penn State University, le RBS Calculator 2.0, intégré à des logiciels internes à Abolis par l'informaticien¹⁰⁶⁹. Enfin, l'optimisation se concrétise par la commande des séquences auprès d'une entreprise extérieures de gènes synthétiques.

- b. **La voie métabolique est assemblée et testée par la plate-forme.** Les séquences synthétisées par une entreprise extérieure sont multipliées, stockées puis assemblées. L'ordre et le nombre de séquences sont ici très importants mais bien souvent imprévisibles dans les faits (voir plus bas), ce qui conduit à réaliser différentes combinaisons qui sont insérées dans des bactéries hôtes (appelées châssis). On laisse « pousser » ces bactéries pendant plusieurs jours avant de réaliser une série de contrôle et de mesurer la quantité de composé désiré. Ces mesures sont de deux types : 1- par

¹⁰⁶⁶ Cette séquence peut cependant être distribuée dans différents vecteurs, ou bien intégrée directement au génome ce qui garantit une plus grande stabilité de la voie métabolique dans le temps.

¹⁰⁶⁷ « L'ordre doit être très précis : par exemple, un promoteur, un riboswitch et un cadre de lecture ouvert pour coder une protéine, un terminator et puis éventuellement en mettre plein. »

¹⁰⁶⁸ Ribosome Binding Site ou site de fixation de ribosome sont situées en amont de ce que l'on appelle le cadre de lecture ouvert (ORF en anglais).

¹⁰⁶⁹ Ce modèle modifie la séquence RBS pour minimiser l'énergie nécessaire lors de la fixation du ribosome. Un logiciel est accessible à l'adresse suivante : <https://salislab.net/software/>

fluorescence où l'on mesure l'intensité de l'expression des différents gènes composant la voie métabolique ; 2- par chromatographie en phase gazeuse ou liquide à l'aide d'instruments issus de la chimie permettant de quantifier la présence de petites molécules chimiques. Ceci est relativement atypique pour des laboratoires de biologie moléculaire équipés pour traquer les grosses molécules (protéines, ADN) et non pas les petits composés chimiques ;

c. **Les données sont récupérées**, traitées par des logiciels de *machine learning* développées par Pauthenier et Tschirhard et réutilisées pour lancer un nouveau cycle ;

4- Le cycle est arrêté au terme d'un nombre prédéfini d'itérations.

Cette succession d'étapes est développée de manière plus générique et exhaustive dans un article rédigé par Pauthenier et Faulon dans le journal de la société chimique de France, « L'actualité chimique » où ils défendent une approche d'ingénierie métabolique sans mentionner la biologie synthétique¹⁰⁷⁰. Pour la première fois depuis mon arrivée, l'itération et le cycle ingénieur montrent des prises observables lors des périodes prolongées dans la salle de la plate-forme, des filatures ou entretiens avec les membres d'Abolis permettant d'énoncer quatre commentaires.

En premier lieu, la linéarité des étapes présentées ci-dessus ne trompera aucun lecteur familier avec la littérature des *sciences studies*. L'enchaînement logique suit davantage l'ordre d'un discours (*business model*) que le fonctionnement pratique d'un ensemble sociotechnique dont l'assemblage est graduel, hétérogène et semé d'embûches. Nos observations nous ont conduits au moment où se construisait la routinisation de ces étapes et où nous avons pu constater les incessants allers-retours entre étapes, les problèmes récurrents lors de la mise en place des protocoles expérimentaux, bref tout un ensemble de micro-alignements qui permettent le fonctionnement de l'organisation qui ne sont cependant pas au cœur de notre propos¹⁰⁷¹.

Deuxièmement, l'automatisation de l'assemblage des voies métaboliques est l'opération qui distingue des pratiques de biologie synthétique au sein du laboratoire et qui est au cœur d'une redéfinition de la figure du chercheur. En effet, comme l'affirme le responsable « paillasse » de la plate-forme pour l'iSSB, peu après avoir indiqué l'absence de spécificité des pratiques de laboratoires relatives à la biologie synthétique :

¹⁰⁷⁰ Ils précisent alors le rôle de l'ingénieur qui « Pour obtenir une voie métabolique efficace, l'ingénieur va donc chercher à moduler le niveau d'expression relatif des différentes enzymes, si possible de manière rationnelle. »

¹⁰⁷¹ Rappelons-le, nous n'enquêtons pas frontalement sur l'écart entre des discours et des pratiques et nous ne voulons pas analyser à nouveaux frais des processus de stabilisation déjà bien renseignés par la littérature.

« On a acquis un automate de pipetage de manière à rendre automatisable l'assemblage de fragments d'ADN et de rendre tout un certain nombre de manipulations de base de biologie moléculaire pour remplir un trou qui est que si on veut construire un circuit génétique ou construire génétiquement quelque chose de compliqué, qu'on a conçu. Aujourd'hui auprès des prestataires de services on peut acheter des morceaux d'ADN jusqu'à 1000 paires de base on va dire, mais au-delà ça va devenir prohibitif et de plus, beaucoup d'approches de la biologie de synthèse vont en fait, dans leur projet, avoir comme originalité de combiner, de faire de la combinatoire, ou de faire de l'assemblage parallèle, de briques de base, d'ADN. Et donc là oui, ça c'est quelque chose de vraiment spécifique à la biologie de synthèse. »

Entretien avec un des co-responsables plate-forme, 15 novembre 2013

Comme nous avons pu le voir précédemment, le développement de l'approche biobrick™ a développé de nombreuses nouvelles façons d'assembler des fragments d'ADN qui se sont peu à peu popularisées dans les laboratoires de biologie moléculaire (*Gibson Assembly, Golden Gate*).

« C'est plutôt le design qui est un peu chiant mais justement à Abolis on essaye d'automatiser complètement le design. Le logiciel pond des séquences potentielles pour faire le pathway, à Abolis y'a un logiciel qui prend immédiatement ces séquences et qui, codon optimise et rajoute automatiquement les overhangs pour faire l'assemblage. Moi je les fais encore à la main mais à Abolis tout est automatisé. [...] On a essayé d'automatiser le plus possible ce qui était à faire par l'humain. Tout ce qui était chiant. Gagner ce temps-là et réduire les équipes de recherche et surtout changer le profil des chercheurs que ça soit pas des gens qui fassent un truc technique et chiant mais que ça soit des gens créatifs. »

Entretien avec un membre d'Abolis, 10 octobre 2014

Insistons bien sur le fait que c'est autour du couplage entre techniques d'assemblage, mise en place d'un automate de pipetage et accessibilité de services technoscientifiques (synthèse de gènes) que se stabilise la plate-forme AbSYNTH à travers le développement de la start-up Abolis et plus largement les pratiques spécifiques de l'ingénierie de la biologie au sein de l'iSSB. Lors de sa participation à l'iGEM en 2012, Pauthenier, ainsi que bon nombre de membres de l'iSSB, ont contribué à la mise au point d'une nouvelle technique d'assemblage des biobrick™¹⁰⁷² avant de développer des

¹⁰⁷² L'article est en libre accès sur la plate-forme du MIT à la rubrique " *Synthetic Biology* " " *The GoldenGate assembly: A standardized one-shot cloning technique for complete cassette assembly*", Cyrille Pauthenier, Hafez El-Sayyed, William Rostain, Tristan Cerisy, Carolina Gallo Lopez, Raphael Ferreira, Jorgelindo Da Veiga Moreira, Tiffany Souterre, Joachim Eeckhout, Pierre Yves Nogue, Artémis Llamosi, Pierre Parutto, Iryna Nikolayeva,

méthodes computationnelles d'automatisation à travers Abolis mais également dans des articles académiques¹⁰⁷³.

Troisièmement, nous voudrions insister sur le statut paradoxal des microorganismes qui assurent à la fois la cohérence des activités d'Abolis tout en étant constamment exclus ou invisibilisés. D'un côté, toutes les étapes du cycle concourent à dissoudre l'organisme¹⁰⁷⁴ comme unité épistémique et à en faire un élément dérivé d'un immense réseau de réactions biochimiques.

« Benjamin Raimbault : Vous travaillez que dans Coli ? »

Dirigeant Abolis : Oui enfin on pourrait l'appliquer sur la levure si on voulait. Il faudrait juste lui entrer à la base les molécules présentes dans la levure au lieu de celles présentes chez Coli mais ça serait applicable à n'importe quoi. Si tu veux faire de l'ingénierie métabolique de dauphin a priori aussi tu peux. »

Entretien avec un membre d'Abolis, octobre 2014

Au sein de l'équipe, nulle représentation d'organisme unifié, même schématique, n'est visible et l'on circule au milieu de molécules, de réactions et de réseaux biochimiques (Figure 66).

Mohamed Machat, Clément Marquet, Anna Młynarczyk, Aurore THÉLIE, Thomas Landrain, Andrew Tolonen, Nicolas Pollet, Jean-Loup Faulon, Alfonso Jaramillo.

<https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/74561#files-area>

¹⁰⁷³ Celińska, E., Ledesma-Amaro, R., Larroude, M., Rossignol, T., Pauthenier, C., & Nicaud, J. M. (2017). Golden Gate Assembly system dedicated to complex pathway manipulation in *Yarrowia lipolytica*. *Microbial biotechnology*, 10(2), 450-455.

¹⁰⁷⁴ Il en est de même plus largement de l'espèce.

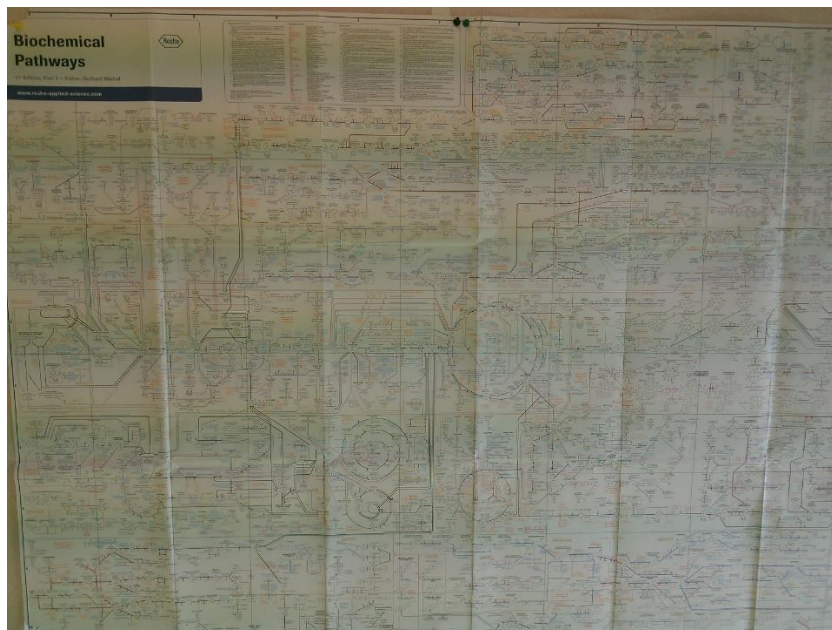


Figure 66: Poster affiché dans les couloirs de l'équipe de Faulon et représentant l'ensemble des réactions chimiques du vivant connues. Une première édition a été publiée par le docteur Gerard Michal en 1965. Ce poster, édité par le géant de la pharmacie Roche, est présent dans plusieurs laboratoires observés. Source : Personnelles

La dissolution de l'organisme est également un argument majeur des promesses d'Abolis qui, en proposant une méthode d'extension des réseaux métaboliques indépendamment de l'espèce, promettent aux industriels le moyen d'étendre des marchés de la chimie fine. D'un autre côté, il existe cependant des moments où l'organisme est invoqué et ressaisi, à contrecœur, par les membres d'Abolis. D'abord de façon explicite comme cause, en cas « d'échecs » d'expérience. L'unité-organisme resurgit pour expliquer les causes d'une manipulation qui échoue « *Tu vas avoir une part de variabilité que tu comprends pas. C'est du vivant quoi. Ça nous emmerde mais bon... Là tu vois j'ai fait un clonage, y'a quelques rouges : théoriquement si tu suis les étapes sur le papier que j'ai fait tu devrais avoir zéro rouge (rire) (microbiologiste d'Abolis)* ». L'organisme résiste également du point de vue de la promesse qui peine à convaincre les scientifiques et les industriels dont le savoir-faire, les infrastructures, le secret ou la propriété industrielle restent encore très organisme dépendant. L'équilibre de cette tension entre dissolution et surgissement de l'organisme est assuré par l'itération et permise par les automates en particulier les algorithmes utilisés dans les étapes de conception et d'optimisation qui atténuent les *spécificités* (notons bien qu'il s'agit toujours d'une atténuation et qu'il existe toujours un paramètre intégrant

l'organisme malgré tout¹⁰⁷⁵). La caractérisation de cette tension entre la dissolution et le surgissement étant très faible¹⁰⁷⁶, l'équipe d'Abolis adopte une stratégie d'actualisation permanente (itération) de *machine learning* qui fonde aussi leur spécialité vis-à-vis des autres groupes de recherche ou autres industries de services :

« Pour faire simple, dans la biologie, on ne connaît pas l'ensemble des solutions. [...] On va vers quelque chose qui est inconnu. Comment on va vers l'inconnu ? On a deux possibilités : on fait un brut de force. Y'a certaines sociétés qui font ça en biologie, les sociétés américaines, qui disent 'ok y'a pas de soucis. On va acheter toute l'infrastructure qu'il faut : les processeurs, des ordinateurs, des calculateurs, des temps de calcul etc. Et on va tout calculer qu'on ne rate rien. Y'a une deuxième chose qui est : on essaie d'optimiser et on essaie de trouver. On a une chance de trouver la solution avant de tout faire. »

Entretien avec un informaticien Abolis, octobre 2014

Enfin dans un dernier point, la construction de la plateforme nous renseigne sur les principaux vecteurs de crédibilité. Insistons bien sur le fait que crédibilité industrielle et crédibilité scientifique sont ici indiscernables : faire produire un composé à une bactérie permet à la fois de produire des articles académiques¹⁰⁷⁷ et d'intéresser les industriels. Dans la chaîne d'inscripteurs mise en place pour la production du composé d'intérêt, deux éléments sont cruciaux. D'abord, la centralité des méthodes d'analyse de composés chimiques (spectrométrie de masse et chromatographie) qui constitue l'élément indispensable pour valider l'efficacité d'une voie métabolique. Sans spectromètre de masse au moment de mon observation, l'entreprise a cependant bénéficié d'un financement ASTRE (Conseil de l'Essonne) pour faire l'acquisition d'un de ces instruments. Le prix décerné concernait également l'iSSB¹⁰⁷⁸ qui voit dans Abolis l'occasion de crédibiliser une plateforme AbSYNTH dont les résultats se font attendre. Davantage, la plateforme se transforme, s'équipe et se stabilise autour de la succession

¹⁰⁷⁵ Pour l'équation de *ranking*, une des composantes est l'hétérogénéité du gène qui intègre la spécificité.

¹⁰⁷⁶ Ceci est régulièrement rappelé dans les discussions : « *en biologie on navigue dans l'inconnu* », « *c'est du vivant quoi* ».

¹⁰⁷⁷ La même année, un article académique est publié dans *Biotechnology journal* autour de la production de pinoembrin. Fehér, T., Planson, A. G., Carbonell, P., Fernández-Castané, A., Grigoras, I., Dariy, E., ... & Faulon, J. L. (2014). Validation of RetroPath, a computer-aided design tool for metabolic pathway engineering. *Biotechnology journal*, 9(11), 1446-1457.

¹⁰⁷⁸ Les conditions d'éligibilité du dispositif ASTRE exige un partenaire public ou parapublic (voir « Guide d'information sur les différents appels à projets lancés par le Conseil Régional d'Île de France, le Conseil Général de l'Essonne et la Ville de Paris, 2013 »

d'opérations décrites en-amont. Ce glissement va au-delà de l'opportunisme politique et témoigne également d'un glissement épistémique pour l'institut qui quitte une définition théorique de la biologie synthétique centrée sur la complémentarité avec la biologie des systèmes pour entrer dans une biologie synthétique proche de l'ingénierie métabolique et orientée vers la production de produit chimique. Par leur parcours et leurs discours, Pauthenier et Libis sont ceux qui défendent d'ailleurs le plus une approche de biologie synthétique au sein de l'iSSB. Ils défendent également une position entrepreneuriale de la science loin de l'éthos mertonien qui habite encore Képès et son équipe, où la figure du scientifique est celle d'un individu capable de transformer le monde en faisant et, où la recherche est évaluée depuis sa capacité à être appliquée :

« Dirigeant Abolis : Avec Abolis, on voulait faire quelque chose d'utile (interruption téléphone portable)

Benjamin Raimbault : Et en quoi l'utilité passe par la création d'une entreprise ?

DA : Bonne question. Pour moi le système économique -social, politique, industriel- est entièrement corrompu et à refaire. Corrompu pas forcément parce que les gens sont malhonnêtes mais parce que le système est grippé. Et, Anthony est comme moi quelqu'un qui a un fort attrait pour la politique. Je pense que, y'a ceux qui parlent et y'a ceux qui font. Et les politiques ont le pouvoir d'orienter les choses mais ils feront pas l'économie, la science, la société de demain. Les gens qui parlent et ceux qui font ne sont pas les mêmes personnes. [...] Après la recherche...

BR (le coupe) : Ça parle ou ça fait ?

DA : Très bonne question : En tout cas ça fait pas assez. [...] Moi un mec qui fait de la recherche fondamentale pour dire que je fais de la recherche fondamentale, c'est un mec que je méprise [...] Toute bonne recherche a nécessairement une application. On part d'un besoin. [...] Les gens qui caractérisent l'activité enzymatique de la protéine JKA machin de l'organisme 2 machin thermo durance machin-truc, et ils le font de la même manière qu'ils ont caractérisé les 1000 avant et qu'ils feront pour les 10 000 ensuite, ça n'a aucun intérêt. C'est un gâchis d'argent public phénoménal.»

Entretien avec un Dirigeant d'Abolis, octobre 2014

La rupture avec le projet de Képès est cependant loin d'être totale comme en témoigne la continuité d'une ingénierie définie par la prédiction et l'itération :

« L'ingénierie métabolique porte très mal son nom. A l'heure où je te parle c'est tout sauf de l'ingénierie, c'est de la cuisine. Chez Abolis on essaye vraiment, et peut-être dans d'autres entreprises... de rendre vraiment ça ingénieuse, systématique. Mais quand tu regardes comment sont faits les articles, les chercheurs y vont vraiment avec de très gros sabots. »

Entretien avec un Dirigeant d'Abolis

Après les départs à répétition de l'institut et l'absence de soutien des institutions nationales envers le projet de Képès, le développement d'Abolis est d'opérateur du glissement d'une ingénierie de la biologie inspirée des discours de l'approche biobrick™ et ADN centré vers des pratiques d'ingénierie métabolique.

b Une diversification du Génopole

Ce glissement concerne également le Génopole dont le soutien à Abolis nous permet de saisir la stratégie du centre pour maintenir et transformer ses ambitions pour la biologie synthétique. Comme nous l'avons déjà mentionné la légitimité du cluster génopolitain reste fragile et l'organisation peine à attirer des équipes de recherches que l'arrêt du projet génome humain ne facilite pas : *« Le problème avec Evry, c'est que c'est à Evry. Nous on a pas eu le choix il y a 20 ans, on nous a dit ça sera là mais aujourd'hui c'est plus le cas »*¹⁰⁷⁹. Peu avant notre visite, plusieurs équipes de recherche avaient déménagé pour rejoindre d'autres centres de recherche de la région parisienne. Si l'institut de recherche dédié aux cellules-souches, I-STEM est désormais stabilisé, les départs d'équipes et l'absence de ressources nationales fragilisent considérablement la biologie synthétique et avec elle une partie de la stratégie de recherche du biocluster. La dislocation de l'OBS suite à l'intervention de PMO accentue encore un peu plus la crise de la biologie synthétique au Génopole¹⁰⁸⁰ et amorce un déplacement conjoint à celui de l'iSSB dans la continuité des missions fondatrices et officielles du centre : l'innovation et la recherche. Au début des années 2010, la biologie synthétique constitue l'un des huit axes stratégiques du biocluster¹⁰⁸¹ qui sont au cœur de la stratégie de diversification

¹⁰⁷⁹ Entretien réalisé auprès de Jean Weissenbach, avril 2015.

¹⁰⁸⁰ On peut relever l'importance de l'événement pour le Génopole mis en cause par le groupe de militants qui dénonce

¹⁰⁸¹ Ces huit axes sont « 1-Etre classé dans les dix premiers bioclusters mondiaux de haute technologie en sciences du vivant ; 2- Porter une nouvelle médecine (géo-biomédecine), personnalisée, régénérative en collaboration avec le Centre hospitalier sud francilien ; 3- Organiser la mise en place de mini-clusters axés sur les cellules souches et la **biologie de synthèse** ; 4- Favoriser le développement des biotechnologies environnementales, agronomiques, industrielles ; 5- Elargir son parc d'entreprises en acquérant de nouveaux terrains et en renforçant

du Génopole. Ces axes stratégiques sont élaborés dans le cadre du renouvellement du GIP Génopole pour une nouvelle période de douze années. Les missions d'innovation et de recherche sur la génomique sont toujours centrales et la généralisation d'un modèle fondé sur la mise en place de plateformes technologiques se confirme à l'arrivée d'Emmanuel Dequier au poste de responsable de la recherche en 2014 :

« Et début 2014 on m'a proposé de fusionner le département recherche et le département plateforme donc les missions du département recherche sont de développer l'attractivité du campus autour des laboratoires de recherche pour faire venir des nouvelles équipes. Faire que ce campus se renforce en équipes de recherche. [...] Les missions des plateformes sont clairement établies, c'est inscrit dans nos gènes, et donc on a proposé, pour être plus efficace de restructurer les départements pour avoir qu'une direction, deux assistantes, deux chargés de mission, plus de personnel opérationnel sur la recherche. »

Entretien avec un responsable recherche et plateformes, novembre 2014

Le Génopole cherche cependant à infléchir sa spécialisation liée aux activités de recherche sur la santé en ramifiant ses thématiques de recherches (Axe 4 « favoriser le développement des biotechnologies environnementales, agronomiques, industrielles ») autour de la méta-promesse¹⁰⁸² du remplacement progressif de la chimie par la biologie à travers la biologie synthétique. Comme le confie le responsable du Génopole Entreprise, « Clairement dans le plan stratégique, la santé occupe une place majeure, on va continuer mais, nous on est à fond hors santé »¹⁰⁸³. Cette diversification est pensée depuis les cadres et dispositifs présents au sein du Génopole, notamment en termes d'innovation thérapeutiques :

« A Génopole on a vu la BS comme un réservoir d'innovations extrêmement important, comme un marché qui va se développer dans les décennies qui viennent et qui va révolutionner le monde de l'industrie. On va passer de la chimie fine à la BS, donc les modes de production vont... on pense qu'il va y avoir une bascule des modes de productions et ça c'est lié au coût du

sa prospection notamment à l'international ; 6- Soutenir le développement des entreprises matures ; 7- Atteindre un effectif de 6 000 personnes avec l'hôpital sud francilien ; 8- Dynamiser la vie de site pour améliorer la qualité des conditions de travail au sein du biocluster. » <http://www.genopole.fr/Notre-strategie-a-l-horizon-2025.html>

¹⁰⁸² Cette motivation est d'ailleurs constamment mise en avant dans les articles de presse par Pauthenier comme la motivation principale de la fondation d'Abolis : « J'adorais la chimie, mais pas ses conséquences sur l'environnement. J'ai pris conscience qu'on pouvait faire moins cher et moins polluant avec la biologie de synthèse, en modifiant des organismes vivants pour qu'ils produisent les composés dont nous avons besoin. » Extrait de l'article publié dans La Recherche, « Cyrille Pauthenier crée des microorganismes sur mesure » daté du 26 septembre 2016.

¹⁰⁸³ Entretien réalisé auprès du responsable Génopole Entreprise, novembre 2014.

pétrole. Donc là le cours du pétrole s'est envolé (28'50) et puis on a vu une envolée de la BS avec, nous on a Global Bioenergie, Amyris aux Etats-Unis, y a plusieurs grosses sociétés maintenant qui sont positionnées là-dessus. [...] Pierre Tambourin avec les gens iSSB, François Képès à l'origine a très bien vu, a identifié, l'émergence de cette future industrie, donc là on s'est dit faut pas louper le virage de la BS. Personne ne portait cela en France y a 5-10 ans. Quand je suis arrivé au Génopole en 2008 on était vraiment les seuls à être identifiés BS, un peu François Taddéi sur Paris mais bon à la marge. Vu que c'était un enjeu industriel et qu'on est sur une mission avec Génopole de valorisation, d'innovation, de créer une économie pour les biotechnologies, on était vraiment dans notre cible de projets. C'est pourquoi on a décidé de mettre des moyens importants en BS pour armer la France d'outils pour être dans la compétitivité, être compétitif au niveau international dans les 10 années qui viennent. »

Entretien avec un responsable recherche et plateformes, 14 novembre 2014

En 2011, Génopole crée, sous le patronage des ministères de la Recherche, de l'Ecologie et du Redressement productif, le concours pour l'environnement, l'agronomie et l'industrie¹⁰⁸⁴ dans le but de stimuler et d'attirer des start-ups au sein du biocluster. Les lauréats de ce concours se voient offrir un accompagnement gestionnaire et financier par Génopole ainsi que des locaux et un accès aux plateformes technologiques. En 2014, Abolis participe au concours et, malgré son appartenance au Génopole empêchant toute victoire, remporte un prix spécial attribué par le biocluster qui l'autorise à s'installer dans les locaux de l'iSSB. Ils reçoivent le soutien d'une conseillère en stratégie financière¹⁰⁸⁵ et participent à des ateliers innovation organisés par le Génopole qui rassemblent scientifiques, jeunes entrepreneurs et *venture capitalist* au sein du campus¹⁰⁸⁶. La jeune entreprise incarne l'embranchement biotech hors-santé que Génopole veut promouvoir mais également le positionnement du centre envers la biologie synthétique. Davantage, le soutien de Génopole envers Abolis témoigne également de l'homologie entre une diversification stratégique et une diversification épistémique vers le métabolisme des êtres-vivants et non plus uniquement sur le génome :

¹⁰⁸⁴ <http://www.genopole.fr/L-innovation-au-benefice-de-l-environnement-l-agro-alimentaire-l-industrie.html>

¹⁰⁸⁵ Cette dernière passe régulièrement quelques heures au sein des bureaux de l'iSSB pour travailler aux côtés des dirigeants d'Abolis.

¹⁰⁸⁶ Nous avons pu observer l'un de ces espaces lors de la " *Welcome Session* " du 9 octobre 2014 qui accueillait les nouveaux arrivés du Génopole.

« Maintenant il y a différentes initiatives en France en BS. Nous on est fortement identifié en tant qu'amont, à l'amont de la BS, c'est-à-dire concepteurs de voies métaboliques pour construire des outils pour produire des nouvelles souches qui serviront à la synthèse de petites molécules/molécules. Donc voilà, à Génopole notre vision de la BS c'est un peu celle-ci c'est une vision industrielle... avec encore, on est très en amont, c'est plus de l'ordre de la science-fiction, y a des preuves de concepts qui ont été faites... mais on est encore très en amont de l'industrialisation qui est arrivée sur des molécules qui peuvent être produites et compétitives par rapport à ce qui se fait. »

Entretien avec un responsable recherche et plateformes, novembre 2014

« Les taxols... C'étaient des molécules inabordables pour les chimistes, c'était les grands papiers où vous aviez 25 post-docs qui avaient travaillé pendant 10 ans et vous aviez la synthèse de la molécule, et maintenant vous donnez ça à un gamin qui n'a pas sa thèse et à la limite il trouve une voie de synthèse presque industrielle, j'en rajoute un tout petit peu, donc ça déplace complètement. Et ce qui intéressant pour la pharmacie, pour le monde d'où je viens, c'est que la BS va permettre d'accéder à des produits... [...] Un type qui était dans le labo à côté de moi¹⁰⁸⁷, il commençait la synthèse totale du taxol. Je crois qu'il l'a finie y a 2-3 ans. Donc vous voyez, je crois qu'il l'a commencée en 90 et il a finie en 2010...Donc il a passé une partie de sa vie (rire), c'est tout à fait inabordable et aujourd'hui vous avez... vous allez voir les camarades d'Abolis... en BS le taxol c'est presque industriel quoi. [...] Et du coup ces molécules, ces molécules vont peut-être de, re-devenir intéressantes pour la pharmacie. Ou la chimie en générale. Parce que ces molécules on les regardait même pas. Y avait... J'ai pas parlé aussi d'évaluation et de développement, et une des choses que l'on regarde très tôt quand on a une molécule, bien avant d'ailleurs d'aller en clinique etc. , c'est : « Est-ce qu'il y a une voie de synthèse pour ces molécules-là. » Et si y en avait pas on les regardait même pas. On les regardait au laboratoire si elle avait des effets intéressants, mais ça pouvait jamais devenir un médicament. Ces molécules avec la BS, redeviennent des médicaments. [...] Est-ce que la BS ne va pas devenir une méthode de production qui va se généraliser sur d'autres molécules, est-ce que le chimique ne va pas, petit à petit, disparaître. »

Entretien avec un responsable Génopole entreprise, novembre 2014

Les citations ci-dessus révèlent la stratégie du Génopole envers la biologie synthétique qui diverge en partie des activités historique du centre, puisqu'il s'agit de viser la production de petites molécules chimiques, tout en conservant des traits

¹⁰⁸⁷ Le responsable de Génopole Entreprise est titulaire d'une thèse de chimie au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ISCN, Gif-sur-Yvette).

caractéristiques de la façon dont la recherche et l'innovation sont portées à Evry : un positionnement très amont utilisant les technologies issues de la génomique et de l'informatique. Génopole communique d'ailleurs assez peu sur l'iSSB (restreint à la plate-forme AbSYNTH dans les documents de présentation comme le Génopole Magazine) et met en avant l'entreprise Global Bioenergies (GBE) fondée par Marlière en 2008 présentée comme l'avenir de la biologie synthétique¹⁰⁸⁸. Spécialisée dans la production d'isobutène, une petite molécule chimique utilisée dans l'industrie chimique non-énergétique, GBE est, à la fin de l'année 2014, une entreprise qui collectionne les collaborations avec l'industrie chimique et les partenariats public-privé. Plusieurs cadres de l'industrie biotech et de la grande pharmacie sont recrutés, parmi eux Frédéric Pâques, ancien directeur scientifique de Cellectis¹⁰⁸⁹ qui devient directeur technique de GBE après son année de post-doctorat auprès de Denis Pompon et Denis Thibaut, ex-responsable du service développement de la fermentation de *Sanofi* chimie, qui endosse le rôle de directeur de la fermentation au sein de l'entreprise génopolitaine. Avec eux, ce sont également de nouvelles pratiques et expertises qui sont importées sur le site de Génopole, notamment au niveau de la fermentation, dont bénéficient Abolis au travers de rendez-vous informels¹⁰⁹⁰.

La prise de direction de Faulon correspond à un glissement progressif d'une biologie synthétique définissant l'ingénierie de la biologie de façon très théorique d'après une série de complémentaires (biologie des systèmes/biologie synthétique, prédiction/itération, paillasse/modélisation, recherche/industrie) portée par Képès à une biologie synthétique proche de l'ingénierie métabolique mise en pratique à travers la création d'une start-up par l'équipe de doctorant de Faulon. Afin de caractériser ce glissement, nous avons suivi les étapes et pratiques de cette start-up qui nous montre la recomposition de la biologie synthétique au sein de Génopole. Cette recomposition est hétérogène et concerne à la fois des acteurs (de Képès à Faulon), le travail et les objets épistémiques (des manières de faire preuve et de représenter le vivant inspirées de la chimie, la plate-forme AbSYNTH s'équipe en outils d'analyse de petits composés),

¹⁰⁸⁸ A l'occasion des 15 ans du biocluster, le prix de l'innovation est attribué à l'entreprise Global Bioenergy.

¹⁰⁸⁹ Cellectis est considéré comme étant l'un des fleurons des biotechs françaises.

¹⁰⁹⁰ Au cours de mon séjour, les trois jeunes dirigeants ont ainsi déjeuné avec Denis Thibault de leur modème économique afin de recueillir l'avis d'un expert de l'industrie chimique.

l'organisation Génopole (soutien de start-up hors-santé et non plus de l'iSSB) ou encore les marchés visés (chimie fine et non plus thérapie humaine).

Tableau 14: Résumé des déplacements des opérés par la biologie synthétique au sein de Génopole

<i>La biologie synthétique au Génopole</i>	Domaine complémentaire de la biologie des systèmes	Domaine proche de l'ingénierie métabolique
Biologie synthétique vue comme	Domaine complémentaire de la biologie des systèmes. Approche rationnelle.	Domaine proche de l'ingénierie métabolique. Approche combinatoire.
Figure du scientifique	François Képès	Jean-Loup Faulon
Système expérimental	Modélisation/Imagerie.	Machine Learning/spectrométrie de masse
Objet épistémique	Génome : Relation entre structure de l'ADN et expression des gènes.	Métabolisme : Création de nouvelles voies métaboliques.
Marchés	Large mais indéterminé.	Restreint à la chimie fine.

La tentative de reconduction du modèle Génopole vers la production de petites molécules chimiques reste cependant partielle et se heurte à de nombreux écueils qui traduisent la fragilité de la biologie synthétique au Génopole et la précipitation de la fin de l'iSSB. En 2015, Faulon quitte l'iSSB pour rejoindre l'institut Micalys de Jouy-en-Josas et l'Institut National de la Recherche Agronomique. Ce départ est un nouveau coup dur pour l'institut et provoque son invagination au sein de l'unité de recherche du Génoscope « génomique métabolique du Génoscope » longtemps dirigée par Jean Weissenbach avant de prendre sa retraite. L'intérim entre le départ de Faulon et le rattachement au Génoscope est assuré par Képès qui, en parallèle, fonde une start-up avec son ancien post-doc. La plate-forme AbSYNTH est déménagée aux abords du Génoscope et accueille de nouvelles start-ups, dont certaines sont lauréates du concours de l'innovation du Génopole.

Le 6 décembre 2016, le CNAM abrite un nouveau colloque consacré à la biologie synthétique : "Synthetic Biology : From ideas to market". Le titre est évocateur et consacre le rapprochement entre le LISBP et le Génopole ainsi que la stabilisation de la biologie synthétique comme une technologie constitutive d'une filière hybride de production de savoirs et de produits. Le colloque, animé par Pierre Monsan et Pierre Tambourin, rassemble scientifiques, industriels, administratifs et créateurs de start-ups.

Dans ses remarques introductives et alors que le ministre Thierry Mandon s'installe précipitamment, Tambourin ré-ouvre l'annonce des 100 millions d'euros pour la biologie de synthèse et des systèmes faites par le président Hollande en 2014. Fataliste devant le manque d'investissement pour la recherche publique, Tambourin déclare :

« Ces 100 millions ont disparu. On s'est dit, il ne faut pas baisser les bras. Il faut trouver la force de susciter une nouvelle ligne là-dessus. Et pour ça on a d'abord consulté les industriels en leur demandant « est-ce que la biologie de synthèse vous intéresse ? » et on a commencé à construire une vision stratégique de ce que pourrait être la biologie de synthèse aux yeux des grands industriels de ce pays. »

Entretien avec Pierre Tambourin, décembre 2016

Fort de ce nouvel angle qui associe la biologie synthétique et l'industrie, Tambourin contacte Louis Schweitzer, alors commissaire général à l'investissement¹⁰⁹¹, en lui présentant les lettres de soutien de plusieurs dizaines d'industriels français. Si les 1^{ers} et 2^{èmes} plans d'investissement d'avenir sont bouclés, Schweitzer laisse ouvert une possibilité de financement pour la 3^{ème} vague d'investissement à condition d'établir un plan d'action qui bâtirait sur les investissements déjà existants. Tambourin s'associe avec Monsan, avec qui il échange régulièrement, et on décide de désigner TWB comme porteur du nouveau projet de biologie de synthèse.

Le colloque est à l'image de ce déplacement qui fait de la biologie de synthèse un ensemble de technologies (Table 2).

Tableau 15: Tableau récapitulatif du programme du colloque " Synthetic Biology : from ideas to market " organisé au CNAM le 6 décembre 2016

Programme du colloque du 6 décembre 2016 (CNAM)	
Session du matin	Session de l'après-midi
9:30 : Introduction Twist Bioscience - Emily Leproust	14:30 : Introduction ARD – Yvon Le Henaff
10:05 : BGene Genetics - Marie-Gabrielle Jouan Rebecchi	15:05 : Global Bioenergies – Marc Delcourt
10:30 : Abolis Biotechnologies – Cyrille Pauthenier	15:30 : Roquette – Thierry Marcel
10:55 : coffee break	15:45 : coffee break
11:10 : EnobraQ - Michael Krel	16:10 Michelin Nicolas Seeboth
11:35 : Synthace - Sean Ward	

¹⁰⁹¹ Diplômé de l'Ecole Nationale d'Administration (ENA), Louis Schweitzer a présidé le groupe Renault entre 1992 et 2005.

12:00-13:00 : Round-table conference: iSSB, François Képès, TWB - Pierre Monsan, Sofinnova (Denis Lucquin), CVT AllEnvi (Marc Chaussade), Twist Bioscience, Emily Leproust	16:35-17h35 : Round-table conference Solvay (François Monnet), Laboratoire REGARDS, Martino Nieddu, SynBioBeta (John Cumbers), ARD (Yvon Le Henaff)
--	--

Comme le titre de la conférence et la composition du panel le laisse penser, l'objectif de la journée est un appel à l'élaboration d'une organisation de la production de savoirs indissociables de la production de produits sous la forme non pas d'une discipline mais d'une filière. Parmi les présents on trouve ainsi : les start-ups directement issues des projets de TWB (EnobraQ) ou de l'iSSB (Abolis) spécialisés dans la construction de voies métaboliques, des entreprises de technoservices spécialisés (Twist Biosciences), des sociétés de capital risque (Sofinnova), des pôles de compétitivité de la bio-économie ainsi que des industriels de l'agro-chimie (Roquette, Solvay). Dans une telle configuration, le TWB se positionne comme le nœud central d'une filière où l'Agro-Chimie industrielle rencontre les biotechnologies à ADN du génome¹⁰⁹².

Conclusion du chapitre

S'il est difficile de ramasser ce long chapitre, à l'image de la complexité de l'émergence de la biologie synthétique, nous voudrions proposer une conclusion analogue au chapitre précédent. En France, et à la différence des Etats-Unis, la biologie synthétique n'est pas appropriée comme une discipline scientifique mais comme un ensemble de technologies de modification du vivant permettant une articulation de deux manières de savoir et faire des biotechnologies pour former une filière de production de savoirs et de produits.

En premier lieu, le travail de stabilisation de la biologie synthétique comme un ensemble de technologies s'effectue sur la base d'un processus de marginalisation qui n'est pas restreint à l'approche biobrick™ et qui s'étend à l'ensemble de l'approche modulaire. Les espaces des tentatives de faire de la biologie synthétique une discipline académique

¹⁰⁹² « Nous on est vraiment au niveau de la recherche. Des enjeux y'en a beaucoup. Nous on est déjà sur la construction de chemins métaboliques qui font le produit en question. Et puis après y'a d'autres gens qui vont s'occuper du scale-up. Ici il faut l'avoir en toile de fond, mais la problématique d'Abolis c'est déjà d'être capable de faire le produit. Ici, nous voudrions que la biologie de synthèse se spécialise dans deux aspects qui sont des aspects très très amont et puis y'a d'autres gens qui vont prendre des aspects aval et puis faut qu'on travaille ensemble : nous c'est justement la construction de voie métabolique et des « châssis », des bactéries des levures, capables de produire industriellement dans lesquels on va insérer les voies métaboliques. Et puis après y'a d'autres gens. Y'a TWB, à Toulouse, y' l'IAR, puis y'a Pivert [...] Ça c'est un truc génial. Pivert ça veut dire Picardie... je sais plus trop quoi, on va les visiter bientôt. C'est un groupement d'industriels autour de ces aspects de bio-production. Ça a été financé par les investissements d'avenir. » Entretien, Responsable de Génopole Entreprise, novembre 2014.

échouent mais elles permettent d'initier l'alliance entre Pierre Monsan et Jean Weissenbach autour de l'ingénierie métabolique (OBS, Collège de France, Plan nationaux). Cette marginalisation n'empêche néanmoins pas l'importation de nouvelles pratiques issues de l'approche modulaire qui s'opère par « le bas », *via* la circulation d'individus et de services hors des réseaux académiques à travers de jeunes étudiants participant au concours iGEM et de nouveaux techno-services comme la synthèse de gènes. Troisièmement, la critique de l'approche modulaire est construite comme une critique des théories de la régulation génétique sur le modèle de la cybernétique ce qui permet de repeupler les biotechnologies au-delà des approches ADN centrées. A cet égard, elle fait échos à une défiance historique de la biochimie française- à l'inverse des anglo-saxons- pour les modèles cybernétiques (Gaudillière 1991).

En second lieu, la biologie synthétique initie une articulation profonde entre deux lieux de savoirs spécialisés dans les biotechnologies. D'un côté, le Génopole, un centre récent, construit autour du génome, sur d'importants fonds publics et avec des chercheurs académiques, spécialisés dans la bioinformatique et l'innovation thérapeutique. De l'autre côté, à travers TWB, le LISBP, un laboratoire établi dans les années 60 sur le campus d'un INSA, avec l'aide de l'industrie, autour des savoirs du génie biochimique (partie 2) et des applications non-thérapeutiques. La filière est le modèle organisateur de cette articulation qui aligne à la fois les systèmes expérimentaux autour de la voie métabolique (qui est l'objet de la modélisation au Génopole et le cœur des pratiques de l'équipe de Soucaille et Pompon) et les centres de production de savoirs selon le modèle linéaire de l'innovation (Génopole pour les aspects fondamentaux et le TWB pour l'optimisation des voies métaboliques).

Conclusion de la troisième partie: "There's plenty room at the bottom of the emergence"

« Rien ne nous empêche, toutefois, de nous livrer au jeu des hypothèses, même si nous nous trouvons incapables de les vérifier positivement et de les démontrer. Voici donc la mienne : c'est que le jet n'est fait que de vapeur. »

Moby Dick, Herman Melville

Cette dernière partie s'est concentrée sur la stabilisation de la biologie synthétique comme un moment privilégié pour analyser la dynamique du régime de bio-ingénierie. Pour cela, nous nous sommes efforcés de placer les interactions entre une approche déjà stabilisée de la bio-ingénierie (l'ingénierie métabolique) et une approche émergente (la biologie synthétique) au cœur de notre propos. L'hypothèse initiale qui a guidé cette partie est qu'une double temporalité anime et stabilise les domaines émergents. Dans un premier *temps*, il s'agit de suivre la constitution d'une nouvelle manière de saisir la biologie par l'ingénierie depuis l'ingénierie électronique ce qui est le projet de la biologie synthétique. Cette nouvelle manière a ses propres spécificités et surtout possède une avant-garde très visible et active pour faire exister la biologie synthétique comme une priorité scientifique. Dans un second *temps*, nous avons voulu voir comment la biologie synthétique transformait des pratiques et une manière de réguler ces pratiques déjà stabilisées en nous intéressant à la façon dont l'ingénierie métabolique a été traversée par la biologie synthétique. Dans cette conclusion, nous proposons de résumer la manière dont s'articulent ces temporalités d'abord en résumant nos résultats sur la stabilisation de la biologie synthétique en France et aux Etats-Unis puis, en montrant en quoi la biologie synthétique contribue à accélérer l'articulation entre le régime dominant des biotechnologies à ADN et un régime de savoirs qui s'est développé à l'ombre de ce dernier, la bio-ingénierie.

A. Une stabilisation de la biologie synthétique qui s'inscrit dans un processus

Notre étude de l'émergence de la biologie synthétique s'est concentrée sur une caractérisation depuis la fermeture des réseaux sociotechniques davantage que depuis

leur expansion et les potentialités « florissantes »¹⁰⁹³ qui « embarquaient » notre analyse trop près des acteurs des *biobrick*TM. Nous avons ainsi choisi d'analyser la bio-ingénierie comme un processus qui prenait ses racines au tournant biotechnologique. Les pratiques de la biologie synthétique s'inscrivent dans les manières de réguler l'ingénierie métabolique propre à chaque pays. Un résumé de la stabilisation de la biologie synthétique est proposé ci-dessous (Tableau 16).

Premièrement, malgré les différences entre les laboratoires observées en France et aux Etats-Unis, on observe des pratiques et des préoccupations communes autour de la construction de preuve de concept. Le cycle de crédibilité que nous avons décrit à la partie précédente est également valable pour la biologie synthétique¹⁰⁹⁴. De part et d'autre de l'Atlantique, les scientifiques cherchent à construire des bio-objets en assemblant des modules d'ADN, que cela soit pour former des voies métaboliques ou bien des circuits génétiques. Ces bio-objets sont conçus pour réaliser une ou plusieurs fonctions (production ou autre) contrôlables (les interactions entre modules et avec le micro-organisme doivent être maîtrisées). Les approches dites rationnelles consistant à modéliser en amont le circuit génétique ou la voie métabolique sont en définitive très peu utilisées et remplacées par la construction de très nombreux bio-objets reposant sur les compétences de biologie de paille et sur la maîtrise de quelques micro-organismes. La modélisation est néanmoins utilisée de façon locale pour les questions de contrôle -soit génétique dans le cas des circuits, soit enzymatique pour les voies métaboliques. Au final, l'approche adoptée est semi-rationnelle et repose sur la synthèse et le *screening* de nombreux bio-objets, deux actions indissociables du développement de l'industrie de gènes synthétiques et de la mise en place d'infrastructures haut-débit dans des centres (TWB, *foundries*).

Deuxièmement, la stabilisation de la biologie synthétique est marquée par la persistance d'une manière de réguler la bio-ingénierie vers la production de produits et des territoires spécialisés depuis des décennies. Que cela soit en France ou aux Etats-Unis, l'enjeu des politiques publiques est d'articuler l'industrie et la production de savoirs

¹⁰⁹³ Nous faisons références ici au concept de « flourishing life » développé par Paul Rabinow au sein du SynBERC et qui désigne une façon d'articuler éthique et science autour des pratiques des scientifiques. Pour une analyse de l'approche de Rabinow voir la thèse de Sara Angeli-Aguiton (2014 : p117).

¹⁰⁹⁴ L'étude scientométrique montre que les articles les plus structurants du domaine reposent sur la construction de circuits génétiques ou bien des voies métaboliques.

académiques en investissant dans des centres de recherche ou des infrastructures dans des territoires déjà spécialisés (MIT, INSA de Toulouse). Il ne s'agit pas seulement de se faire financer par l'industrie mais également d'articuler les pratiques expérimentales de laboratoires avec le système expérimental ou/et de production des industriels conformément aux réglementations. Aux Etats-Unis, la DARPA est l'acteur principal qui permet à la biologie synthétique de s'autonomiser (notamment de l'ingénierie métabolique). Ce programme repose sur le financement de centres de recherche dotés d'une importante instrumentation permettant de produire un grand nombre de constructions génétiques. Bien que l'agence cherche à fonder un système technicien inspiré de l'électronique à partir de la biologie, le principal programme (*living foundries*) est structuré par la production de produits (et non pas d'outils comme les *biobrick*TM). De même, nous avons vu comment le programme de biologie synthétique du MIT s'est infléchi au contact de l'industrie de façon à produire des circuits génétiques capables d'interagir avec les spécificités des systèmes expérimentaux et de production de l'industrie (cellule CHO, virus, modèles animaux). En France, l'absence de reconnaissance de la biologie synthétique comme discipline par les grandes organisations est doublée de celle des industries pharmaceutiques. Cette indifférence contribue à la mise en échec de la vision de François Képès et avec lui de la stratégie de Génomipole dans ce domaine émergent. Les soutiens publics se portent sur un domaine à vocation industrielle pour lequel l'INSA de Toulouse possède les compétences, les systèmes expérimentaux, des relations institutionnalisées entre industriels et académie *via* la formation des étudiants et les contrats de recherche.

Troisièmement, le processus de démarcation de chaque pays est directement corrélé au degré de mise à distance de l'utopie *biobrick*TM. D'un côté, que cela soit en France ou aux Etats-Unis, l'utopie *biobrick*TM a été décisive pour créer des espaces de médiation très divers : expérimentation de nouveaux concepts et pratiques épistémiques, recrutement de jeunes étudiants, alliance entre scientifiques (y compris avec les sciences sociales). Les compétences sociales des porteurs de l'utopie sont alors cruciales pour produire des questions de recherche innovantes mais aussi pour accumuler des ressources en-dehors de l'espace scientifique, notamment auprès des espaces de gouvernance. La différence est patente entre Drew Endy, jeune ingénieur charismatique et pragmatique, et Képès qui incarne une figure scientifique tenant à maintenir des frontières fermes entre la science et les autres activités sociales. D'un autre côté, la stabilisation de la biologie synthétique repose sur une marginalisation vis-à-vis de cette

même utopie biobrick™ -malgré les inflexions de cette dernière. Aux Etats-Unis, il s'agit d'évincer Drew Endy sans se débarrasser de la vision modulaire de la biologie synthétique inspirée de l'électronique afin de stabiliser une discipline. Les acteurs s'appuient alors sur l'un des épisodes les plus marquants de la biologie moléculaire (le modèle de la régulation génétique de Jacob et Monod) pour légitimer la biologie synthétique. En France, la marginalisation de l'utopie biobrick™ est celle de toute l'approche modulaire conduisant à stabiliser la biologie synthétique comme une technologie. Notons cependant l'exception du concours iGEM dont le principe est repris pour pouvoir mettre en place des recrutements « par le bas » sans la création d'un cursus universitaire spécifique conformément à ce que nous avons décrit autour de l'ingénierie métabolique. Cette marginalisation de l'approche modulaire permet également de mettre à distance les interprétations informationnelles des biotechnologies à ADN ce qui permet à Monsan et Weissenbach de mettre au premier plan l'ingénierie métabolique.

Tableau 16: Tableau récapitulatif de la stabilisation de la biologie synthétique en France et aux Etats-Unis

	Etats-Unis	France
Biologie synthétique stabilisée comme...	Discipline	Ensemble de technologie
Pratiques et savoirs scientifiques	construire de nombreux bio-objets, modélisation restreinte aux promoteurs, création de centres d'instrumentations lourdes (<i>foundries</i>)	
	Circuits génétiques/Fonctions diverses/Régulation informationnelle du circuit	Cheminformatique, circuits génétiques marginaux
Degré de mise à distance de l'approche biobrick™	Restreinte à l'utopie biobrick™/approche modulaire investie. Développement de cursus spécifiques.	Elargie à l'approche modulaire. Concours iGEM conservé (recrutement d'étudiants à moindre frais).
Persistance de la manière de réguler la bio-ingénierie	Articuler l'industrie et l'académie en...	
	faisant foisonner les disciplines (académie centré)/Distinguer l'ingénierie métabolique et la biologie synthétique	Développant des produits innovants/ construction de filière
Puissance publique	Agences fédérales scientifiques	Agences nationales pour le développement technologique et industriel

B. Une articulation partielle et confinée entre la bio-ingénierie et biotechnologies à ADN

Le cas de la biologie synthétique montre également que les domaines émergents ne sont pas sans effets sur les régimes de savoirs en place. L'approche biobrick™ rend visible

ce qui était resté dans l'ombre depuis des décennies. La stabilisation de la biologie synthétique permet également d'étudier comment le régime confiné de la bio-ingénierie s'articule au régime dominant des biotechnologies à ADN qui, rappelons-le, se caractérise par les tensions entre des régulations marchande et civiques. Notre étude nous amène à conclure que la biologie synthétique contribue à l'accélération de la montée d'une régulation marchande dans la bio-ingénierie sans que l'on observe l'intervention de régulation de type consumériste-civique. De manière plus précise, nous montrons que l'articulation permise par la biologie synthétique entre bio-ingénierie et biotechnologies à ADN reste partielle et confinée.

D'un côté, l'articulation est partielle dans le sens où elle concerne principalement la montée de la régulation marchande et que cette dernière est encore subordonnée aux régulations étatiques et professionnelles. L'appropriation de la biologie moléculaire s'est déjà traduite par une montée de la régulation marchande au début des années 2000 mais la biologie synthétique accélère la place grandissante du marché dans la bio-ingénierie. Concernant les objets et les pratiques, on constate une extension de la marchandisation aux souches industrielles comme le montrent les exemples d'Abolis, de Synlogic et de Ginkgo Biowork¹⁰⁹⁵. Cette extension est permise par le système expérimental qui se met en place autour de la biologie synthétique, notamment le couplage entre une instrumentation héritée de la génomique et le développement de l'industrie de gènes synthétiques qui permettent de synthétiser un grand nombre de bio-objets. Si, dans les années 2000, plusieurs start-ups avaient déjà été fondées autour de l'idée d'utiliser les bases de données de la génomique pour développer des modèles de prédiction de procès (Genomatica, Amyris), le modèle économique restait limité par le manque de capacité de pouvoir *construire* les voies métaboliques prédites par les modèles. La possibilité de construire de nouvelles souches ne résout pas tout et l'extension de la marchandisation s'oppose à certaines pratiques des ingénieurs du métabolisme (fermentation) et de l'industrie (secret). Du point de vue de la figure du scientifique, l'étude des profils du groupe cœur identifié par la scientométrie a montré que le nombre de chercheurs entrepreneurs était particulièrement élevé- y compris en comparaison avec d'autres études sur les biotechnologies. Ceci a ensuite été confirmé dans les trajectoires de scientifiques rencontrés dans les cas états-uniens et français où l'entreprenariat constitue un registre d'action efficace et désirable. Gardons en mémoire

¹⁰⁹⁵ Rappelons que le slogan de l'entreprise *Ginkgo Bioworks* est "The organism is the product".

que l'engagement des chercheurs envers l'industrie est divers et que l'entrepreneuriat est un registre d'action qui se combine avec d'autres plus qu'il ne les remplace. La propriété privée et le marché sont investis en raison de leur efficacité à faire circuler et valider les preuves de concepts en-dehors des relations bilatérales avec l'industrie. Ceci dépend alors de la capacité à générer un grand nombre de bio-objets dont peu seront fonctionnels (*screening*) et donc de l'accès aux systèmes expérimentaux de type *foundries* qui dépendent bien souvent de subventions publiques. Enfin, la biologie synthétique étend l'opportunité d'approfondir les relations entre l'industrie chimique et l'académie, initiées par l'ingénierie métabolique. Il s'agit cependant moins de permettre ou d'encadrer les marchés que de *maintenir* ou *construire* certains marchés. On observe des différences en fonction des deux pays enquêtés conformément aux spécificités de la bio-ingénierie entre la France et les Etats-Unis. En France, les investissements d'avenir permettent une utilisation rhétorique du label biologie synthétique pour financer la création d'un consortium (TWB) facilitant les relations entre académie et industrie en uniformisant les accords de propriété intellectuelle. L'organisation de la production de savoir est pensée sur le modèle de la filière et il s'agit de s'appuyer sur de nouveaux acteurs (start-ups) pour unifier des secteurs éloignés (biotechnologies et industrie de la chimie) et augmenter la chaîne de valeur. Aux-Etats-Unis, le dernier rapport de l'académie des sciences en matière de biologie synthétique témoigne du fait que cette dernière est le point d'appui pour prolonger l'investissement des biotechnologies auprès de l'industrie chimique par le soutien à une communauté de scientifique. Commandité par la NSF et le DOE, la feuille de route de l'académie des sciences prolonge les programmes et infrastructures du DOE lancés au milieu des années 2000 visant à investir dans la diversité de l'industrie chimique en molécularisant les procédés de production.

D'un autre côté, l'articulation entre le régime des biotechnologies à ADN et la bio-ingénierie reste confinée. Une première façon de comprendre ceci est de mentionner le caractère territorialisé de ces articulations qui ont lieu *via* le développement de centres de recherche ou d'infrastructures centralisées. Le TWB ou bien les *foundries* financées par la DARPA sont l'exemple d'un développement depuis ce qui peut s'apparenter à des « centres de calculs » (Latour, 1990). Ces centres concentrent les ressources, permettent de produire de nombreuses constructions génétiques et de valider des modèles à la fois scientifiques et économiques. Insistons sur l'importance de la trajectoire longue de ces

centres qui, bien que nouveaux, sont basés sur des territoires historiques de l'ingénierie. Il faut ajouter cependant que ces centres restent fragiles et que leur avenir est incertain. Ce sont des centres de « démonstration »¹⁰⁹⁶ au sens de Claude Rosental pour qui la « démonstration » désigne un processus dont le rôle ne peut être réduit à sa dimension épistémologique (Rosental, 2009)¹⁰⁹⁷. Dès lors, il serait réducteur de restreindre le rôle de ces centres à l'élaboration de la véracité d'un modèle épistémique ou même économique. Ce sont aussi des espaces où de nombreuses visites sur rendez-vous sont organisées où les réseaux se tissent et les promesses sont mises en scène TWB¹⁰⁹⁸.

Une seconde façon de mentionner le terme de confinement est de remarquer l'absence de régulation de type consumériste-civique pour rendre compte des pratiques et collectifs que nous avons observés. Ceci est loin de vouloir dire qu'il n'y a pas eu de mobilisations, de débats organisés, de controverses ou encore d'appel des formes alternatives de faire de la bio-ingénierie. On pourrait même affirmer que c'est tout le contraire pour qui étudierait la biologie synthétique depuis la perspective de l'approche biobrick™. Suivre les discours de Drew Endy c'est aussi suivre les promesses d'une alternative radicale aux biotechnologies telles qu'elles se font, hors de la brevetabilité, loin de l'académie, sans expérience de pailleasse. C'est aussi suivre les contestations de ces promesses, les tentatives de collaborations en amont ainsi que la mise en place d'instruments de gouvernements pour anticiper les contestations et les critiques qui deviennent le véritable fait à gouverner¹⁰⁹⁹. Dans notre recherche, ce monde-là a été observé au prisme de scientifiques et d'industriels peu concernés par les questions des interactions avec le social, en dehors des relations économiques. L'étude des profils des scientifiques du groupe-cœur montre que l'engagement dans les dispositifs de régulation en amont est limité et que le travail est surtout concentré autour de quelques figures très visibles mais peu centrales scientifiquement (Endy et Képès). Si la marginalisation de l'approche biobrick™ permet de pouvoir légitimer la constitution d'une discipline

¹⁰⁹⁶ Le TWB se présente d'ailleurs comme un « démonstrateur préindustriel ».

¹⁰⁹⁷ « D'un point de vue heuristique, je propose donc à ce stade d'appeler « démonstration » tout cheminement écrit ou audio-visuel, dont la vocation affichée est prioritairement d'ordre probatoire et/ou argumentatif, voire pédagogique, mais qui est susceptible de jouer bien d'autres rôles. » (Rosental 2009)

¹⁰⁹⁸ Nous avons eu à disposition les 42 premiers bulletins hebdomadaires du TWB qui recensent les informations du centre. Chaque semaine, plusieurs visites sont organisées pour des représentants de départements R&D de grands groupes (Michelin, Oréal, Sanofi, Total etc.), de l'administration ou encore des tutelles régionales ou nationales.

¹⁰⁹⁹ Cette biologie synthétique là est décrite et analysée par Sara Angeli-Aguiton (2014, 2018).

académique crédible (autonomie scientifique) aux Etats-Unis et d'articuler des traditions différentes en France (autonomie par la filière), elle permet également de mettre à distance les régulations de type consumériste civique le temps de l'émergence.

" *What I cannot do, I cannot understand* [Ce que je ne peux pas créer, je ne le comprends pas] ". Cette citation attribuée au physicien Feynman est constamment mentionnée par les scientifiques et autres commentateurs pour décrire ou légitimer l'ambition de la biologie synthétique. Notre distance vis-à-vis de la biologie synthétique telle qu'elle a été rendue visible et étudiée nous autorise à citer et détourner une autre phrase très connue du physicien américain : "*There's Plenty of Room at the Bottom* [littéralement, il y a beaucoup d'espace en bas] " en référence aux nouveaux domaines scientifiques encore à investir à l'échelle nanométrique¹¹⁰⁰. Il y a en effet beaucoup d'espace, de nombreuses échelles que l'on peut croiser pour rendre compte de ce qui se joue dans ce que l'on appelle les domaines émergents. Nous avons montré qu'il y avait deux temps dans la stabilisation de la biologie synthétique. Un temps de l'émergence centré sur la nouveauté, les promesses et les « *promoteurs* », visibles, espérés et craints. Il s'agit alors de déployer certains types de médiations, des alliances par des objets (biobrick™), des concepts (principes d'Endy, cycle " Design, Build, Test "), des organisations (Observatoire de la biologie de synthèse, BioBricks Foundation, iGEM), des groupes de scientifiques. Et puis un temps long de l'ombre moins visible où se renouvellent des approches déjà stabilisées (ingénierie métabolique), des produits et des marchés maintenus (« molécules roturières ») et étendus (molécule « plateforme »), des lieux de savoirs de l'ingénierie réinvestis (MIT et Toulouse) ou encore des partenariats avec des secteurs économiques déjà stabilisés (chimie) au-delà de l'industrie pharmaceutique. L'articulation de ces deux temps est permise par un processus d'exclusion qui est inhérent au travail de frontière et qui invite à changer notre regard sur les domaines émergents, à penser en-dehors de la boîte noire de l'émergence en prêtant une attention aux changements d'échelles temporelles ainsi qu'aux relations de pouvoir qui structurent *de facto* les innovations technoscientifiques (Joly 2015).

¹¹⁰⁰ La phrase est le titre d'un discours prononcé en 1959 par Richard Feynman devant l'*American Physical Society*. Un an plus tard, le discours paraît dans la revue *Engineering and Science* avec pour sous-titre "An Invitation to Enter a New Field of Physics"

Conclusion

“The broken bones of quivering pines

While empty waters rise!

May the light of our striving still shine

Blind! Blind! Blind!”

Blind blind blind - Thee Silver Mt Zion Memorial Orchestra & Tralala Band

Conclusion principale : Reformuler les biotechnologies

Ce travail de thèse s’achève et se condense de la sorte : la bio-ingénierie est un régime de reformulation de production de savoirs entre l’académie et l’industrie qui est centré sur la construction de bio-objets.

Notre intérêt pour la bio-ingénierie a été éveillé par la biologie synthétique, un domaine qualifié d’émergent apparu au milieu des années 2000, qui affirmait vouloir fonder la « vraie » bio-ingénierie. Ceci nous a amené à interroger les rapports entre ingénierie et biologie depuis les années 70-80 et à ouvrir la bio-ingénierie dans ce qu’elle nous apparaissait jusqu’alors, c’est à dire une boîte noire. A bien des égards, la tâche était vaste et nous avons réduit notre analyse au suivi de la constitution des connaissances scientifiques, aux pratiques des bio-ingénieurs et à la façon dont ils s’organisent et s’engagent auprès de l’industrie ou de l’académie, ainsi qu’à la manière dont les organisations étatiques ou industrielles s’impliquent dans la stabilisation de ces communautés et des lieux de savoirs de l’ingénierie.

La bio-ingénierie s’est montrée difficilement saisissable et a exigé la mise en place d’un dispositif d’enquête fondé sur une combinatoire de lieux, de trajectoires de produits et de communautés scientifiques en France et aux Etats-Unis, mais aussi entre les années 80 et les années 2010. Une des originalités de notre enquête a été de croiser des méthodes d’ethnographie multi-située dans trois centres de production de savoir, l’analyse d’archives et les approches scientométriques. Nous n’affirmons pas avoir caractérisé LA bio-ingénierie mais un processus différencié selon les pays, pouvant être

enrichi par d'autres travaux, qui éclaire la dynamique contemporaine de production de savoirs. Nous allons désormais conclure en résumant notre travail puis indiquer les apports, les principales limites et les manières dont celui-ci pourrait être prolongé.

La bio-ingénierie un régime de reformulation

Suivre la bio-ingénierie nous a entraîné à l'ombre des biotechnologies à ADN, dans les interstices d'un processus de molécularisation entré dans une nouvelle phase depuis les années 70-80, mais aussi entre les lignes des discours prometteurs des domaines émergents. « A l'ombre de » ne signifie pas que la bio-ingénierie est un régime qui s'établit de manière autonome comme en témoigne la marginalisation d'une bio-ingénierie de rupture (approche biobrick™). L'expression renvoie davantage aux régulations délaissées (professionnelles en particulier), aux applications peu révolutionnaires (« molécules roturières »), aux acteurs puissants et discrets (grands industriels), aux secteurs économiques peu enquêtés (chimie et agro-industrie au lieu de la pharmacie), aux programmes peu étudiés (ERC) pour rendre compte de ce que l'on appelle les biotechnologies et de la production de savoirs contemporaine. La bio-ingénierie peut alors être décrite comme un régime de *reformulation*¹¹⁰¹ de la production de savoirs.

L'idée de reformulation insiste d'abord sur la dynamique temporelle de la bio-ingénierie qui consiste à réinvestir ce qui est déjà là et à le présenter comme nouveau. Alors que l'ambition d'adopter des approches ingénieures du vivant parcourt l'ensemble du 20^{ème} siècle¹¹⁰² et que les biotechnologies ont une histoire longue¹¹⁰³, la biologie synthétique reformule dans les termes de l'ingénierie électronique un nouveau projet de maîtrise du vivant. Ce faisant, elle actualise une bio-ingénierie inspirée de l'ingénierie chimique qui s'appuie sur la biologie synthétique et s'approprie certaines de ses pratiques et de ses discours. Dans une lecture littérale de la reformulation-exprimer à nouveau- la production de nouveaux discours, de nouvelles promesses est centrale. Plus largement,

¹¹⁰¹ L'usage de reformulation est Inspiré des travaux de Jean-Paul Gaudillière et de Laurent Pordié qui construisent la notion de régime de reformulation pour rendre compte des interactions et transformations de l'industrie pharmaceutique et de la médecine traditionnelle à partir du cas de l'industrialisation de la médecine Ayurvédique (Gaudillière et Pordié 2008).

¹¹⁰² Campos, 2009

¹¹⁰³ Bud, 1993

l'idée de reformulation concerne le renouvellement de manières de connaître et de faire déjà stabilisées, ce qui justifie notre usage du terme de *régime*.

La notion de reformulation renvoie également la bio-ingénierie à un registre plus spécialisé qui est celui de la chimie- et particulièrement à la chimie industrielle où elle désigne l'opération de production d'un produit homogène par mélanges de substances. La bio-ingénierie met alors l'accent sur un angle mort dans l'étude du régime de production contemporain, celui d'une vision chimique du vivant qui a été éclipsée par les biotechnologies à ADN et qui, cependant, s'articule avec les nouveaux savoirs de la biologie. La reformulation insiste également sur la matérialité des savoirs produits dans la bio-ingénierie et aux différents bio-objets qui constituent le cœur de l'activité scientifique que nous avons observée. Pour finir, la reformulation invite à considérer le renouvellement des articulations entre académie et industrie inspiré du génie chimique. La bio-ingénierie montre ainsi comment les modalités d'articulations entre académie et industrie concernent, certes l'innovation, mais une innovation confinée entre professionnels, concernant des produits et des infrastructures existantes.

Un vivant ingénieurisé de façon différenciée et centré sur la construction de bio-objets

Cette recherche sur la bio-ingénierie est une contribution au travail initié par (Vermeulen, Tamminen, et Webster 2016) sur les processus de bio-objectivation¹¹⁰⁴ au 21^{ème} siècle. La crédibilité des rapports entre biologie et ingénierie, est indissociable de la construction d'objets à partir d'entités biologiques selon des principes ingénieurs. Ceci est fondé sur une vision techno-mimétique du vivant où celui-ci est compris et mis en valeur depuis ses performances techniques¹¹⁰⁵. Si le projet de modifier, rationaliser ou contrôler le vivant est loin d'être l'apanage des cas rencontrés, nous avons adopté une démarche plus spécifique qui permet d'identifier les processus de reformulation conjoints de la biologie et de *certaines* disciplines ingénieures déjà constituées et

¹¹⁰⁴ Rappelons ici que (Vermeulen, Tamminen, et Webster 2016) définissent les bio-objets de la sorte: "*We want to suggest that the term 'bio-object' is a useful conceptual device or heuristic to refer to socio-technical phenomena where we see a new mixture of relations to life or to which 'life' is attributed. As a consequence of these novel relations, the boundaries between human and animal, organic and nonorganic, living and the suspension of living (and the meaning of death itself), are questioned and destabilised, though sometimes can be re-established or re-confirmed.*" ((Vermeulen, Tamminen, et Webster 2016: 2)

¹¹⁰⁵ Cette tension philosophique chère au philosophe Canguilhem est aujourd'hui questionnée. Pour une approche philosophique de ces questions, nous renvoyons aux travaux de jeunes chercheurs comme Guillaume Pelletier "La technique et le vivant en biologie de synthèse : Réflexion sur l'actualité de Georges Canguilhem", mémoire de maîtrise,

stabilisées. Cette reformulation se joue dans des pratiques de recherche, des concepts, des départements de recherche, des lieux ou des programmes scientifiques. Ainsi, l'enquête que nous avons ouverte n'a pas postulé l'existence d'une ingénierie unifiée et épistémologiquement stable, tout comme elle ne s'est pas restreinte à des pratiques locales d'ingénierie. De plus, nous nous sommes attachés à montrer comment ces processus d'investissement de l'ingénierie sont conditionnés par une articulation avec la biologie, en l'occurrence la biologie moléculaire. Il s'agit alors d'étendre des pratiques et concepts d'ingénierie à une échelle moléculaire sur des objets épistémiques déjà existants et légitimes dans la biologie.

Le premier processus identifié renvoie à la constitution de l'ingénierie métabolique qui est le fruit de l'investissement des ingénieurs chimistes -académiques ou industriels- dans la biologie à partir du début des années 1990. La construction et l'optimisation de voies métaboliques (bio-objet spécifique) sont au cœur des pratiques des ingénieurs du métabolisme qui traduisent les procédés industriels de l'industrie chimique dans le métabolisme de certains micro-organismes. L'ingénierie est portée par l'analyse et la modélisation des flux métaboliques, à travers la combinaison de pratiques et instruments de chimie analytique et de pratiques de biologie moléculaire. Les cas de l'hydrocortisone et de la méthionine témoignent du rôle central des régulations industrielles et étatiques dans la construction et la stabilisation des voies métaboliques (brevet, usine, régulation). Nous avons alors montré comment l'enzyme a conditionné les articulations épistémiques (entre ingénierie chimique et biologie moléculaire), les ambitions de production des programmes politiques soutenant le domaine (renouveler les procédés de production, produire des biofuels, créer des molécules plateformes), les rapports entre industrie et académie (partenariat long terme à projet). Familièrement qualifiée de « tuyauterie », l'ingénierie métabolique est associée à une représentation d'un vivant « usine » et contribue à naturaliser les infrastructures de l'industrie chimique.

Le second processus est celui qui stabilise la biologie synthétique sur le modèle de l'ingénierie électronique à partir de la fin des années 2000. Le processus de bio-objectivation est alors centré sur la construction de circuits génétiques composés de modules d'ADN, synthétiques principalement, assemblés de façon à « fonctionner » à la manière d'un circuit électronique. L'articulation avec la biologie moléculaire s'effectue alors à travers la matérialisation de la notion de circuit de régulation empruntée aux travaux de Jacob et Monod. Les pratiques s'organisent autour de la construction de

portes logiques conçues selon une logique booléenne et dépendent du développement d'une industrie de gènes synthétiques (synthèse et pas seulement modification de l'ADN). La notion de circuit conditionne également la création d'infrastructures sur le modèle du développement de l'électronique de la part de la DARPA. Qualifiée de « circuiterie », la biologie synthétique est associée à une représentation d'un vivant « électronique » et au développement de nouvelles infrastructures.

Il faut également ajouter « l'échec » d'un troisième processus de bio-objectivation, l'approche biobrick, qui montre en quoi une articulation avec des savoirs de la biologie légitime est nécessaire. La biobrick incarne la volonté de développer des bio-objets qui sont des outils, des instruments génétiques totalement dissociés de la biologie. Le programme scientifique de Drew Endy a l'ambition d'établir les conditions de réalisations de ces outils (synthèse de gènes) mais aussi les lois qui pourraient les régir. L'ambition disciplinaire est cependant relativement absente et Endy s'efforce plutôt de diffuser les biobrick™ au plus grand nombre à travers la création d'organisations (BioBricks Fondation, concours iGEM, BioFAB). Si l'utilisation des biobrick™ est au final sans effet, la promesse d'une ingénierie générique de la biologie a cependant permis de créer des espaces d'articulation entre la biologie synthétique et l'ingénierie métabolique. Elle a aussi permis de catalyser les critiques et l'attention des analystes. En définitive, les spécificités des deux premiers processus et les articulations non moins spécifiques qu'ils génèrent, tendent à être invisibilisées par une conception très générique de la bio-ingénierie qui essentialise à la fois le « bios » autour de l'ADN (et donc de la biologie moléculaire) mais également l'ingénierie comme épistémologiquement distincte de la science (Schwyter, 2013, Vincenti, 1994).

La bio-ingénierie pour reformuler les échanges entre académie et industrie de manière confinée

La thèse montre également que la bio-ingénierie reformule les échanges entre industrie et académie institués autour de l'ingénierie. Notre enquête sur la bio-ingénierie explore comment les agencements de la science industrielle (« l'usine à chercheurs ») sont déplacés par ce que l'on appelle la « nouvelle économie de la connaissance » (« figure du chercheur-entrepreneur »). Différenciée suivant les contextes nationaux, la dynamique de reformulation des échanges entre l'industrie chimique et l'académie a été renseignée à partir de la constitution de l'ingénierie métabolique et de ses interactions avec la biologie synthétique au début des années 2010.

Tout d'abord, les échanges entre industrie et académie relatifs à la bio-ingénierie *héritent* des agencements du génie chimique où les échanges sont régulés autour de régulations professionnelles et étatiques. Aux Etats-Unis, les études sur le génie chimique montrent que l'ingénierie articule les échanges entre académie et industrie depuis des centres universitaires « perméables » (MIT) sur lesquels les acteurs industriels s'appuient pour structurer des collectifs de scientifiques s'organisant en disciplines. Le développement de l'ingénierie métabolique confirme cette dynamique puisque l'analyse scientométrique de la partie 2 montre comment un groupe restreint de scientifiques, essentiellement états-uniens, parvient à se faire reconnaître institutionnellement- en particulier au MIT- et à s'organiser en discipline avec la participation d'acteurs industriels majeurs de l'industrie de la chimie (DuPont) autour de la création d'un cursus spécifique. En France, les études sur le génie chimique ont montré que les échanges entre académie et industrie autour de l'ingénierie se stabilisent autour du modèle de la filière (production de produits, hors des organismes de recherche, sans développement de programmes universitaires mais avec un soutien qui passe par le financement de projets industriels et d'infrastructures auprès d'écoles d'ingénieurs appliquées). La stabilisation de l'ingénierie métabolique résulte de processus de circulations de scientifiques et de projets industriels sans pour autant que les organismes de recherches nationaux ne développent de programmes académiques spécifiques.

Ensuite, la reformulation des relations entre industrie et académie est *partielle*. Le caractère partiel concerne principalement la montée de la régulation marchande bien que cette dernière soit encore subordonnée aux régulations étatiques et professionnelles. Contre une interprétation trop rigide de la reconduction mécanique d'un « modèle ingénieur » inspiré du génie chimique, la thèse renseigne comment la reformulation de l'arrangement entre industrie et académie par l'ingénierie trouve ses racines dans un projet politique issu des années 80 visant à mobiliser les sciences pour la relance économique. L'originalité de notre travail tient au fait que la logique d'innovation identifiée est orientée vers les *procès* de production et la construction de nouveaux marchés pour l'industrie nationale ; ce qui la différencie d'une logique que l'on peut rapidement caractériser de néo-libérale (financiarisation, globalisation, encadrement des marchés). Cette reformulation se fonde sur les institutions mises en place autour du tournant biotechnologique (extension des droits de propriété intellectuelle, incitation à

l'essor du chercheur-entrepreneur) sans s'y fonder. Elle s'appuie également sur le domaine émergent qu'est la biologie synthétique pour créer de nouveaux centres et s'approprier des manières de faire science et de former les étudiants à moindre frais (iGEM). Aux Etats-Unis, la reformulation est prise en charge par la NSF qui déploie ainsi un programme fédéral (ERC) pour l'innovation de procès industriel par la biologie moléculaire. C'est à partir de ce programme que se constitue l'ingénierie métabolique qui est ensuite soutenue par d'autres agences comme le *Department of Energy* (DOE). En France, le soutien de la puissance publique à l'échelle nationale est quasiment inexistant durant les années 90 avant de connaître un essor à partir des années 2000 via des canaux institutionnels qui ne sont pas ceux des sciences académiques (programme d'investissement d'avenir, Oséo, BPI). En résumé, la production de savoir ne peut être dissociée de la production de produits (méthionine, hydrocortisone), du maintien des marchés existants qui associent également des installations de production lourdes dans lesquelles des centaines voire des milliers d'individus travaillent. Ces produits ont aussi des usages qu'il s'agit de perpétuer et d'étendre sans pour autant que l'innovation soit source de nouvelles critiques.

Ceci nous amène également à conclure que la reformulation des échanges entre industrie et académie est *confinée*. Les réseaux sociotechniques sur lesquels nous avons enquêté sont structurés autour de territoires innovants (MIT, INSA de Toulouse) sur lesquels la puissance publique investit sous la forme de centre (programme ERC, TWB, *foundries*). Ces centres sont au cœur de la crédibilité scientifique des chercheurs les plus centraux. Aux Etats-Unis, ils permettent de stabiliser des programmes scientifiques et des communautés académiques alors qu'en France, ils articulent les membres d'une nouvelle filière de production de savoir associant Génopole et l'IAR. Enfin, la structuration de ces réseaux est étanche aux régulations consuméristes civiques. Ceci tient en partie au type de produit concerné par le renouveau de procès par ingénierie métabolique (molécule « roturières » aux marchés stabilisés). Les produits concernés ne sont pas liés directement aux consommateurs et ils sont associés à des modes de production centralisés (quelques usines dans le monde). Il faut également mentionner la primauté des régulations professionnelles qui sont une source d'autorité et de légitimité pour dresser les frontières et exclure les discours ou acteurs indésirables (Drew Endy et avec lui les critiques de la biologie synthétique). Pour finir, le terme de *confiné* renvoie également au caractère difficilement visible de ces reformulations qui s'opèrent dans

l'ombre du programme génome humain ou bien en marge des promesses de la biologie synthétique. En tant qu'il propose de dé-confiner la bio-ingénierie, le cas de l'approche biobrick™ permet de voir comment le discours inclusif d'une production de savoirs associant des acteurs « multiples » n'est pas ouvertement contesté. Il est cependant sans effet dans les espaces déterminants de la bio-ingénierie. Il est ainsi bon de rappeler que si les réseaux sociotechniques sont caractérisés par leur hétérogénéité, leur connectivité, les sources de rupture qu'ils entraînent, ce sont aussi des rhizomes qui travaillent en souterrain.

Le régime de reformulation que nous avons analysé ne contredit pas les changements radicaux qui ont transformé la production des savoirs contemporains depuis plusieurs décennies mais il remet profondément en question l'idée selon laquelle ces transformations se seraient appliquées partout de manière homogène. Nous avons montré une transition « douce » où des acteurs puissants ont été abondamment accompagnés par les politiques publiques dans leur stratégie économique ainsi que dans le maintien et l'expansion de leur intérêt.

La mise en évidence de la biochimie : pour une réouverture des ontologies du vivant dans l'analyse des biotechnologies

Pour finir, cette thèse rappelle finalement la pluralité des ontologies du vivant au sein des discours scientifiques. Les travaux sur les biotechnologies ont largement insisté sur une interprétation « moléculaire » des caractéristiques du régime contemporain de connaissances depuis le tournant biotechnologies des années 80. Notre travail s'est ouvert sur la réduction analytique qui consacre une ontologie informationnelle et ADN - centrée du vivant depuis le tournant biotechnologique. Notre enquête sur la bio-ingénierie montre une existence chimique du vivant.

Le vivant informationnel a son acteur phare, le gène. Il est celui qui ordonne, hiérarchise, permet les formes, les anciennes comme les nouvelles, ingénieur en chef des flux informationnels (Lenoir, 1999 ; Bonneuil, 2013 ; Fox Keller, 2000). Cette thèse a voulu montrer que cet ingénieur n'était pas seul ; ou plutôt montrer qu'il pouvait exister d'autres types d'ingénieurs. Si flux informationnels il y a, ceux-ci ne circulent pas dans l'éther, sans matière ni vitesse. L'enzyme est un acteur complémentaire du gène. Il est celui qui régule les vitesses, produit, sculpte un vivant moléculaire mais chimique. Cette complémentarité largement soulignée par les travaux des historiens nous a amené à

identifier une molécularisation que nous avons qualifiée de *dérivée*. Ni alternative, ni parallèle, la molécularisation s'opère dans l'ombre de l'ADN tout en intégrant les savoirs, les pratiques et l'instrumentation de la génomique comme l'a bien montré le cas de la biologie synthétique.

Au moment où la biologie entre progressivement dans la *Big Science* et où nous nous efforçons de caractériser les transformations d'une production de savoir associée à une instrumentation haut-débit et à l'explosion de la bio-informatique, ce travail invite à ouvrir des enquêtes complémentaires pour analyser ce « changement d'échelle » dans la biologie contemporaine. Nous aimerions poursuivre nos recherches en adaptant l'appel de l'anthropologue Anna Tsing à adopter une approche *nonscalable* de la « mise à l'échelle » (*scalability*¹¹⁰⁶). Ceci nous amènerait alors à privilégier une approche non hégémonique du vivant depuis des savoirs autres que ceux de la biologie moléculaire comme la fermentation, la microbiologie ou l'enzymologie. Dans ces domaines, les propriétés centrales du vivant sont liées aux transformations biochimiques de la matière, en particulier la capacité à transformer les chaînes carbonées. Le vivant n'est alors plus uniquement mobilisé pour rendre compte de la nouveauté du monde et dissoudre les limites des structures existantes (notamment économiques, (Cooper, 2011) mais aussi pour maintenir des marchés, des secteurs, des savoirs et territoires existants.

C'est ce que nous avons essayé en partie de montrer dans ce travail. Aux côtés des dimensions épistémiques, la bio-ingénierie prise depuis son versant d'ingénierie métabolique est également une logique d'innovation et d'action politique consistant à *catalyser* l'innovation de façon spécifique depuis des centres ou territoires innovants¹¹⁰⁷. Ces centres sont des nœuds où l'on expérimente les conversions de flux de matières (matières agricoles en produit chimique). Il s'agit également de naturaliser les procédés de la chimie industrielle et de participer à la reconduction et à la transformation de certains modes de production du social par l'industrie. Ceci inviterait à déplacer la focale analytique du laboratoire vers l'industrie pour analyser comment s'articulent les savoirs sur le développement de nouveaux processus de conversions de chaînes carbonées par les microorganismes et l'essor des nouvelles filières de production de la bio-économie.

¹¹⁰⁶ Tsing définit alors la scalability comme "the ability of a project to change scales smoothly without any change in project frames" (Tsing: 2015: p38),

¹¹⁰⁷ Il y aurait ici toute une littérature sur les clusters d'innovation qu'il nous reste à explorer et qu'il faudrait discuter.

Devenue l'un des discours dominants de certaines organisations transnationales (OCDE, 2009), la bio-économie vise non seulement à légitimer et maintenir des modes de productions industriels existants et critiqués mais également à en étendre et à en diversifier les usages en-dehors de quelques molécules (énergétiques notamment). Autrement dit, et pour discuter de l'avènement d'un bio-capitalisme, il faudrait peut-être se demander en quoi les biotechnologies transforment et/ou prolongent des façons d'articuler des secteurs aussi vastes que l'agriculture et l'industrie chimique pour répondre à la « crise métabolique » contemporaine (Hamlin 1985, Mårald 2002, Fressoz, 2016).

Conclusion secondaire : Apports et limites de la thèse

Notre travail est une contribution à la compréhension de la dynamique des régimes de savoirs contemporains. Pour cela et comme nous l'avons indiqué en introduction, nous avons privilégié ce qui nous est apparu comme un angle mort, à savoir l'analyse des communautés de scientifiques professionnels entre l'académie et l'industrie. A partir de la bio-ingénierie, nous avons voulu construire une approche « méso » permettant de décrire précisément comment se transformaient les manières de savoir, faire ou réguler pour reprendre les termes de l'historien Pickstone (2000). La manière dont ce travail tisse les temporalités pourra nous être reprochée mais nous espérons avoir montré que le fait de saisir la bio-ingénierie de façon discontinue nous a éloigné du front de l'émergence de la biologie synthétique autant qu'elle nous a montré le caractère mouvant de la bio-ingénierie. Autour de la biologie synthétique, la bio-ingénierie a été mobilisée pour formuler de nouvelles promesses, créer de nouveaux services et ouvrir de nouveaux marchés, expérimenter de nouvelles formes de savoir et de figures scientifiques. Mais nous avons également montré que la bio-ingénierie s'inscrivait dans une dynamique de long terme, autour de pratiques et de cultures locales stabilisées, des marchés régulés et contrôlés par des acteurs établis, des programmes fédéraux cadrant les horizons et les agendas de recherche. Dans cette tension si commune, il ne s'agit pas seulement d'historiciser la bio-ingénierie mais d'identifier les moments où les temporalités s'enchâssent, se confrontent ou s'articulent-bref de saisir les vitesses de la bio-ingénierie. Nous avons proposé de voir dans les espaces scientifiques émergents des manières de saisir ces articulations en proposant une combinatoire de méthodes

(ethnographie multi-située, scientométrie, trajectoire de produits) et d'approches conceptuelles (analyser l'émergence de domaine scientifique comme une controverse, saisir des dynamiques locales par la ritournelle). Avant de définitivement clôturer ce travail, indiquons deux apports ou limites de notre travail.

Des pratiques qui s'en(amps)înent

Nous avons cherché à comprendre quelles sont les conséquences sociologiques et pratiques pour les collectifs de scientifiques de l'entrée d'un régime technoscientifique, en quoi les objets permettent de recomposer les frontières (entre science et industrie mais aussi entre disciplines et pratiques scientifiques existantes) ou encore comment ce régime technoscientifique s'organise et se différencie.

Depuis cet objectif, la première contribution de ce travail de thèse est ainsi d'avoir renseigné comment les objets contribuent à l'établissement de la crédibilité scientifique, à des manières spécifiques de constituer des collectifs scientifiques et de *prendre* part à la production de savoirs. Si la centralité des objets est une problématique davantage abordée en philosophie des sciences et des techniques pour caractériser l'émergence d'un régime technoscientifique, notre travail a cherché à montrer quelles pouvaient en être les richesses dans une enquête sociohistorique autour de la bio-ingénierie et de ses objets. Nous avons ainsi proposé d'actualiser le cycle de crédibilité décrit par Latour et Woolgar (1979) dans lequel nous avons remplacé l'article scientifique par la preuve de concept (PoC).

Notre seconde contribution est d'avoir insisté sur la temporalité de l'émergence des domaines technoscientifiques en proposant une approche qui consiste à suivre les domaines émergents comme des déclinaisons de termes ou d'ambitions peu définis comme l'est la bio-ingénierie (génie chimique, le génie métabolique et la biologie synthétique). Nous avons alors proposé des outils analytiques pour saisir ces déclinaisons (croisement d'analyse de réseaux de co-citations ou bien généalogie des motifs liée à ces termes ou programmes dans des lieux de production de savoirs (ritournelle).

Et CRISPR ?

Il n'aura pas échappé au lecteur familier des sciences du vivant que cette thèse ne mentionne qu'à la marge ce qui se présente comme une nouvelle révolution dans les

sciences du vivant à savoir le système CRISPR/Cas9. Derrière cet acronyme opaque¹¹⁰⁸ se cache une nouvelle technologie de modification de l'ADN qui présente l'avantage d'être particulièrement (plus) précise et rapide que les anciennes techniques de modification. L'essor de CRISPR est un véritable phénomène et une rapide recherche sur la base de données *Thomson Reuters Web of Science* autour de la requête « CRISPR » rassemble près de 10 000 publications scientifiques (soit à peu près la somme des deux corpus étudiés dans cette thèse). La transversalité de CRISPR est saisissante puisqu'en plus de concerner une grande partie de la biologie expérimentale, la nouvelle technologie fait la Une des grands médias autant qu'elle réanime des conflits en latence (OGM, modifications d'embryons humains) et les transformations réglementaires. Nos observations se sont déroulées avant ou pendant l'appropriation de CRISPR, ce qui a rendu difficile une possible intégration à l'analyse et explique pourquoi la technologie n'a été mentionnée qu'à la marge. A la différence d'une ambition de systématisation technique de la biologie autour de principes ou concepts ingénieurs et d'artefacts comme la biobrick™, la technologie CRISPR/Cas9 n'est pas une construction mais un procédé biologique technicisé. La mise au point des technologies CRISPR se fait de manière diffuse et transverse dans un régime qui s'apparente au régime de recherche technologique décrit par Terry Shinn et Anne Marcovitch (2011 ; 2012) à ceci près, que les instruments qui sont l'objet du travail des scientifiques sont des hybrides entre nature et artifice. Malgré cela, nous revendiquons le fait que notre travail offre des angles analytiques féconds pour arriver à penser ce qui s'annonce déjà comme une « révolution ».

Une étude sur CRISPR doit être vigilante quant à la temporalité de l'analyse pour interroger le caractère de rupture avancé dans les promesses « d'édition ». Qualitativement, la technologie CRISPR n'offre pas de rupture radicale dans le sens où une modification de l'ADN « précise » était déjà possible grâce à un ensemble de technologies développées depuis le début des années 2000 que l'on nomme NBT (*New Breeding Technics*)¹¹⁰⁹. Les scientifiques observés utilisaient d'autres technologies d'édition (doigt de zinc, méganculéases) sans que cela ne soit au cœur de leurs pratiques. Ce qui se présente comme une révolution doit être soumis à un regard critique

¹¹⁰⁸ CRISPR est l'abréviation de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

¹¹⁰⁹ Mentionnons ici le cas des méganucléases ou des doigts de zinc.

où l'enquêteur doit être prudent quant aux processus de reformulation des pratiques existantes ainsi qu'à l'origine et la structuration des savoirs.

De plus, la technologie CRISPR est issue de domaines de recherches marginaux et peu reconnus comme la microbiologie, en particulier la microbiologie industrielle¹¹¹⁰. L'homogénéité d'une molécularisation fondée sur les savoirs fondamentaux de la biologie moléculaire est ici sérieusement remis en question puisque les résolutions pratiques des promesses de rationalisation du vivant sont issues de l'étude de phénomènes biologiques « classiques » en partenariat avec l'industrie, ce que nous espérons avoir montré dans la stabilisation de l'ingénierie métabolique et de la biologie synthétique.

Enfin, il nous semble qu'il serait pertinent de prendre au sens littéral le terme de révolution c'est à dire l'idée d'un retour sur soi, d'un retour à une régulation des biotechnologies au moment du tournant biotechnologique des années 80 (Jasanoff, Hurlbut, Saha ; 2015). Depuis le milieu des années 2010, plusieurs pays industrialisés saisissent l'opportunité de CRISPR pour renégocier les règles de réglementation des biotechnologies (USA, Australie, France). L'un des enjeux est alors de reformuler les catégories réglementaires, en particulier celles relatives aux OGM comme en témoignent les discussions actuelles pour l'Union Européenne. Plus largement, cette ré-ouverture définitionnelle des OGM est aussi une ré-ouverture du conflit OGM marqué par une offensive industrielle et institutionnelle visant à reformuler ce qui était présenté comme « le problème OGM ».

¹¹¹⁰ https://www.lemonde.fr/festival/article/2016/07/26/des-ciseaux-dans-le-yaourt_4974570_4415198.html

Bibliographie

Sciences, Techniques, Sociétés

- Callon, Michel, Pierre Lascoumes, et Yannick Barthe. 2001. *Agir dans un monde incertain - Essai sur la démocratie technique*. Paris: Seuil.
- Callon, Michel, et Bruno Latour. 1991. *La Science telle qu'elle se fait*. La Découverte
- Cetina, Karin Knorr. 1999. *Epistemic Cultures: How the Sciences Make Knowledge*. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Collins, Harry M., et Trevor Pinch. 2001. *Tout ce que vous devriez savoir sur la science*. Paris: Seuil.
- Daston, Lorraine, et Peter Galison. 2007. *Objectivity*. Zone Books.
- Desrosières, Alain. 2013. *Gouverner par les nombres: L'argument statistique II*. Presses des Mines
- Epstein, Steven. 1996. *Impure Science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge*. University of California Press.
- Felt, Ulrike, et Maximilian Fochler. 2012. « Re-Ordering Epistemic Living Spaces: On the Tacit Governance Effects of the Public Communication of Science ». In *The Sciences' Media Connection –Public Communication and Its Repercussions*, 133- 54. *Sociology of the Sciences Yearbook*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2085-5_7.
- Frickel, Scott, et Kelly Moore. 2006. *The New Political Sociology of Science: Institutions, Networks, And Power*. Madison: University of Wisconsin Press.
- Fujimura, Joan H. 1987. « Constructing 'Do-Able' Problems in Cancer Research: Articulating Alignment ». *Social Studies of Science* 17 (2): 257- 93. <https://doi.org/10.1177/030631287017002003>.
- Gieryn, Thomas F. 1983. « Boundary-Work and the Demarcation of Science from Non-Science: Strains and Interests in Professional Ideologies of Scientists ». *American Sociological Review* 48 (6): 781- 95. <https://doi.org/10.2307/2095325>.
- Guston, David. 2000. « Retiring the Social Contract for Science ». *Issues in Science and Technology* 16 (4): 32- 36.
- Jasanoff, Sheila. 2004. *States of Knowledge: The Co-Production of Science and the*

- Social Order*. Routledge.
- Knorr, Karin D. 1981. *The Manufacture of Knowledge: An Essay on the Constructivist and Contextual Nature of Science*. Oxford ; New York: Pergamon Pr.
- Latour, Bruno, 1983 "Give me a laboratory and I will raise the world". *Science observed*, 141- 170
- Latour, Bruno, et Steve Woolgar. 1979. *Laboratory Life: The Social Construction of Scientific Facts*. Princeton University Press.
- Lynch, Michael. 1985. *Art and Artifact in Laboratory Science: A Study of Shop Work and Shop Talk in a Research Laboratory*. 1st edition. London ; Boston: Routledge Kegan & Paul.
- Pestre, Dominique. 2003. *Science, argent et politique: Un essai d'interprétation*. Editions Quae.
- Pickstone, John V. 2001. *Ways of Knowing: A New History of Science, Technology, and Medicine*. University of Chicago Press.
- Rabeharisoa, Vololona, et Michel Callon. 1999. *Le pouvoir des malades: l'Association française contre les myopathies et la recherche*. Presses des MINES.
- Rip, Arie. 1994. « The Republic of Science in the 1990s ». *Higher Education* 28 (1): 3- 23. <https://doi.org/10.1007/BF01383569>.
- Rosental, Claude. 2009. « Anthropologie de la démonstration ». *Revue d'anthropologie des connaissances* 3, n° 2 (2): 233- 52. <https://doi.org/10.3917/rac.007.0233>.
- Shapin, Steven. 2009. *The Scientific Life: A Moral History of a Late Modern Vocation*. University of Chicago Press.
- Shapin, Steven, et Simon Schaffer. 2011. *Leviathan and the Air-Pump: Hobbes, Boyle, and the Experimental Life*. Reprint edition. Princeton, N.J: Princeton University Press.
- Star, Susan Leigh, et James R. Griesemer. 1989. « Institutional Ecology, 'Translations' and Boundary Objects: Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39 Institutional Ecology, 'Translations' and Boundary Objects: Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39 ». *Social Studies of Science* 19 (3): 387- 420. <https://doi.org/10.1177/030631289019003001>.
- Tsing, Anna Lowenhaupt. 2015. *The Mushroom at the End of the World – On the Possibility of Life in Capitalist Ruins*. Princeton: Princeton University Press.

Sociologie générale, sociologie des sciences

- Abbott, Andrew. 2016. *Processual Sociology*. Chicago ; London: University of Chicago Press.
- Besançon, Julien. 2010. « L'institutionnalisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments comme organisation-frontière. Bureaucratisation de l'expertise et régulation des risques alimentaires. » Phdthesis, Institut d'études politiques de paris - Sciences Po. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00553787/document>.
- Boltanski, Luc, et Laurent Thévenot. 1991. *De la justification : les économies de la grandeur*. Paris: Gallimard.
- Bourdieu, Pierre. 1975. « The Specificity of the Scientific Field and the Social Conditions of the Progress of Reason ». *Information (International Social Science Council)* 14 (6): 19- 47. <https://doi.org/10.1177/053901847501400602>.
- Demeulenaere, Elise, et Christophe Bonneuil. 2011. « Des Semences en partage. Construction sociale et identitaire d'un collectif paysan autour de pratiques semencières alternatives ». *Techniques & Culture. Revue semestrielle d'anthropologie des techniques*, n° 57 (décembre): 202- 21. <https://doi.org/10.4000/tc.5902>.
- Darmon, Muriel. 2008. « La notion de carrière : un instrument interactionniste d'objectivation, The Notion of Career: an Interactionist Objectification Technique ». *Politix*, n° 82 (décembre): 149- 67. <https://doi.org/10.3917/pox.082.0149>.
- Fabiani, Jean-Louis. 2003. « Pour en finir avec la réalité unilinéaire, Getting rid of unilinear reality: Andrew Abbott's methodological itinerary ». *Annales. Histoire, Sciences Sociales* 58e année (3): 549- 65.
- Flichy, Patrice. 2001. « La place de l'imaginaire dans l'action technique ». *Réseaux* no 109 (5): 52- 73. <https://doi.org/10.3917/res.109.0052>.
- Fligstein, Neil, et Doug McAdam. 2015. *A Theory of Fields*. Oxford University Press.
- Lallement, Michel. 2015. *L'Âge du Faire. Hacking, travail, anarchie: Hacking, travail, anarchie*. Le Seuil.
- Lemieux, Cyril. 2007. « À quoi sert l'analyse des controverses ?, Abstract ». *Mil neuf cent. Revue d'histoire intellectuelle*, n° 25 (décembre): 191- 212.
- Marcovich, Anne, et Terry Shinn. 2012. « Regimes of science production and diffusion: towards a transverse organization of knowledge ». *Scientiae Studia* 10 (SPE): 33- 64. <https://doi.org/10.1590/S1678-31662012000500003>.
- Merton, Robert K. 1942. « A Note on Science and Democracy ». *Journal of Legal and*

Political Sociology 1: 115.

Biotechnologies

- Birch, Kean, et David Tyfield. 2013. « Theorizing the Bioeconomy: Biovalue, Biocapital, Bioeconomics or What » *Science, Technology, & Human Values* 38 (3): 299- 327. <https://doi.org/10.1177/0162243912442398>.
- Bonneuil, Christophe, Pierre-Benoit Joly, et Claire Marris. 2008. « Disentrenching Experiment: The Construction of GM—Crop Field Trials As a Social Problem ». *Science, Technology, & Human Values* 33 (2): 201- 29. <https://doi.org/10.1177/0162243907311263>.
- Branciard, Anne. 1998. « L’articulation science/innovation en France : dix ans d’action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies ». <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00098640/document>.
- Calvert, Jane, et Pierre-Benoît Joly. 2011. « How Did the Gene Become a Chemical Compound? The Ontology of the Gene and the Patenting of DNA ». *Social Science Information* 50 (2): 157- 77. <https://doi.org/10.1177/0539018411399512>.
- Cooper, Melinda E. 2011. *Life as Surplus: Biotechnology and Capitalism in the Neoliberal Era*. University of Washington Press.
- Gaudillière, Jean-Paul, et Pierre-Benoît Joly. 2006. « Appropriation et régulation des innovations biotechnologiques pour une comparaison transatlantique » *Sociologie du Travail*, 48 (3): 330- 49. <https://doi.org/10.1016/j.soctra.2006.05.003>.
- Gaudillière, Jean-Paul, et Hans-Jörg Rheinberger. 2004. *From Molecular Genetics to Genomics: The Mapping Cultures of Twentieth-Century Genetics*. Routledge.
- Gottweis, Herbert. 1998. *Governing Molecules: The Discursive Politics of Genetic Engineering in Europe and the United States*. MIT Press.
- Heller, Chaia. 2002. « From Scientific Risk To Paysan Savoir-Faire: Peasant Expertise in the French and Global Debate over GM Crops ». *Science as Culture* 11 (1): 5- 37. <https://doi.org/10.1080/09505430120115707>.
- Hughes, Sally Smith. 2011. *Genentech: The Beginnings of Biotech*. University of Chicago Press.
- Joly, Pierre-Benoît. 2001. « Les OGM entre la science et le public? Quatre modèles pour la gouvernance de l’innovation et des risques ». *Économie rurale* 266 (1): 11- 29. <https://doi.org/10.3406/ecoru.2001.5273>.
- Joly, Pierre-Benoit, et Jean-Paul Gaudillière. 2015. « Crise des brevets de gènes et nouveaux objets d’appropriation. Vers une ontologie biologique de la propriété

- intellectuelle ? » In *Le pouvoir de la biodiversité: Néolibéralisation de la nature dans les pays émergents*. Editions Quae; co-éditeur IRD.
- Lenoir, Timothy. 1999. « Shaping Biomedicine as an Information Science ». In *Proceedings of the 1998 Conference on the History and Heritage of Science Information Systems*, 27- 45. Medford, N.J: Information Today Inc.
- Levidow, Les. 2015. « Les bioraffineries éco-efficientes. Un techno-fix pour surmonter la limitation des ressources ? ». *Économie rurale*, n° 349- 350: 31- 55.
- Levidow, Les, Joseph Murphy, et Susan Carr. 2007. « Recasting “Substantial Equivalence”: Transatlantic Governance of GM Food ». *Science, Technology, & Human Values* 32 (1): 26- 64. <https://doi.org/10.1177/0162243906293885>.
- Pálsson, Gisli, et Paul Rabinow. 1999. « Iceland: The Case of a National Human Genome Project ». *Anthropology Today* 15 (5): 14- 18. <https://doi.org/10.2307/2678370>.
- Peerbaye, Ashveen. 2004. « La Construction de l'espace génomique en France : la place des dispositifs instrumentaux ». Phdthesis, École normale supérieure de Cachan - ENS Cachan. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00133687/document>.
- Rabinow, Paul, et Nikolas Rose. 2006. « Biopower Today ». *BioSocieties* 1 (2): 195- 217. <https://doi.org/10.1017/S1745855206040014>.
- Rajan, Kaushik Sunder. 2006. *Biocapital: The Constitution of Postgenomic Life*. 1st edition. Durham: Duke University Press Books.
- Ramillon, Vincent. 2007. *Les deux génomiques : mobiliser, organiser, produire : du séquençage à la mesure de l'expression des gènes*. Paris, EHESS. <http://www.theses.fr/2007EHES0020>.
- Stevens, Hallam. 2013. *Life Out of Sequence: A Data-Driven History of Bioinformatics*. 1 edition. Chicago: University of Chicago Press.
- Vermeulen, Niki, Sakari Tamminen, et Andrew Webster. 2016. *Bio-Objects: Life in the 21st Century*. Routledge.
- Wright, Susan. 1994. *Molecular Politics: Developing American and British Regulatory Policy for Genetic Engineering, 1972-1982*. University of Chicago Press.

Histoire de la biologie et de la chimie

- Abir-Am, Pnina G. 1992. « The Politics of Macromolecules: Molecular Biologists, Biochemists, and Rhetoric ». *Osiris* 7 (1): 164- 91. <https://doi.org/10.1086/368709>.

- Bensaude-Vincent, Bernadette, et Professor Jonathan Simon. 2012. *Chemistry: The Impure Science*. 2nd Revised edition. London : Singapore ; Hackensack, NJ ; London: Imperial College Press.
- Bensaude-Vincent, Bernadette, et Isabelle Stengers. 2001. *Histoire de la chimie*. Editions La Découverte.
- Beurton, Peter J., Raphael Falk, et Hans-Jrg Rheinberger. 2000. *The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge University Press.
- Bonneuil, Christophe. 2015. « Le siècle du gène ». In *Histoire des sciences et des savoirs, t. 3. Le siècle des technosciences*, 297- 319. Le Seuil.
- Bonneuil, Christophe, et Frédéric Thomas. 2009. *Gènes, pouvoirs et profits: Recherche publique et régimes de production des savoirs de Mendel aux OGM*. Editions Quae.
- Bud, Robert. 1991. « Biotechnology in the Twentieth Century Biotechnology in the Twentieth Century ». *Social Studies of Science* 21 (3): 415- 57. <https://doi.org/10.1177/030631291021003002>.
- Cantor, David. 1993. « Cortisone and the Politics of Empire: Imperialism and British Medicine, 1918-1955 ». *Bulletin of the History of Medicine* 67 (3): 463- 93.
- Chadarevian, Soraya De, et Jean-Paul Gaudillière. 1996. « The Tools of the Discipline: Biochemists and Molecular Biologists ». *Journal of the History of Biology* 29 (3): 327- 30. <https://doi.org/10.1007/BF00127378>.
- Chast, François. 2013. *Histoire contemporaine des médicaments*. La Découverte.
- Cranney, Jean. 1996. *INRA, 50 ans d'un organisme de recherche*. Paris: Inra-Quae.
- Creager, Angela N. H. 1996. « Wendell Stanley's Dream of a Free-Standing Biochemistry Department at the University of California, Berkeley ». *Journal of the History of Biology* 29 (3): 331- 60. <https://doi.org/10.1007/BF00127379>.
- Fressoz, Jean-Baptiste. 2016. « La main invisible a-t-elle le pouce vert ? ». *Techniques & Culture*, n° 65- 66 (décembre): 324- 39.
- Gaudillière, Jean-Paul. 1991. *Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante: la naissance d'une discipline, le cas français*. Paris 7. <http://www.theses.fr/1991PA070029>.
- . 1992. « Biochimistes et biomédecine dans l'après-guerre : deux itinéraires entre laboratoire et hôpital ». *Sciences Sociales et Santé* 10 (4): 107- 47. <https://doi.org/10.3406/sosan.1992.1245>.
- . 2009. « New wine in old bottles? The biotechnology problem in the history of molecular biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*,

- Disciplinary histories and the history of disciplines: the challenge of molecular biology, 40 (1): 20- 28. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2008.12.004>.
- . 2013. « From Propaganda to scientific marketing: Schering, cortisone, and the construction of drug markets ». *History and Technology* 29 (2): 188- 209. <https://doi.org/10.1080/07341512.2013.828510>.
- Hamlin, Christopher. 1985. « Providence and Putrefaction: Victorian Sanitarians and the Natural Theology of Health and Disease ». *Victorian Studies* 28 (3): 381- 411.
- Kay, Lily E. 2000. *Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*. Stanford University Press.
- Keller, Evelyn Fox. 2002. *The Century of the Gene*. Cambridge, Massachusetts London: Harvard University Press.
- . 2009. *Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors, and Machines*. Harvard University Press.
- Kohler, Robert. 1973. « The Enzyme Theory and the Origin of Biochemistry ». *Isis* 64 (2): 181- 96. <https://doi.org/10.1086/351080>.
- Lederer, Edgar. 2007. *Itinéraire d'un biochimiste français: de François-Joseph à Gorbatchev*. Editions Publibook.
- Marald, Erland. 2002. « Everything Circulates: Agricultural Chemistry and Recycling Theories in the Second Half of the Nineteenth Century ». *Environment and History* 8 (1): 65- 84.
- Morange, Michel. 2003. *Histoire de la biologie moléculaire*. Paris: La Découverte.
- . 2016. *Une histoire de la biologie*. Paris: Points.
- Picard, Jean-François. 2002. « Un demi-siècle de génétique de la levure au CNRS, de la biologie moléculaire à la génomique ». *La revue pour l'histoire du CNRS*, n° 7 (novembre). <https://doi.org/10.4000/histoire-cnrs.539>.
- Quirke, Viviane. 2005. « Making British Cortisone: Glaxo and the development of Corticosteroids in Britain in the 1950s-1960s ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences, Drug Trajectories*, 36 (4): 645- 74. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2005.09.001>.
- Rheinberger, Hans-Jorg. 1997. *Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube*. Stanford University Press.
- Strasser, Bruno J. 2003. « Who Cares about the Double Helix? » Comments and Opinion. *Nature*. 24 avril 2003. <https://doi.org/10.1038/422803a>.
- . 2006. *La fabrique d'une nouvelle science. La biologie moléculaire à l'âge atomique*. Firenze: Casa Editrice Leo S. Olschki.

Relations science-industrie

- Barré, Rémi, et Jean-François Théry. 2001. *La loi sur la recherche de 1982: Origines, bilan et perspectives du « modèle français »*. Quae.
- Barrier, Julien. 2011. « La science en projets : financements sur projet, autonomie professionnelle et transformations du travail des chercheurs académiques ». *Sociologie du Travail* 53 (4): 515- 36. <https://doi.org/10.1016/j.soctra.2011.08.011>.
- Belanger, Dian Olson. 1998. *Enabling American Innovation: Engineering and the National Science Foundation*. Purdue University Press.
- Berman, Elizabeth Popp. 2011. *Creating the Market University: How Academic Science Became an Economic Engine*. Princeton University Press.
- Bruno, Isabelle. 2008. *A vos marques, prêts... cherchez ! : La stratégie européenne de Lisbonne, vers un marché de la recherche*. Bellecombe-en-Bauges: Editions du Croquant.
- Cassier, Maurice. 2002. « 6. L'engagement des chercheurs vis-à-vis de l'industrie et du marché : normes et pratiques de recherche dans les biotechnologies ». In *Les logiques de l'innovation*, 155- 82. La Découverte. https://www.cairn.info/resume.php?ID_ARTICLE=DEC_ALTER_2002_01_0155
- Cassier, Maurice, et Jean-Paul Gaudillière. 1998. « Droit et appropriation dans le domaine des biotechnologies. Quelques remarques sur l'évolution récente des pratiques ». *Réseaux. Communication - Technologie - Société* 16 (88): 107- 21. <https://doi.org/10.3406/reso.1998.3227>.
- Durand, Rémi. 2016. *De la contre-culture à l'« évangélisme technologique » : les développeurs et la révolution du smartphone*. Paris, EHESS. <http://www.theses.fr/2016EHES0066>.
- Edgerton, David. 2004. « 'The Linear Model' Did Not Exist: Reflections on the History and Historiography of Science and Research in Industry in the Twentieth Century ». In *Science-Industry Nexus: History, Policy, Implications*, y First printing edition, 1- 36.
- Etzkowitz, Henry, et Loet Leydesdorff. 2000. « The dynamics of innovation: from National Systems and "Mode 2" to a Triple Helix of university-industry-government relations ». *Research Policy* 29 (2): 109- 23.
- Gaudillière, Jean-Paul. 2015. « Une manière industrielle de savoir ». In *Histoire des sciences et des savoirs, t. 3. Le siècle des technosciences*, 85- 105. Le Seuil.
- Grossetti, Michel. 1995. *Science, industrie et territoire*. Presses Univ. du Mirail.
- Hessels, Laurens K., et Harro van Lente. 2011. « Practical Applications as a Source of

- Credibility: A Comparison of Three Fields of Dutch Academic Chemistry ». *Minerva* 49 (2): 215. <https://doi.org/10.1007/s11024-011-9167-1>.
- Joerges, B., Terry Shinn, et T. Shinn. 2001. *Instrumentation Between Science, State and Industry*. Springer Science & Business Media.
- Joly, P. B., et V. Mangematin. 1996. « Profile of public laboratories, industrial partnerships and organisation of R & D: the dynamics of industrial relationships in a large research organisation ». *Research Policy* 25 (6): 901- 22. [https://doi.org/10.1016/0048-7333\(96\)00882-7](https://doi.org/10.1016/0048-7333(96)00882-7).
- Kleinman, Daniel Lee. 2003. *Impure Cultures: University Biology and the World of Commerce*. Univ of Wisconsin Press.
- Kleinman, Daniel Lee, et Steven P. Vallas. 2001. « Science, Capitalism, and the Rise of the “Knowledge Worker”: The Changing Structure of Knowledge Production in the United States ». *Theory and Society* 30 (4): 451- 92. <https://doi.org/10.1023/A:1011815518959>.
- Lamy, Erwan, et Terry Shinn. 2006. « L'autonomie scientifique face à la mercantilisation, Abstract, Zusammenfassung, Resumen ». *Actes de la recherche en sciences sociales* no 164 (4): 23- 50. <https://doi.org/10.3917/arss.164.0023>.
- Mirowski, Philip. s. d. « The Commercialization of Science, and the Response of STS », 66.
- Packer, Kathryn, et Andrew Webster. 1996. « Patenting Culture in Science: Reinventing the Scientific Wheel of Credibility: Patenting Culture in Science: Reinventing the Scientific Wheel of Credibility ». *Science, Technology, & Human Values* 21 (4): 427- 53. <https://doi.org/10.1177/016224399602100403>.
- Penders, Bart, et Annemiek P. Nelis. 2011. « Credibility Engineering in the Food Industry: Linking Science, Regulation, and Marketing in a Corporate Context ». *Science in Context* 24 (4): 487- 515. <https://doi.org/10.1017/S0269889711000202>.
- Quet, Mathieu. 2018. « Pharmaceutical Capitalism and Its Logistics: Access to Hepatitis C Treatment, pharmaceutical Capitalism and Its Logistics: Access to Hepatitis C Treatment ». *Theory, Culture & Society* 35 (2): 67- 89. <https://doi.org/10.1177/0263276417727058>.
- Pordié, Laurent, et Jean-Paul Gaudillière. 2014. « The Reformulation Regime in Drug Discovery: Revisiting Polyherbals and Property Rights in the Ayurvedic Industry ». *East Asian Science, Technology and Society* 8 (1): 57- 79. <https://doi.org/10.1215/18752160-2406053>.
- Ravelli, Quentin. 2012. *La stratégie de la bactérie : biographie sociale d'une marchandise médicale*. Paris 10. <http://www.theses.fr/2012PA100119>.

- Rhoades, Gary, et Sheila Slaughter. 1997. « Academic Capitalism, Managed Professionals, and Supply-Side Higher Education ». *Social Text*, n° 51: 9- 38. <https://doi.org/10.2307/466645>.
- Rosental, Claude. 2017. « Les conditions sociales des échanges dans la Silicon Valley ». *Zilsel*, n° 1 (février): 55- 81. <https://doi.org/10.3917/zil.001.0055>.
- Stokes, Donald E. 2011. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*. Brookings Institution Press.
- Stuart, Toby E., et Waverly W. Ding. 2006. « When Do Scientists Become Entrepreneurs? The Social Structural Antecedents of Commercial Activity in the Academic Life Sciences ». *American Journal of Sociology* 112 (1): 97- 144. <https://doi.org/10.1086/502691>.
- Tsing, Anna. 2009. « Supply Chains and the Human Condition ». *Rethinking Marxism* 21 (2): 148- 76. <https://doi.org/10.1080/08935690902743088>.
- Zucker, Lynne, et Michael Darby. 1997. « Individual Action and the Demand for Transformation ». *American Behavioral Scientist* 40 (4): 502- 13. <https://doi.org/10.1177/0002764297040004012>.

Ingénierie, MIT

- Escudié, Marie-Pierre. 2013. « Gaston Berger, les sciences humaines et les sciences de l'ingénieur : Un projet de réforme de la société ». Lyon 2.
- Grelon, André. 1989. « Les universités et la formation des ingénieurs en France (1870 à 1914) ». *Formation Emploi* 27 (1): 65- 88. <https://doi.org/10.3406/forem.1989.1354>.
- Grossetti, Michel, et Claude Detrez. 2000. « Science d'ingénieurs et Sciences Pour l'Ingénieur: l'exemple du génie chimique ». *Sciences de la Société*, 63- 85.
- Kaiser, David, éd. 2012. *Becoming MIT: Moments of Decision*. Reprint edition. Cambridge, Mass.; London: The MIT Press.
- Lécuyer, Christophe. 1992. « The Making of a Science Based Technological University: karl compton, james killian, and the Reform of MIT, 1930-1957 ». *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 23 (1): 153- 80. <https://doi.org/10.2307/27757693>.
- Lécuyer, Christophe. 1998. « Academic Science and Technology in the Service of Industry: MIT Creates a "Permeable" Engineering School ». *The American Economic Review* 88 (2): 28- 33.
- Lécuyer, Christophe, et David C. Brock. 2010. *Makers of the Microchip: A Documentary History of Fairchild Semiconductor*. MIT Press.

- Ndiaye, Pap. 2001. *Du nylon et des bombes : Du Pont de Nemours, le marché et l'État américain, 1900-1970*. Paris: Belin.
- Noble, David F. 1979. *America by Design: Science, Technology, and the Rise of Corporate Capitalism*. Oxford: Oxford University Press.
- Peterson, Institute Historian T. F., et Eric Bender. 2011. *Nightwork: A History of Hacks and Pranks at MIT*. Updated edition edition. Cambridge, Mass: The MIT Press.
- Picon. 1993. *L'invention de l'ingénieur moderne : L'École des ponts et chaussées, 1747-1851*. Paris: Presses de l'École Nationale des Ponts et Chaussées.
- Servos, John. 1980. « The Industrial Relations of Science: Chemical Engineering at MIT, 1900-1939 ». *Isis* 71 (4): 531- 49. <https://doi.org/10.1086/352591>.
- Shinn, Terry. 1978. « Des Corps de l'Etat au secteur industriel: genèse de la profession d'ingénieur, 1750-1920 ». *Revue française de sociologie* 19 (1): 39- 71. <https://doi.org/10.2307/3320953>.
- Thoenig, Jean-Claude, et Catherine Paradeise. 2014. « Organizational Governance and the Production of Academic Quality: Lessons from Two Top U.S. Research Universities ». *Minerva* 52 (4): 381- 417. <https://doi.org/10.1007/s11024-014-9261-2>.
- Vérin, Hélène. 1993. *La Gloire des ingénieurs*. Albin Michel.
- Vincenti, Walter. 1993. *What Engineers Know and How They Know It*. Reprint. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press.
- Vinck. 1999. *Ingénieurs au quotidien*. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble.
- Vinck, Dominique. 2014. « Pratiques d'ingénierie ». *Revue d'anthropologie des connaissances* 8, n° 2 (2): 225- 43. <https://doi.org/10.3917/rac.023.0225>.
- Vinck, Dominique, Matthieu Hubert, Morgan Jouvenet, et Gloria Zarama. 2006. « Culture de la différence et pratiques de l'articulation entre chercheurs en micro-et nanotechnologies ». In *La fabrique des sciences: des institutions aux pratiques*.

Domaines technoscientifiques émergents

- Audetat, Marc. 2015. *Sciences et technologies émergentes: Pourquoi tant de promesses ?* Paris: Hermann.
- Bensaude Vincent, Bernadette. 2014. « The Politics of Buzzwords at the Interface of Technoscience, Market and Society: The Case of 'Public Engagement in Science' » The Politics of Buzzwords at the Interface of Technoscience, Market and

- Society: The Case of 'Public Engagement in Science' ». *Public Understanding of Science* 23 (3): 238- 53. <https://doi.org/10.1177/0963662513515371>.
- Brunet, Philippe, et Michel Dubois. 2012. « Cellules souches et technoscience : sociologie de l'émergence et de la régulation d'un domaine de recherche biomédicale en France, *Revue française de sociologie* 53 (3): 391- 428. <https://doi.org/10.3917/rfs.533.0391>.
- Hedgecoe, Adam, et Paul Martin. 2003. « The Drugs Don't Work: Expectations and the Shaping of Pharmacogenetics ». *Social Studies of Science* 33 (3): 327- 64. <https://doi.org/10.1177/03063127030333002>.
- Joly, Pierre-Benoit. 133apr. J.-C. « Governing Emerging Technologies? The Need to Think Outside the (Black) Box ». In *Science and Democracy: Making Knowledge and Making Power in the Biosciences and Beyond*. New York: Routledge.
- . s. d. « On the economics of techno-scientific promises ». In *Débordements. Mélanges offerts à Michel Callon*, 203- 22. Paris: Presses des MINES.
- Joly, Pierre-Benoit, et Alain Kaufmann. 2008. « Lost in Translation? The Need for 'Upstream Engagement' with Nanotechnology on Trial ». *Science as Culture* 17 (3): 225- 47. <https://doi.org/10.1080/09505430802280727>.
- Karinen, Risto, et David H. Guston. 2009. « Toward Anticipatory Governance: The Experience with Nanotechnology ». In *Governing Future Technologies*, 217- 32. *Sociology of the Sciences Yearbook*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2834-1_12.
- Laurent, Brice. 2011. *Democracies on trial : assembling nanotechnology and its problems*. Paris, ENMP. <http://www.theses.fr/2011ENMP0103>.
- Lemaine, Gerard, Roy Macleod, Michael Mulkay, et Peter Weingart. 2012. *Perspectives on the Emergence of Scientific Disciplines*. Walter de Gruyter.
- Merz, Martina, et Philippe Sormani. 2015. *The Local Configuration of New Research Fields: On Regional and National Diversity*. Springer.
- Mullins, Nicholas C. 1972. « The Development of a Scientific Specialty: The Phage Group and the Origins of Molecular Biology ». *Minerva* 10 (1): 51- 82. <https://doi.org/10.1007/BF01881390>.
- Rip, Arie. 2004. « Strategic Research, Post-Modern Universities and Research Training ». *Higher Education Policy* 17 (2): 153- 66. <https://doi.org/10.1057/palgrave.hep.8300048>.
- Rip, Arie, et Jan-Peter Voß. 2013. « Umbrella Terms as Mediators in the Governance of Emerging Science and Technology ». <http://dx.doi.org/10.14279/depositonce-4480>.
- Tari, Thomas. 2015. « Le domaine des recherches. L'émergence et le développement des

bioénergies comme cadre de production de connaissances ». Phdthesis, Université Paris-Est. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01430602/document>.

Biologie synthétique

- Aguiton, Sara Angeli. 2015. « Du bon usage du terrorisme, On the good use of terrorism ». *Gouvernement et action publique*, n° 3 (novembre): 31- 55. <https://doi.org/10.3917/gap.153.0031>.
- Angeli Aguiton, Sara. 2014. *La démocratie des chimères : gouvernement des risques et des critiques de la biologie synthétique, en France et aux États-Unis*. Paris, Institut d'études politiques. <http://www.theses.fr/2014IEPP0055>.
- Balmer, Andrew S., Jane Calvert, Claire Marris, Susan Molyneux-Hodgson, Emma Frow, Matthew Kearnes, Kate Bulpin, Pablo Schyfter, Adrian MacKenzie, et Paul Martin. 2015. « Taking Roles in Interdisciplinary Collaborations: Reflections on Working in Post-ELSI Spaces in the UK Synthetic Biology Community ». *Science & Technology Studies*. <https://sciencetechnologystudies.journal.fi/article/view/55340>.
- Balmer, Andrew S., et Susan Molyneux-Hodgson. 2013. « Bacterial cultures: ontologies of bacteria and engineering expertise at the nexus of synthetic biology and water services ». *Engineering Studies* 5 (1): 59- 73. <https://doi.org/10.1080/19378629.2013.766198>.
- Bennett, Gaymon. 2010. « What Is a Part? » BioFab Human Practices Report 1.0.
- Bensaude Vincent, Bernadette. 2013. « Discipline-building in synthetic biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, Philosophical Perspectives on Synthetic Biology, 44 (2): 122- 29. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.03.007>.
- Bensaude Vincent, Bernadette 2016. « The Moral Economy of Synthetic Biology ». In *Synthetic Biology*, 87- 100. Technikzukünfte, Wissenschaft Und Gesellschaft / Futures of Technology, Science and Society. Springer VS, Wiesbaden. https://doi.org/10.1007/978-3-658-10988-2_7.
- Bensaude Vincent, Bernadette. Benoît-Browaëys, Dorothee. 2011. *Fabriquer la vie: où va la biologie de synthèse?* Ed. du Seuil.
- Calvert, Jane. 2012. « Ownership and Sharing in Synthetic Biology: A 'Diverse Ecology' of the Open and the Proprietary? » *BioSocieties* 7 (2): 169- 87. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2012.3>.
- Calvert, Jane, et Joan H. Fujimura. 2011. « Calculating life? Duelling discourses in interdisciplinary systems biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, When Physics Meets Biology, 42 (2): 155- 63.

- <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2010.11.022>.
- Campos, Luis. 2009. « That Was the Synthetic Biology That Was ». In *Synthetic Biology*, 5- 21. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2678-1_2.
- . 2012. « The BioBrick™ Road ». *BioSocieties* 7 (2): 115- 39. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2012.6>.
- Dan-Cohen, Talia. 2016. « Ignoring Complexity: Epistemic Wagers and Knowledge Practices among Synthetic Biologists ». *Science, Technology, & Human Values* 41 (5): 899- 921. <https://doi.org/10.1177/0162243916650976>.
- Delfanti, Alessandro. 2014. « Biohackers: The Politics of Open Science », février. <http://summit.sfu.ca/item/14137>.
- Frow, Emma. 2009. « Making BioBricks: The dynamics of standardization and community formation in synthetic biology ». School of Social and Political Science University of Edinburgh.
- Gramelsberger, Gabriele. 2013. « The simulation approach in synthetic biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, Philosophical Perspectives on Synthetic Biology, 44 (2): 150- 57. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.03.010>.
- Hilgartner, Stephen. 33-57. « Capturing the Imaginary Vanguard, Visions and the Synthetic Biology Revolution ». In *Science and Democracy: Making Knowledge and Making Power in the Biosciences and Beyond*. New York: Routledge.
- . 2012. « Novel Constitutions? New Regimes of Openness in Synthetic Biology ». *BioSocieties* 7 (2): 188- 207. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2012.5>.
- Himanen, Pekka, et Claude Leblanc. 2001. *L'Ethique Hacker et l'Esprit de l'ère de l'information*. Paris: Exils.
- Kastenhofer, Karen. 2013. « Two sides of the same coin? The (techno)epistemic cultures of systems and synthetic biology ». *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, Philosophical Perspectives on Synthetic Biology, 44 (2): 130- 40. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.03.008>.
- Keller, Evelyn Fox. 2009. « What Does Synthetic Biology Have to Do with Biology? » *BioSocieties* 4 (2- 3): 291- 302. <https://doi.org/10.1017/S1745855209990123>.
- Marris, Claire. 2015. « The Construction of Imaginaries of the Public as a Threat to Synthetic Biology ». *Science as Culture* 24 (1): 83- 98. <https://doi.org/10.1080/09505431.2014.986320>.
- . s. d. « Synthetic Biology's Malaria Promises Could Backfire ». SciDev.Net. Consulté le 17 juin 2018. <http://www.scidev.net/index.cfm?originalUrl=/global/biotechnology/opinion/synthetic-biology-s-malaria-promises-could-backfire.html&>.

- Marris, Claire, et Catherine Jefferson. 2013. « Workshop on ‘Synthetic Biology: Containment and Release of Engineered Micro-Organisms »». King’s College London.
- Marris, Claire, et Nikolas Rose. 2010. « Open Engagement: Exploring Public Participation in the Biosciences ». *PLOS Biology* 8 (11): e1000549. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000549>.
- Meyer, Morgan. 2013. « Assembling, Governing, and Debating an Emerging Science: The Rise of Synthetic Biology in France ». *BioScience* 63 (5): 373- 79. <https://doi.org/10.1525/bio.2013.63.5.10>.
- Meyer, Morgan, et Susan Molyneux-Hodgson. 2016. « Placing a New Science: Exploring Spatial and Temporal Configurations of Synthetic Biology ». In *The Local Configuration of New Research Fields*, 61- 77. Sociology of the Sciences Yearbook. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22683-5_4.
- Molyneux-Hodgson, Susan, et Morgan Meyer. 2009. « Tales of Emergence—Synthetic Biology as a Scientific Community in the Making ». *BioSocieties* 4 (2- 3): 129- 45. <https://doi.org/10.1017/S1745855209990019>.
- Morange, Michel. 2009. « A New Revolution?: The Place of Systems Biology and Synthetic Biology in the History of Biology ». *EMBO Reports* 10 (1S): S50- 53. <https://doi.org/10.1038/embo.2009.156>.
- Nordmann, Alfred. 2015. « Synthetic Biology at the Limits of Science ». In *Synthetic Biology*, 31- 58. Risk Engineering. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-02783-8_2.
- O’Malley, Maureen A. 2009. « Making Knowledge in Synthetic Biology: Design Meets Kludge ». *Biological Theory* 4 (4): 378- 89. https://doi.org/10.1162/BIOT_a_00006.
- Pauwels, Eleonore. 2009. « Review of Quantitative and Qualitative Studies on U.S. Public Perceptions of Synthetic Biology ». *Systems and Synthetic Biology* 3 (1- 4): 37. <https://doi.org/10.1007/s11693-009-9035-6>.
- . 2013. « Public Understanding of Synthetic Biology ». *BioScience* 63 (2): 79- 89. <https://doi.org/10.1525/bio.2013.63.2.4>.
- Rabinow, Paul, et Gaymon Bennett. 2012. *Designing Human Practices: An Experiment with Synthetic Biology*. University of Chicago Press.
- Raimbault, Benjamin, Jean-Philippe Cointet, et Pierre-Benoît Joly. 2016. « Mapping the Emergence of Synthetic Biology ». *PLOS ONE* 11 (9): e0161522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161522>.
- Roosth, Sophia. 2017. *Synthetic: How Life Got Made*. 1^{re} éd. Chicago ; London: University of Chicago Press.

- Schyfter, Pablo. 2013. « Propellers and promoters: emerging engineering knowledge in aeronautics and synthetic biology ». *Engineering Studies* 5 (1): 6- 25. <https://doi.org/10.1080/19378629.2012.762651>.
- Schyfter, Pablo, et Jane Calvert. 2015. « Intentions, Expectations and Institutions: Engineering the Future of Synthetic Biology in the USA and the UK ». *Science as Culture* 24 (4): 359- 83. <https://doi.org/10.1080/09505431.2015.1037827>.
- Stavrianakis, Anthony, et Gaymon Bennett. 2014. « Science & Fabrications: On Synthetic Biology ». *BioSocieties* 9 (2): 219- 23. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2014.8>.
- Vincent, Bernadette Bensaude. 2016. « The Moral Economy of Synthetic Biology ». In *Synthetic Biology*, 87- 100. *Technikzukünfte, Wissenschaft Und Gesellschaft / Futures of Technology, Science and Society*. Springer VS, Wiesbaden. https://doi.org/10.1007/978-3-658-10988-2_7.
- Zhang, J., C. Marris, et N. Rose. 2011. « The Transnational Governance of Synthetic Biology: Scientific Uncertainty, Cross-Borderness and the 'art' of Governance ». Monograph. 2011. <http://www.lse.ac.uk/researchAndExpertise/units/BIOS/home.aspx>. S. d.

Philosophie des sciences, philosophie

- Bensaude-Vincent, Bernadette. 2009. *Les vertiges de la technoscience*. Paris: La Découverte.
- Bensaude-Vincent, Bernadette, Sacha Loeve, Alfred Nordmann, et Astrid Schwarz. 2011. « Matters of Interest: The Objects of Research in Science and Technoscience ». *Journal for General Philosophy of Science* 42 (2): 365- 83. <https://doi.org/10.1007/s10838-011-9172-y>.
- Canguilhem, Georges. 1992. *La connaissance de la vie*. Vrin.
- Deleuze, Gilles, et Félix Guattari. 1980. *Capitalisme et Schizophrénie : Tome 2, Mille plateaux*. Paris: Editions de Minuit.
- Guchet, Xavier. 2011. « Les technosciences : essai de définition ». *Philonsorbonne*, n° 5 (mai): 83- 95. <https://doi.org/10.4000/philonsorbonne.348>.
- Hacking, Ian. 1983. *Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*. Cambridge Cambridgeshire ; New York: Cambridge University Press.
- Kendig, Catherine Elizabeth. 2016. « What Is *Proof* of Concept Research and How Does It Generate Epistemic and Ethical Categories for Future Scientific Practice? » *Science and Engineering Ethics* 22

(3): 735- 53. <https://doi.org/10.1007/s11948-015-9654-0>.

Simondon, Gilbert. 1958. *Du mode d'existence des objets techniques*.

Méthodologie

Ben-David, Joseph, et Randall Collins. 1966. « Social Factors in the Origins of a New Science: The Case of Psychology ». *American Sociological Review* 31 (4): 451- 65. <https://doi.org/10.2307/2090769>.

Cointet, Jean-Philippe. s. d. « Cartographie des traces textuelles comme méthodologie d'enquête en Sciences Sociales. »

Collins, H. M. 1981a. « The Place of the 'Core-Set' in Modern Science: Social Contingency with Methodological Propriety in Science ». *History of Science* 19 (1): 6- 19. <https://doi.org/10.1177/007327538101900102>.

———. 1981b. « The Place of the 'Core-Set' in Modern Science: Social Contingency with Methodological Propriety in Science The Place of the 'Core-Set' in Modern Science: Social Contingency with Methodological Propriety in Science ». *History of Science* 19 (1): 6- 19. <https://doi.org/10.1177/007327538101900102>.

Collins, H.M. 1974a. « The TEA Set: Tacit Knowledge and Scientific Networks ». *Science Studies* 4 (2): 165- 85. <https://doi.org/10.1177/030631277400400203>.

———. 1974b. « The TEA Set: Tacit Knowledge and Scientific The TEA Set: Tacit Knowledge and Scientific Networks ». *Science Studies* 4 (2): 165- 85. <https://doi.org/10.1177/030631277400400203>.

Crane, Diana. 1972. *Invisible Colleges; Diffusion of Knowledge in Scientific Communities*. Chicago: University of Chicago Press.

Crane, DIANA. 1977. « SOCIAL STRUCTURE IN A GROUP OF SCIENTISTS: A TEST OF THE "INVISIBLE COLLEGE" HYPOTHESIS* ». In *Social Networks*, édité par Samuel Leinhardt, 161- 78. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-442450-0.50017-1>.

Hassenteufel, Patrick. 2005. « De la comparaison internationale à la comparaison transnationale ». *Revue française de science politique* 55 (1): 113- 32. <https://doi.org/10.3917/rfsp.551.0113>.

Hu, Xiaojun, et Ronald Rousseau. 2015. « From a Word to a World: The Current Situation in the Interdisciplinary Field of Synthetic Biology ». *PeerJ* 3 (janvier): e728. <https://doi.org/10.7717/peerj.728>.

Jacob, Christian. 2014. *Qu'est-ce qu'un lieu de savoir?* Encyclopédie numérique. Marseille: OpenEdition Press. <http://books.openedition.org/oep/423>.

- Luukkonen, Terttu. 1997a. « Why has Latour's theory of citations been ignored by the bibliometric community? discussion of sociological interpretations of citation analysis ». *Scientometrics* 38 (1): 27- 37. <https://doi.org/10.1007/BF02461121>.
- . 1997b. « Why has Latour's theory of citations been ignored by the bibliometric community? discussion of sociological interpretations of citation analysis ». *Scientometrics* 38 (1): 27- 37. <https://doi.org/10.1007/BF02461121>.
- Mogoutov, Andrei, et Bernard Kahane. 2007. « Data search strategy for science and technology emergence: A scalable and evolutionary query for nanotechnology tracking ». *Research Policy, Emerging nanotechnologies*, 36 (6): 893- 903. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2007.02.005>.
- Oldham, Paul, Stephen Hall, et Geoff Burton. 2012a. « Synthetic Biology: Mapping the Scientific Landscape ». *PLOS ONE* 7 (4): e34368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034368>.
- Price, D. De Solla. 1986. *Little Science, Big Science...and Beyond*. New York: Columbia Univ Pr.
- Senellart, Pierre, et Vincent D. Blondel. 2008. « Automatic Discovery of SimilarWords ». In *Survey of Text Mining II*, 25- 44. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-1-84800-046-9_2.
- Shapin, Steven. 2015. « Figures de scientifiques ». In *Histoire des sciences et des savoirs, t. 3. Le siècle des technosciences*, 27- 47. Le Seuil.
- Small, Henry. 1980. « Co-citation context analysis and the structure of paradigms ». *Journal of Documentation* 36 (3): 183- 96. <https://doi.org/10.1108/eb026695>.
- Vinck, Dominique. 1997. *SOCIOLOGIE DES SCIENCES*. Paris: Armand Colin.
- Weeds, Julie, et David Weir. 2005. « Co-occurrence Retrieval: A Flexible Framework for Lexical Distributional Similarity ». *Computational Linguistics* 31 (4): 439- 75. <https://doi.org/10.1162/089120105775299122>.

Littérature scientifique, rapports émis par la communauté scientifique.

- Anderson, J. Christopher, Elizabeth J. Clarke, Adam P. Arkin, et Christopher A. Voigt. 2006. « Environmentally Controlled Invasion of Cancer Cells by Engineered Bacteria ». *Journal of Molecular Biology* 355 (4): 619- 27. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.10.076>.
- Andrianantoandro, Ernesto, Subhayu Basu, David K. Karig, et Ron Weiss. 2006. « Synthetic Biology: New Engineering Rules for an Emerging Discipline ». *Molecular Systems Biology* 2 (1): 2006.0028. <https://doi.org/10.1038/msb4100073>.

- Arkin, A., et J. Ross. 1994. « Computational functions in biochemical reaction networks ». *Biophysical Journal* 67 (2): 560- 78. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80516-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80516-8).
- Axe, Douglas D., et James E. Bailey. 1987. « Application Of³¹P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to Investigate Plasmid Effects On *Escherichia Coli* Metabolism ». *Biotechnology Letters* 9 (2): 83- 88. <https://doi.org/10.1007/BF01032743>.
- Bailey, J. E. 1991. « Toward a Science of Metabolic Engineering ». *Science* 252 (5013): 1668- 75. <https://doi.org/10.1126/science.2047876>.
- Bailey, J. E., et D. F. Ollis. 1976. « Biochemical Engineering Fundamentals ». *Chemical Engineering Education*.
- Batt, G., C. Belta, et R. Weiss. 2008. « Temporal Logic Analysis of Gene Networks Under Parameter Uncertainty ». *IEEE Transactions on Automatic Control* 53 (Special Issue): 215- 29. <https://doi.org/10.1109/TAC.2007.911330>.
- Bensaude Vincent, Bernadette. 2014. « The Politics of Buzzwords at the Interface of Technoscience, Market and Society: The Case of 'Public Engagement in Science' ». *Public Understanding of Science* 23 (3): 238- 53. <https://doi.org/10.1177/0963662513515371>.
- Blanch, Harvey W., éd. 1983. *Foundations of Biochemical Engineering: Kinetics and Thermodynamics in Biological Systems*. Washington, D.C: Amer Chemical Society.
- Brocard-Masson, Corinne, et Bruno Dumas. 2006. « The Fascinating World of Steroids: *S. Cerevisiae* as a Model Organism for the Study of Hydrocortisone Biosynthesis ». *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 22 (1): 213- 52. <https://doi.org/10.1080/02648725.2006.10648072>.
- Brockman, Irene Marie. 2015. « Dynamic Control of *Escherichia Coli* Central Metabolism for Improvement of Glucaric Acid Production ». Thesis, Massachusetts Institute of Technology. <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/98700>.
- Cameron, D. Ewen, Caleb J. Bashor, et James J. Collins. 2014. « A Brief History of Synthetic Biology ». *Nature Reviews Microbiology* 12 (5): 381- 90. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3239>.
- Canton, Barry, Anna Labno, et Drew Endy. 2008. « Refinement and Standardization of Synthetic Biological Parts and Devices ». *Nature Biotechnology* 26 (7): 787- 93. <https://doi.org/10.1038/nbt1413>.
- Carlson, Robert. 2003. « The Pace and Proliferation of Biological Technologies ».

- Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science* 1 (3): 203- 14. <https://doi.org/10.1089/153871303769201851>.
- Celińska, Ewelina, Rodrigo Ledesma-Amaro, Macarena Larroude, Tristan Rossignol, Cyrille Pauthenier, et Jean-Marc Nicaud. s. d. « Golden Gate Assembly System Dedicated to Complex Pathway Manipulation in *Yarrowia Lipolytica* ». *Microbial Biotechnology* 10 (2): 450- 55. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12605>.
- Chan, Clement T. Y., Jeong Wook Lee, D. Ewen Cameron, Caleb J. Bashor, et James J. Collins. 2016. « “Deadman” and “Passcode” Microbial Kill Switches for Bacterial Containment ». *Nature Chemical Biology* 12 (2): 82- 86. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1979>.
- Chow, B., et J. M. Jacobson. 2004. « Biologically Inspired Molecular Assembly Lines ». *BT Technology Journal* 22 (4): 270- 77. <https://doi.org/10.1023/B:BTJ.0000047604.72893.89>.
- Church, George M., Michael B. Elowitz, Christina D. Smolke, Christopher A. Voigt, et Ron Weiss. 2014. « Realizing the Potential of Synthetic Biology ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 15 (4): 289- 94. <https://doi.org/10.1038/nrm3767>.
- Cullin, Christophe, et Denis Pompon. 1988. « Synthesis of functional mouse cytochromes P-450 P1 and chimeric P-450 P3-1 in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* ». *Gene* 65 (2): 203- 17. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(88\)90457-X](https://doi.org/10.1016/0378-1119(88)90457-X).
- Culliton, Barbara J. 1981. « Keyworth Gives First Policy Speech ». *Science* 213 (4504): 183- 84. <https://doi.org/10.1126/science.213.4504.183>.
- Dueber, John E., Gabriel C. Wu, G. Reza Malmirchegini, Tae Seok Moon, Christopher J. Petzold, Adeeti V. Ullal, Kristala L. J. Prather, et Jay D. Keasling. 2009. « Synthetic Protein Scaffolds Provide Modular Control over Metabolic Flux ». *Nature Biotechnology* 27 (8): 753- 59. <https://doi.org/10.1038/nbt.1557>.
- Duportet, Xavier, Liliana Wroblewska, Patrick Guye, Yinqing Li, Justin Eyquem, Julianne Rieders, Tharathorn Rimchala, Gregory Batt, et Ron Weiss. 2014. « A Platform for Rapid Prototyping of Synthetic Gene Networks in Mammalian Cells ». *Nucleic Acids Research* 42 (21): 13440- 51. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1082>.
- Faulon, Jean-Loup, Donald P. Visco, et Ramdas S. Pophale. 2003. « The Signature Molecular Descriptor. 1. Using Extended Valence Sequences in QSAR and QSPR Studies ». *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 43 (3): 707- 20. <https://doi.org/10.1021/ci020345w>.
- Fehér, Tamás, Anne-Gaëlle Planson, Pablo Carbonell, Alfred Fernández-Castané, Ioana Grigoras, Ekaterina Dariy, Alain Perret, et Jean-Loup Faulon. s. d. « Validation

- of RetroPath, a Computer-Aided Design Tool for Metabolic Pathway Engineering ». *Biotechnology Journal* 9 (11): 1446- 57. <https://doi.org/10.1002/biot.201400055>.
- Förster, Jochen, Iman Famili, Patrick Fu, Bernhard Ø Palsson, et Jens Nielsen. 2003. « Genome-Scale Reconstruction of the *Saccharomyces Cerevisiae* Metabolic Network ». *Genome Research* 13 (2): 244- 53. <https://doi.org/10.1101/gr.234503>.
- François, J., D. L. Higgins, F. Chang, et K. Tatchell. 1991. « Inhibition of Glycogen Synthesis in *Saccharomyces Cerevisiae* by the Mating Pheromone Alpha-Factor. » *Journal of Biological Chemistry* 266 (10): 6174- 80.
- François, J. M., S. Thompson-Jaeger, J. Skroch, U. Zellenka, W. Spevak, et K. Tatchell. s. d. « GAC1 May Encode a Regulatory Subunit for Protein Phosphatase Type 1 in *Saccharomyces Cerevisiae*. » *The EMBO Journal* 11 (1): 87- 96. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05031.x>.
- François, Jean, et Henri-Géry Hers. s. d. « The Control of Glycogen Metabolism in Yeast ». *European Journal of Biochemistry* 174 (3): 561- 67. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb14135.x>.
- Friedland, Ari E., Timothy K. Lu, Xiao Wang, David Shi, George Church, et James J. Collins. 2009. « Synthetic Gene Networks That Count ». *Science* 324 (5931): 1199- 1202. <https://doi.org/10.1126/science.1172005>.
- Galdzicki, Michal, Kevin P. Clancy, Ernst Oberortner, Matthew Pocock, Jacqueline Y. Quinn, Cesar A. Rodriguez, Nicholas Roehner, et al. 2014. « The Synthetic Biology Open Language (SBOL) Provides a Community Standard for Communicating Designs in Synthetic Biology ». *Nature Biotechnology* 32 (6): 545- 50. <https://doi.org/10.1038/nbt.2891>.
- Gibson, Daniel G., Gwynedd A. Benders, Cynthia Andrews-Pfannkoch, Evgeniya A. Denisova, Holly Baden-Tillson, Jayshree Zaveri, Timothy B. Stockwell, et al. 2008. « Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a *Mycoplasma Genitalium* Genome ». *Science* 319 (5867): 1215- 20. <https://doi.org/10.1126/science.1151721>.
- Gorwa, M. F., C. Croux, et P. Soucaille. 1996. « Molecular Characterization and Transcriptional Analysis of the Putative Hydrogenase Gene of *Clostridium Acetobutylicum* ATCC 824. » *Journal of Bacteriology* 178 (9): 2668- 75. <https://doi.org/10.1128/jb.178.9.2668-2675.1996>.
- Hatzimanikatis, Vassily, et James C. Liao. s. d. « A Memorial Review of Jay Bailey's Contribution in Prokaryotic Metabolic Engineering ». *Biotechnology and Bioengineering* 79 (5): 504- 8. <https://doi.org/10.1002/bit.10406>.
- Heinemann, Matthias, et Sven Panke. 2006. « Synthetic Biology—Putting Engineering into Biology ». *Bioinformatics* 22 (22): 2790- 99.

- <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl469>.
- Hooshangi, Sara, Stephan Thiberge, et Ron Weiss. 2005. « Ultrasensitivity and Noise Propagation in a Synthetic Transcriptional Cascade ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102 (10): 3581- 86. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408507102>.
- Jacob, F., et J. Monod. 1963. « ELEMENTS OF REGULATORY CIRCUITS IN BACTERIA* ». In *Biological Organization At the Cellular and Supercellular Level*, édité par R. J. C. Harris, 1- 24. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-2735-1.50005-0>.
- Képès, François. 1985. *Etude physiologique du cycle cellulaire chez les entérobactéries*. Paris 7. <http://www.theses.fr/1985PA077056>.
- . 2010. « La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis, Synthetic biology : Its development, potentials and challenges, Synthetische Biologie : Entwicklungen, Potenziale und Herausforderungen, La biología de síntesis : desarrollos, posibilidades y desafíos ». *Annales des Mines - Réalités industrielles* Février 2010 (1): 8- 14. <https://doi.org/10.3917/rindu.101.0008>.
- . 2011. *La biologie de synthèse plus forte que la nature ?* Paris: LE POMMIER.
- . 2013. « Les verrous scientifiques et technologiques dans la phase conceptuelle de la biologie de synthèse, The scientific and technological locks on the conceptual phase of synthetic biology's development ». *Annales des Mines - Réalités industrielles* Février 2013 (1): 12- 16. <https://doi.org/10.3917/rindu.131.0012>.
- Khalil, Ahmad S., et James J. Collins. 2010. « Synthetic Biology: Applications Come of Age ». *Nature Reviews Genetics* 11 (5): 367- 79. <https://doi.org/10.1038/nrg2775>.
- Kwok, Roberta. 2010. « Five hard truths for synthetic biology ». *Nature* 463 (7279): 288- 90. <https://doi.org/10.1038/463288a>.
- Lacour, Thierry, et Bruno Dumas. 1996. « A gene encoding a yeast equivalent of mammalian NADPH-adrenodoxin oxidoreductases ». *Gene* 174 (2): 289- 92. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(96\)00041-8](https://doi.org/10.1016/0378-1119(96)00041-8).
- Lartigue, Carole, John I. Glass, Nina Alperovich, Rembert Pieper, Prashanth P. Parmar, Clyde A. Hutchison, Hamilton O. Smith, et J. Craig Venter. 2007. « Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another ». *Science* 317 (5838): 632-38. <https://doi.org/10.1126/science.1144622>.
- Lee, Sun Bok, et James E. Bailey. s. d. « Analysis of Growth Rate Effects on Productivity of Recombinant Escherichia Coli Populations Using Molecular Mechanism Models ». *Biotechnology and Bioengineering* 26 (1): 66-73. <https://doi.org/10.1002/bit.260260113>.
- Leonard, Effendi, David Nielsen, Kevin Solomon, et Kristala Jones Prather. 2008. « Engineering microbes with synthetic biology frameworks ». *Trends in*

- Biotechnology* 26 (12): 674-81. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.08.003>.
- Malyshev, Denis A., Kirandeep Dhami, Thomas Lavergne, Tingjian Chen, Nan Dai, Jeremy M. Foster, Ivan R. Corrêa, et Floyd E. Romesberg. 2014. « A Semi-Synthetic Organism with an Expanded Genetic Alphabet ». *Nature* 509 (7500): 385-88. <https://doi.org/10.1038/nature13314>.
- Marliere, Philippe. 2009. « The Farther, the Safer: A Manifesto for Securely Navigating Synthetic Species Away from the Old Living World ». *Systems and Synthetic Biology* 3 (1-4): 77. <https://doi.org/10.1007/s11693-009-9040-9>.
- Martin, Vincent J. J., Douglas J. Pitera, Sydnor T. Withers, Jack D. Newman, et Jay D. Keasling. 2003. « Engineering a Mevalonate Pathway in *Escherichia Coli* for Production of Terpenoids ». *Nature Biotechnology* 21 (7): 796-802. <https://doi.org/10.1038/nbt833>.
- McAdams, Harley H., et Adam Arkin. 1997. « Stochastic Mechanisms in Gene Expression ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (3): 814-19. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.814>.
- Mehlretter, C. L., et C. E. Rist. 1953. « Sugar Oxidation, Saccharic and Oxalic Acids by the Nitric Acid Oxidation of Dextrose ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1 (12): 779-83. <https://doi.org/10.1021/jf60012a005>.
- Mermelstein, Lee D., Neil E. Welker, George N. Bennett, et Eleftherios T. Papoutsakis. 1992. « Expression of Cloned Homologous Fermentative Genes in *Clostridium Acetobutylicum* ATCC 824 ». *Nature Biotechnology* 10 (2): 190-95. <https://doi.org/10.1038/nbt0292-190>.
- Minet, Michèle, Marie-Elisabeth Dufour, et François Lacroute. s. d. « Complementation of *Saccharomyces Cerevisiae* Auxotrophic Mutants by *Arabidopsis Thaliana* CDNAs ». *The Plant Journal* 2 (3): 417-22. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313X.1992.t01-38-00999.x>.
- Moon, Tae Seok, Chunbo Lou, Alvin Tamsir, Brynne C. Stanton, et Christopher A. Voigt. 2012. « Genetic Programs Constructed from Layered Logic Gates in Single Cells ». *Nature* 491 (7423): 249-53. <https://doi.org/10.1038/nature11516>.
- Moon, Tae Seok, Sang-Hwal Yoon, Amanda M. Lanza, Joseph D. Roy-Mayhew, et Kristala L. Jones Prather. 2009. « Production of Glucaric Acid from a Synthetic Pathway in Recombinant *Escherichia Coli* ». *Applied and Environmental Microbiology* 75 (3): 589-95. <https://doi.org/10.1128/AEM.00973-08>.
- Nakamura, Charles E, et Gregory M Whited. 2003. « Metabolic engineering for the microbial production of 1,3-propanediol ». *Current Opinion in Biotechnology* 14 (5): 454-59. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2003.08.005>.
- Nandagopal, Nagarajan, et Michael B. Elowitz. 2011. « Synthetic Biology: Integrated Gene Circuits ». *Science* 333 (6047): 1244-48.

<https://doi.org/10.1126/science.1207084>.

- Nielsen, Alec A. K., Bryan S. Der, Jonghyeon Shin, Prashant Vaidyanathan, Vanya Paralanov, Elizabeth A. Strychalski, David Ross, Douglas Densmore, et Christopher A. Voigt. 2016. « Genetic Circuit Design Automation ». *Science* 352 (6281): aac7341. <https://doi.org/10.1126/science.aac7341>.
- O'Malley, Maureen A. 2009. « Making Knowledge in Synthetic Biology: Design Meets Kludge ». *Biological Theory* 4 (4): 378-89. https://doi.org/10.1162/BIOT_a_00006.
- Paddon, Chris J., et Jay D. Keasling. 2014. « Semi-Synthetic Artemisinin: A Model for the Use of Synthetic Biology in Pharmaceutical Development ». *Nature Reviews Microbiology* 12 (5): 355-67. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3240>.
- Peccoud, Jean, Megan F. Blauvelt, Yizhi Cai, Kristal L. Cooper, Oswald Crasta, Emily C. DeLalla, Clive Evans, et al. 2008. « Targeted Development of Registries of Biological Parts ». *PLOS ONE* 3 (7): e2671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002671>.
- Phillips, Ira, et Pamela Silver. 2006. « A New Biobrick Assembly Strategy Designed for Facile Protein Engineering », avril. <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/32535>.
- Pol, Jonathan, Guido Kroemer, et Lorenzo Galluzzi. 2016. « First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy ». *OncImmunology* 5 (1): e1115641. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1115641>.
- Prather, Kristala L Jones, et Collin H Martin. 2008. « De novo biosynthetic pathways: rational design of microbial chemical factories ». *Current Opinion in Biotechnology, Tissue, cell and pathway engineering*, 19 (5): 468-74. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.07.009>.
- Reardon, Kenneth F., Kelvin H. Lee, K. Dane Wittrup, et Vassily Hatzimanikatis. s. d. « Jay Bailey as Mentor—The Students' Perspective ». *Biotechnology and Bioengineering* 79 (5): 484-89. <https://doi.org/10.1002/bit.10402>.
- Reardon, Sara. 2014. « Microbiome Therapy Gains Market Traction ». *Nature* 509 (7500): 269-70. <https://doi.org/10.1038/509269a>.
- Ro, Dae-Kyun, Eric M. Paradise, Mario Ouellet, Karl J. Fisher, Karyn L. Newman, John M. Ndungu, Kimberly A. Ho, et al. 2006. « Production of the Antimalarial Drug Precursor Artemisinic Acid in Engineered Yeast ». *Nature* 440 (7086): 940-43. <https://doi.org/10.1038/nature04640>.
- Rodrigo, Guillermo, Javier Carrera, Kristala Jones Prather, et Alfonso Jaramillo. 2008. « DESHARKY: Automatic Design of Metabolic Pathways for Optimal Cell Growth ». *Bioinformatics* 24 (21): 2554-56. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn471>.

- Root-Bernstein, Robert. 2010. « Biology Is Technology: The Promise, Peril, and New Business of Engineering Life ». *JAMA* 304 (16): 1845-46. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1552>.
- Roure, Françoise. 2010. « Biologie de synthèse : une structuration rapide du paysage technologique, scientifique et institutionnel international qui requiert un investissement public à la hauteur des enjeux, : *Annales des Mines - Réalités industrielles* Février 2010 (1): 15-20. <https://doi.org/10.3917/rindu.101.0015>.
- Ruder, Warren C., Ting Lu, et James J. Collins. 2011. « Synthetic Biology Moving into the Clinic ». *Science* 333 (6047): 1248-52. <https://doi.org/10.1126/science.1206843>.
- Salis, Howard M., Ethan A. Mirsky, et Christopher A. Voigt. 2009. « Automated Design of Synthetic Ribosome Binding Sites to Control Protein Expression ». *Nature Biotechnology* 27 (10): 946-50. <https://doi.org/10.1038/nbt.1568>.
- Shetty, Reshma P., Drew Endy, et Thomas F. Knight. 2008. « Engineering BioBrick vectors from BioBrick parts ». *Journal of Biological Engineering* 2 (avril): 5. <https://doi.org/10.1186/1754-1611-2-5>.
- Shiue, Eric Chun-Jen. 2014. « Improvement of D-Glucaric Acid Production in Escherichia Coli ». Thesis, Massachusetts Institute of Technology. <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/87132>.
- Shiue, Eric, et Kristala L. J. Prather. 2012. « Synthetic biology devices as tools for metabolic engineering ». *Biochemical Engineering Journal* 65 (juin): 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2012.04.006>.
- Stephanopoulos, G., et J. J. Vallino. 1991. « Network Rigidity and Metabolic Engineering in Metabolite Overproduction ». *Science* 252 (5013): 1675-81. <https://doi.org/10.1126/science.1904627>.
- Stephanopoulos, George, Aristos A. Aristidou, et Jens Nielsen. 1998. *Metabolic Engineering: Principles and Methodologies*. Elsevier.
- Stephanopoulos, Gregory. 1999. « Metabolic Fluxes and Metabolic Engineering ». *Metabolic Engineering* 1 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1006/mben.1998.0101>.
- . 2012. « Synthetic Biology and Metabolic Engineering ». *ACS Synthetic Biology* 1 (11): 514-25. <https://doi.org/10.1021/sb300094q>.
- . s. d. « Metabolic Engineering: Perspective of a Chemical Engineer ». *AIChE Journal* 48 (5): 920-26. <https://doi.org/10.1002/aic.690480502>.
- Stephanopoulos, Gregory, et Anthony J. Sinskey. 1993. « Metabolic engineering — methodologies and future prospects ». *Trends in Biotechnology* 11 (9): 392-96. [https://doi.org/10.1016/0167-7799\(93\)90099-U](https://doi.org/10.1016/0167-7799(93)90099-U).
- Tian, Jingdong, Hui Gong, Nijing Sheng, Xiaochuan Zhou, Erdogan Gulari, Xiaolian Gao, et George Church. 2004. « Accurate Multiplex Gene Synthesis from

- Programmable DNA Microchips ». *Nature* 432 (7020): 1050-54.
<https://doi.org/10.1038/nature03151>.
- Tucker, Jonathan B., et Raymond A. Zilinskas. 2006. « The Promise and Perils of Synthetic Biology ». *The New Atlantis*, n° 12: 25-45.
- Vasconcelos, I., L. Girbal, et P. Soucaille. 1994. « Regulation of Carbon and Electron Flow in *Clostridium Acetobutylicum* Grown in Chemostat Culture at Neutral PH on Mixtures of Glucose and Glycerol. » *Journal of Bacteriology* 176 (5): 1443-50. <https://doi.org/10.1128/jb.176.5.1443-1450.1994>.
- Voigt, Christopher A., Stephen L. Mayo, Frances H. Arnold, et Zhen-Gang Wang. 2001. « Computational Method to Reduce the Search Space for Directed Protein Evolution ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (7): 3778-83.
<https://doi.org/10.1073/pnas.051614498>.
- Walaszek, Z., J. Szemraj, M. Narog, A. K. Adams, J. Kilgore, U. Sherman, et M. Hanausek. 1997. « Metabolism, Uptake, and Excretion of a D-Glucaric Acid Salt and Its Potential Use in Cancer Prevention. » *Cancer Detection and Prevention* 21 (2): 178-90.
- Weber, Wilfried, et Martin Fussenegger. 2012. « Emerging Biomedical Applications of Synthetic Biology ». *Nature Reviews Genetics* 13 (1): 21-35.
<https://doi.org/10.1038/nrg3094>.
- Wiechert, Wolfgang. 2001. « ¹³C Metabolic Flux Analysis ». *Metabolic Engineering* 3 (3): 195-206. <https://doi.org/10.1006/mben.2001.0187>.
- Willke, Thomas. 2014. « Methionine Production—a Critical Review ». *Applied Microbiology and Biotechnology* 98 (24): 9893-9914.
<https://doi.org/10.1007/s00253-014-6156-y>.
- Xie, Zhen, Liliana Wroblewska, Laura Prochazka, Ron Weiss, et Yaakov Benenson. 2011. « Multi-Input RNAi-Based Logic Circuit for Identification of Specific Cancer Cells ». *Science* 333 (6047): 1307-11.
<https://doi.org/10.1126/science.1205527>.

Liste des acronymes

AAAS	American Association for the Advancement of Science
Acide désoxyribonucléique	ADN
Acide RiboNucléique	ARN
ACS	American Chemical Society
AERES	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
AFM	l'Association de Française contre la Myopathie
AiChE	American Institute of Chemical Engineering
ALLENVI	Alliance nationale de recherche pour l'environnement
ARIIS	Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé
ASCO	Analyse Stratégique Collective
ATCG	Advanced Tools and Capabilities for Generalizable Platforms
AVIESAN	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé
BBF	BioBricks Foundation
BE	BioEngineering Department
BEH	Division of bioengineering and environmental health
BioFAB	International Open Facility Advancing Biotechnology
BPEC	Biotechnology Process Engineering Center
BU	Boston University
Caltech	California Institute of Technology
CBS	centre de biochimie structurale
CCOPT	Cell Culture Optimization Consortium
CEA	Commissariat de l'Énergie Atomique
CHO	Chinese Hamster Ovary
CiSB	Centre for Integrative Synthetic Biology
CNAM	Conservatoire National des Arts et Métiers
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CREA	Centre de Recherche en Épistémologie Appliquée
CSAIL	Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory
DARPA	Defense Advanced Research Projects Agency
DMA	DuPont-MIT Alliance
DOE	Department Of Energy
EBI	Energy Biosciences Institute
EECS	Electrical Engineering and Computer Science
ERASynBio	European Research Area Synthetic Biolog
ERC	Engineering Research Center
ESES	Ecole Supérieure d'Éthique des Sciences
ETC Group	Erosion, Technology, Concentration Group
FDA	Food and Drug Administration
GDR	Groupement De Recherche
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HST	Health Sciences & Technology Harvard
IAB	Industrial Advisory Board

IDT DNA	Integrated DNA Technologies
IFRIS	Institut Francilien Recherche Innovation Société
iGEM	International Genetically Engineered Machine competition
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
INSA	Institut national des sciences appliquées
iSSB	institut de biologie systémique et systémique
JCVI	John Craig Venter Institute
JGI	Joint Genome Institute
LISBP	Laboratoires d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés
MESR	Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche
MGH	Massachussets General Hospital
MIT	Massachussets Institute of Technology
MSI	Molecular Sciences Institute
NAE	National Academy of Engineering
NAS	National Academy of Sciences
NIH	National Institutes of Health
NIST	National Institute of Standards and Technology
NSB	National Science Board
NSF	National Science Foundation
OBS	Observatoire de la Biologie de Synthèse
OPECST	Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques
OSTP	Office of Science and Technology Policy
PGH	Projet Génome Humain
RBS	Ribosome Binding Calculator
SBC	Synthetic Biology Center
SBE	Society for Bioengineering
SBG	Synthetic Biology Group
SEED	Synthetic Biology: Engineering, Evolution & Design
STC	Science and Technology Center
SynBERC	Synthetic Biology Engineering Research Center
TWB	Toulouse White Biotechnology
UCSF	University of California San Francisco
UROP	Undergraduate Research Opportunity Program
WOS	Web of Sciences

Table des annexes

ANNEXES METHODOLOGIQUES	661
ANNEXE I	668
ANNEXE II.....	675
ANNEXE III	684

Annexes Méthodologiques

Dans un chapitre publié en 2017, Wyatt et al reviennent sur l'un des nœuds de la distinction entre méthodes qualitatives et quantitatives à savoir le statut de la citation scientifique. Les fondateurs des premiers outils et méthodes scientométriques adoptaient une approche normative héritée de la sociologie de Merton où la citation scientifique est considérée comme la récompense à la conformation à des normes supposées réguler la science. Depuis cette perspective normative, l'analyse des citations permettrait donc d'analyser la dynamique sociale de la science en particulier les dynamiques de stratification (Price) et d'émergence de discipline (Crane). Ces travaux sont vivement critiqués par des sociologues adeptes des méthodes qualitatives annonçant les travaux d'ethnographies de laboratoire attentifs aux pratiques et à la construction sociales des faits scientifiques. Ces derniers ironisent sur la capacité de ces méthodes à rendre compte de la circulation des savoirs scientifiques et des savoirs tacites fondant la production de faits scientifiques (Collins, 1974). Une synthèse de ces deux approches est proposée par Latour dans l'ouvrage « La vie de laboratoire » à travers ce qu'il appelle le cycle de crédibilité. Les citations scientifiques sont assimilées à autant de « lignes de défense » permettant de garantir la crédibilité scientifique d'un texte qui, une fois « armées » de citations, *devient* un fait scientifique. Cette théorie de la citation-anticipant les textes fondateurs de la théorie de l'acteur-réseau- n'a cependant pas, ou peu, été mobilisée dans les méthodes scientométriques qui ont privilégié la production d'indicateurs offrant des analyses macro de l'activité scientifique (Lukkonnen, 1997). Récemment, des approches computationnelles ont mis au point des approches de

cartographie automatiques de réseaux¹¹¹¹ permettant, comme le note le sociologue Dominique Vinck, de « *suivre la production des connaissances et l'évolution d'un domaine scientifique. A partir des relations tirées de l'analyse de publications [...] la cartographie des sciences (scientométrie) permet de suivre l'accueil et l'utilisation des publications ainsi que la façon dont se structurent et se transforment les sciences.* » (Vinck, 1997:p69). Nous avons pris le parti de mobiliser l'un de ces outils scientométriques pour suivre la production scientifique de la bio-ingénierie. Les différentes analyses de réseaux qui seront développées par la suite ont été menées grâce à la Plate-forme CorText et avec l'aide de Jean-Philippe Cointet dont les travaux les plus récents sont consacrés aux méthodologies d'enquête en sciences sociales à partir de traces textuelles.

L'analyse scientométrique a été réalisée sur des corpus de publications scientifiques construits à partir de la base de données *Thomson Reuters Web of Science* (WOS) qui offre un double avantage. Premièrement, le WOS fournit un référencement de publications scientifiques très large. Il est fréquent de considérer que les publications référencées dans cette base de données offre une approximation fidèle de la production d'articles académiques dans le monde. Deuxièmement, l'architecture¹¹¹² et l'interface du WOS permettent une extraction et une exploitation des données relativement simple qui rend l'analyse accessible¹¹¹³ aux néophytes et compatibles avec le traitement de la plate-forme CorText. Deux corpus ont ainsi été constitués dans l'optique de suivre et de comparer la dynamique de deux formes de bio-ingénierie. Le premier corpus est composé de 6 288 articles relatif à l'ingénierie métabolique, un domaine qui s'est

¹¹¹¹ Comme le note Jean-Philippe Cointet dans son mémoire d'Habilitation à Diriger les Recherches « La cartographie de réseau emprunte naturellement beaucoup à l'analyse de mots-associés. Pour autant, elle s'en distingue notamment par le mode de représentation qu'elle privilégie. Alors que les mots-associés ont transformé les relations de mots en indicateurs stratégiques, la cartographie de réseau continue de donner à voir les relations locales sans que l'espace ainsi décrit ne soit a priori ordonné. C'est également à ce titre qu'elle se distingue de l'analyse des correspondances dont l'espace géométrique résulte de facteurs censés expliquer la position de l'ensemble des variables. Les réseaux, même s'ils sont presque toujours visualisés en deux dimensions, peuvent être spatialisés de différentes manières. Et si le non-déterminisme des algorithmes de spatialisation peut être source d'anxiété de prime abord, il a l'avantage de relativiser l'importance des positions absolues et rappelle au lecteur (de la carte) que les distances topologiques sont premières. Pour autant, cette représentation graphique est également un véritable guide pour : repérer les groupes de nœuds les plus denses d'un seul regard, identifier les nœuds en position de ponts structuraux, etc. » (Cointet, 2017), p. 69.

¹¹¹² La base de données classe les articles selon différents champs (Titre, Auteur, Année de publication, Type de publication, Langues etc.).

¹¹¹³ La plupart des analyses sont réalisées depuis la plateforme Cortext, ouverte à tous, à partir d'une interface appelé CorText manager : <https://managerv2.cortext.net/dashboard>

développé à partir du milieu des années 90 (partie 1 et 2). Le second corpus rassemble 4 605 publications associées à la biologie synthétique, un domaine qualifié d'émergent né au milieu des années 2000 (partie 1 et 3). Deux types d'analyses ont conjointement été menés sur ces corpus.

A. *L'analyse de réseaux de co-citations*

Le premier type d'analyse concerne l'identification des dynamiques épistémiques à partir de réseaux de *co-citations* et non d'*inter-citations*. Le principe structurant du réseau de co-citations est fondé sur l'apparition commune de deux références citées dans la *même* liste de référence (à la différence de l'analyse d'*inter-citation* reliant la citation et les références citées). La logique sous-jacente à l'analyse de co-citation est que la structure du réseau de co-citation¹¹¹⁴ identifie les fondements épistémiques des communautés de scientifiques c'est-à-dire les œuvres séminales partagées par les différentes sous-communautés. De plus, la carte de co-citation est également informative pour saisir les relations entre les différents groupes épistémiques. Enfin, la cartographie emprunte beaucoup à l'analyse de mots associés et par conséquent à la théorie de l'acteur réseau. Les réseaux construits le sont à partir d'une analyse relationnelle de proche en proche ne prenant pas en compte les propriétés intrinsèques des entités représentées.

Notes au lecteur : La section suivante est extraite de l'article : Raimbault, B., Cointet, J. P., & Joly, P. B. (2016). *Mapping the emergence of synthetic biology*. PloS one, 11(9), e0161522. La délimitation de corpus a été spécifique en raison du caractère émergent de la biologie synthétique)

1) Delineation de corpus (specific to Synthetic Biology corpus)

We claim that quantitative analysis of scientific publications is a privileged way to unveil the structuration dynamics of an emerging scientific field. However, traditional bibliometric tools have two caveats that need to be overcome. First, most of the time they are built on already stabilized categories such as with keywords defined by

¹¹¹⁴ DéTECTÉE par un algorithme de détection communautaire automatique.

librarians. Synthetic biology obviously cannot be accurately described with such descriptors, as its categories are not yet stabilized. Second, traditional methods usually fail to capture the dynamic patterns underlying knowledge circulation between publications. Contrary to previous scientometric studies (Oldham), this paper focuses on the process of structuration and highlights the heterogeneous composition of the field. It is the first time that the dynamic process regarding the emergence of SynBio has been thoroughly analyzed with a systematic use of scientometric data. This use of innovative modeling and visualization capacities allows for the mapping of original textual entities pertaining to a publication's raw content (analyzed with natural language processing tools) and citation cascades. This section provides a brief account of the technical choices made for defining our corpus, and introduces our mapping strategy.

Defining a pertinent corpus of publications was the first major challenge that had to be addressed. We built an initial core corpus comprising articles extracted from the scientific publication database Thomson Reuters Web of Science. The articles matched the simple query condition: `\Topic=synthetic biology`". This first core corpus thus consisted of every article available on the platform that contained the term `\synthetic biology`" in the textual content of the bibliographic record. As we assume that authors working in the domain may not systematically use the expression `\synthetic biology`", we decided to perform a lexical extension (Mogoutov) allowing us to identify 11 supplementary terms specific to the field (see Supplemental Experimental Procedures). Additionally, this list was independently validated by four experts from the domain. Our final query was thus: `TS=\synthetic biology" OR \synthetic gene network" OR \Standard Biological Parts" OR \artificial genetic system" OR \synthetic genom*" OR \synthetic gene circuits" OR \minimal cells" OR \synthetic circuits" OR \synthetic networks" OR \synthetic cells" OR \minimal genome" OR \artificial gene networks`". Our final corpus was comprised of 4,605 publications². It is worth noting that our corpus is necessarily partly noisy. Although we may have tried alternative corpus delineation strategies (for instance (Rousseau)), our main claim is that the small proportion of articles which are not really Synthetic Biology papers have a negligible impact on the overall characterization of the field we provide. The specificity score of a term is assessed as follows: for each term "T", two queries including or not "synthetic biology" (namely `TS = T AND TS= "synthetic biology and TS= T`) are launched, resulting in two corpora. The ratio between the number of publications in each corpus provides a measure of the

specificity of term T regarding the core corpus. Only terms whose specificity was above 0.1 were selected.

2) Network analysis (Valid for Synthetic biology and Metabolic Engineering)

The epistemic and cognitive landscapes of the SynBio community were mapped through an analysis of a co-citation network. An analysis of both networks and comparison allowed us to identify the diffusion of scientific credit, readily visible through the co-citation map. Technically, the co-citation maps was produced by the following strategy:

- **We first selected the most frequent nodes** (the top 100 most frequently cited references or the top 200 most frequent terms). Natural language processing tools were first applied to titles, abstracts and keywords of articles to extract the most pertinent multi-terms in the corpus. The total number of nodes (in both lexical and co-citations networks) necessarily had to be stopped, but we claim this choice did not impact the resulting interpretation. Mapping such a large number of nodes or even a few thousand is intractable for practical reasons. Second, focusing on the 100 most cited references still allows us to provide a realistic account of the pool of the most salient knowledge that synthetic biology papers are keen to cite. In other words, we claim that the map resulting from the analysis of the co-citation network of the 100 most cited references does not qualitatively differ from the map that we may have obtained had we considered the 200 or even 1,000 most cited references, simply because the boundaries of epistemic groups are already retrieved when considering the top most highly cited references. Small variations may occur (clusters may split into sub-components, offering a finer-grained description for example) when adding new nodes, but the key point is that most of these new references will simply organize along the boundaries of the global landscape already detected through the analysis of the most widely cited references. If we take the authors' standpoint it also seems reasonable to think that a limited number of "landmarks" are actually used to mentally organize field structure" (even though this perception may be significantly variable). The most cited publications are certainly the most probable candidates to play this role. The same reasoning also applies to the lexical maps
- **Co-citation network was constructed as follows.** Two nodes (references or terms) were connected when they frequently appeared together in the same article (citations or in a terms list). A co-occurrence matrix was built, from which a proximity measure

between each pair of nodes was computed (a classical cosine distance was applied for co-citation networks, and we used a slightly more elaborate measure than that used in information retrieval to build the lexical network) (Sennelart, Weeds).

- **The network structure was then analyzed** with a community detection algorithm (also called a clustering algorithm). We utilized the Louvain algorithm to automatically reveal this high-level structure (Senelart). Finally, a dedicated spacialization algorithm enabled the arrangement of nodes in a representation optimizing the position of nodes such that their “geometric neighborhood” mimicked their “structural neighborhood” while coloring the automatically detected clusters. Citation analysis is a traditional scientometric technique (Small) that makes it possible to visualize clusters of related citations as the constituent sub-domains of a given research field. In our case we used the joint appearance of two cited references in the same reference list as the structuring principle of the co-citation network (as opposed to inter-citation analysis connecting citing and cited references). The rationale underlying co-citation analysis is that the structure of the co-citation network (detected through an automatic community detection algorithm) indexes the epistemic foundations of the research community, which consists of groups of seminal works shared by the various sub-communities. The co-citation map is also informative when it comes to understanding the relations between different epistemic groups. In line with co-word analysis, we claim that the vocabulary used in an article title and abstract is a satisfying proxy for describing its cognitive positioning.

Most of the maps presented here were obtained using the CorText Platform (<http://www.cortext.net>) developed by one of the authors.

B. Analyse des « groupes cœur »

Le second type d’analyse est consacré aux stratégies et luttes pour l’établissement de la crédibilité au sein de la communauté scientifique. L’importance de collectifs restreints dans la structuration d’une communauté scientifique est un élément fréquemment souligné par la littérature que cela soit depuis une perspective normative des citations scientifiques (Crane et les collègues invisibles¹¹¹⁵) ou bien constructiviste (Harry Collins

¹¹¹⁵ Crane identifie le rôle crucial d’un petit groupe de scientifiques - le collègue invisible - qui monopolise la reconnaissance scientifique et joue un rôle clé dans l’établissement des normes cognitives et sociales.

et les *core-set*¹¹¹⁶). Notre stratégie a alors consisté à mobiliser les outils scientométriques pour identifier un tel collectif que nous avons appelé « groupe cœur » (*core-group*). Cette appellation fait directement référence au *core-set* de Harry Collins et à l'idée que le collectif est lié par des pratiques décisives (*cœur*) dans la stabilisation d'un système expérimental. Elle s'en écarte cependant en réintroduisant le terme de groupe, initialement écarté par Collins au profit de celui de « set » en raison de sa « *connotation sociologique inappropriée* »¹¹¹⁷. Nous revendiquons au contraire la définition sociologique d'un tel groupe et la possibilité d'identifier des espaces d'interactions entre les membres ainsi que celle de définir des indicateurs afin de déterminer la position de chaque auteur. Trois indicateurs ont ainsi été développés en considérant que l'association de ceux-ci est une bonne approximation du capital scientifique: (1) la centralité des auteurs (un indicateur commun utilisé dans le réseau analyse pour mesurer dans quelle mesure un nœud est susceptible d'être un point de passage pour d'autres nœuds dans un réseau); (2) l'impact cumulatif de leurs publications dans le corpus; et (3) leur productivité (nombre d'articles dans le corpus).

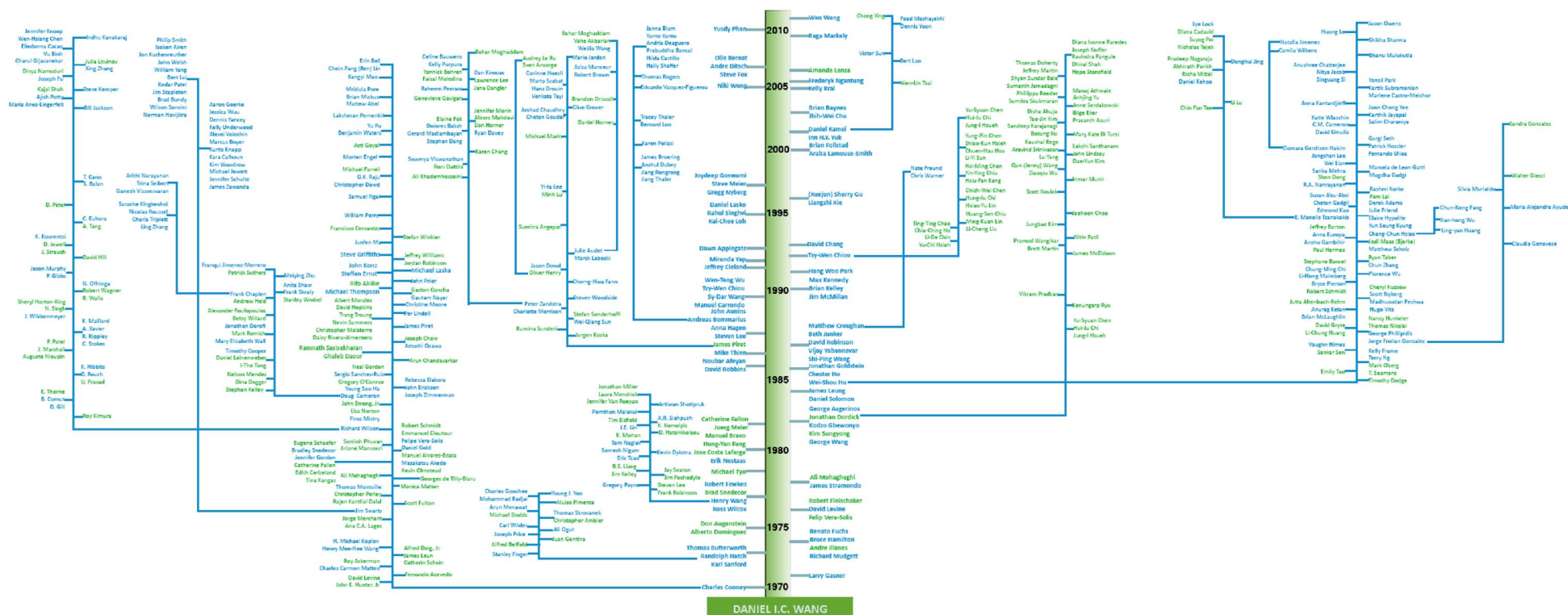
¹¹¹⁶ Collins propose le concept de *coreset* pour désigner les scientifiques «qui sont activement impliqués dans l'expérimentation ou l'observation, ou apportent des contributions à la théorie du phénomène, ou de l'expérience, de sorte qu'ils ont un effet sur l'issue de la controverse. (Collins 1981, 8).

¹¹¹⁷ 'The question of competitiveness between members of the *core-set* makes it necessary to refer to them as a 'set' rather than a group. The term 'group' has inappropriate connotations in sociology. A 'group' should be distinguishable from the society in which it is embedded by some sociometric index, and this sort of demarcation can only be carried through, without strain, where members of the group interact, on average, more frequently with one another than with outsiders - at least concerning certain topics. However, the members of a *core-set* will not necessarily interact frequently with one another, for some members may be enemies, and this can lead to almost complete lack of communication between them, except via third parties, in formal settings.' (Collins, 1981:8). We build on these critics to the richness of scientometrics tools and the relevance of the notion of group to interpret the emergence of a TSF." Collins, 1981.

Annexe I

Motif 1 : Faire produire la biologie moléculaire

DANIEL I.C. WANG ACADEMIC GENEALOGY



I graduated from MIT's Department of Chemical Engineering in 1988 and did a Post Doc at the Whitehead Institute of Biomedical Research (in molecular biology and protein folding) from 1988-1989. In March, 1989, I joined the Bioprocess R&D Department in the Merck Research Labs. Since joining Merck, I have successfully worked on a wide variety of bioprocessing projects: robotic aseptic sampling and sample processing from fermentors, vaccine process development, large-scale purification of HIV protease (material that was used in the first X-ray structure of this protein) and commercial enzymes, development of affinity fusion "tails" for recombinant proteins and scale-up of recombinant protein processing. In early 1991, I transferred to the Chemical Engineering R & D department where my group of 6 has developed scaleable synthetic processes for a variety of products, with emphasis on potential AIDS therapies.

The BPEC experience has been very beneficial to my actual *practice* of biochemical engineering. To me, foremost amongst the Center's benefits was the Center's strong support of undergraduate research. Using money provided by the Center, I was able to utilize undergraduate students in my graduate research. While providing obvious benefit to the undergraduates, this association with undergraduates allowed me to practice my technical management skills while also covering a lot of ground in my thesis area. One point I had assembled 6 undergraduates to truly work as a *team* under my direction. This provided me with invaluable experience in technical management, and allowed me to develop management tools and approaches which I still effectively use on a daily basis. Without the Center's support, the type and magnitude of undergraduate/graduate student interaction I experienced would not have been possible.

Just as important to my ability to practice biochemical engineering, the Center provided me with exposure to real industrial processes and the people and problems associated with those processes. Through the annual Center Symposium, participation in tours and roundtable discussions with consortium members, industrial participation in classes and directed inquiries from consortium members, I was able to talk with experienced members of the bioprocess industry. These individuals provided fascinating insight into bioprocess engineering practice, describing both troublesome operational aspects of various biochemical unit operations as well as giving a sense of what was *really* important to bioprocess development. The lessons learned from these discussions have, for me, led to new areas of bioprocess research as well as providing me with a bioprocess development background that might easily have taken me several years to obtain otherwise. In this case, I do not think my experience was unique. Since joining Merck, I recruit regularly at the University of Michigan, UC Berkeley and Caltech, am an adjunct professor at Rutgers, have given guest lectures at RPI, Michigan and Rutgers, and have "started up" biochemical engineering new hires from U. Penn., U. Delaware, U. Virginia and Princeton. With this much exposure to students and new hires, two things are evident: 1) MIT certainly stands amongst the best as requiring high academic achievement from its biochemical engineering students, and 2) MIT bioprocess students have a superior grasp of the practical facets of biochemical processing practice. The first of these points is heavily influenced by the existence of the Center. The latter of these points is due *solely* to the existence of the Center.

Motif 2: Hacker la Bio-ingénierie

Tableau récapitulatif de l'organisation et de la composition du SynBERC. Source: Rapport annuel de la NSF (2008)

Investigators			
Parts & Parts Composition			
Thrust Leader	Wendell Lim	Cell. & Mol. Pharma./ Biochem. & Biophysics	UCSF
Faculty Members	Adam Arkin	Bioengineering	UCB
	Carlos Bustamante	Physics/MCB/Chemistry	UCB
	Drew Endy	Biological Engineering	MIT
	Michael Gyamerah	Chemical Engineering	PVAMU
	Tanja Kortemme	Biopharmaceutical Chemistry	UCSF
	Susan Marqusee	Molecular Cell Biology	UCB
	Chris Voigt	Pharmaceutical Chemistry	UCSF
Non-Faculty Investigator	Thomas F. Knight	CSAIL/EECS	MIT
	Randy Rettberg	Biological Engineering	MIT
Devices & Device Composition			
Thrust Leader	Drew Endy	Biological Engineering	MIT

Faculty Members	Adam Arkin	Bioengineering	UCB
	Carlos Bustamante	Physics/MCB/Chemistry	UCB
	Raul Cuero	Agriculture and Human Sciences	PVAMU
	Michael Gyamerah	Chemical Engineering	PVAMU
	Jay Keasling	Chemical Engineering	UCB
	Wendell Lim	Cell. & Mol. Pharma./ Biochem. & Biophysics	UCSF
	Kristala Jones Prather	Chemical Engineering	MIT
	Chris Voigt	Pharmaceutical Chemistry	UCSF
Non-Faculty Investigator	Thomas F. Knight	CSAIL/EECS	MIT
	Randy Rettberg	Biological Engineering	MIT
Chassis			
Thrust Leader	George Church	Genetics	Harvard
Faculty Members	Adam Arkin	Bioengineering	UCB
	Drew Endy	Biological Engineering	MIT
	Jay Keasling	Chemical Engineering	UCB
	Kristala Jones Prather	Chemical Engineering	MIT
Non-Faculty Investigator	Thomas F. Knight	CSAIL/EECS	MIT
Human Practices			
Thrust Co-Leader	Kenneth Oye	Political Science / Engineering Systems	MIT
Thrust Co-Leader	Paul Rabinow	Anthropology	UCB
Faculty Members	Lawrence McCray	Center for International Studies	MIT
	Stanley Finkelstein	Harvard-MIT Health Sciences Tech	MIT-Harvard
	Jay Keasling	Chemical Eng & Bioengineering	UCB

	Drew Endy	Biological Engineering	MIT
	Kristala Prather	Chemical Engineering	MIT
	Randall Rettberg	Registry of Parts	MIT
	George Church	Genetics	Harvard
	Raul Cuero	Agriculture and Human Sciences	PVAMU
External participants	Rocco Casagrande	Biology / Risk Assessment	Gryphon
	Gerald Epstein	Physics / Risk Assessment	CSIS
	Arti Rai	Law and Intellectual Property	Duke

Education and Outreach Team			
Education Director	Susan Marqusee	Molecular & Cell Biology	UCB
Assoc. Education Dir.	Natalie Kuldell	Biological Engineering	MIT
Education Outreach Mgr.	Kate Spohr	QB3	UCB

Annexe II

Tableau récapitulatif de l'étude des 194 articles publiés par la revue académique *Metabolic Engineering* entre 1999 et 2004.

Liste des 10 premiers éléments sur les 194 articles publiés entre 1999 et 2004 (le nombre entre parenthèse indique le nombre d'articles)	Auteurs les plus prolifiques	Auteurs les plus cités (nombre de citations par le corpus)	Instituts de Recherche	Pays
1	Jens Nielsen, DTU (11)	Gregory Stephanopoulos (54)	Université de Rice (14)	Etats-Unis (104)
2	Ka-Yiu San Université de Rice, (11)	Jay Bailey, ETH Zurich, (37)	Danemark TU (13)	Allemagne (29)
3	Gregory Stephanopoulos, MIT (11)	Achim Marx Forschungszentrum Jülich, Germany (26)	MIT (11)	Pays-Bas (15)
4	George Bennett, Université de Rice (9)	Wolfgang Wiechert <u>Forschungszentrum Jülich, Germany (24)</u>	Delf TU (Pays Bas), (8)	Danemark (14)
5	Uwe Sauer, ETH Zurich (6)	Thomas Szyperski (élève Bailey) (22)	ETH Zurich (6)	France (8)
6	Jacqueline Shanks, Université de Rice, (6)	JJ Vallino (Elève Stephanopoulos) (22)	Université de Norvège (4)	Suisse (8)

7	Martin Yarmush, MIT (6)	Karsten Schmidt, DTU, (20)	Université du Minnesota (4)	Royaume-Uni (7)
8	Albert De Graaf, TNO, Pays-Bas (6)	Uwe Sauer (20)	Université d'Harvard (6)	Japon (7)
9	Costas, Maranas, Université de Pennsylvanie (5)	J Sambrook (20) Manuel de Clonage Moléculaire	Université du Maryland (6)	Canada (4)
10	Aristos Aristidou, Cargill puis VTT, Finlande (5)	B Christensen (Elève Nielsen), DTU (19)	Laboratoire Merck (4)	Norvège (4)

Tableau 2: Tableau récapitulatif de l'étude des programmes des cinq premières conférences internationale Metabolic Engineering.

Date	Lieu	Thème	Membres organisateurs	Aussi présents en tant qu'orateur
1996	Danvers, Massachusetts (USA)	Recombinant dna biotechnology: focus on metabolic engineering	Chair: Gregory Stephanopoulos Co-Chairs: David Anton, DuPont Barry Buckland, Merck.	Jay Keasling (Berkeley), James C Liao (Texas University)
1998	Elmau/Oberbayern (Allemagne)		Chair: Matthias Reuss, University of Stuttgart Co-Chairs: Anthony Sinskey, MIT Barry Buckland, Merck.	Adam Arkin (Stanford University), Jay Keasling (Berkeley), James C Liao (University of California)
2000	Cheyenne Mountain Conference Resort (Colorado)		Chair: Anthony Sinskey, MIT Co-Chairs: Jay Bailey, (ETH Zurich) Barry Buckland, Merck.	Gregory Stephanopoulos (MIT), James C Liao (University of California), Jay Keasling (Berkeley), James C Liao (University of California), Kristala Jones Prather (Merck) Jean-Pierre Mazat (Bordeaux University),

2002	Castelvechio Pascoli (Italie)	Applied Systems Biology	Chair: Jens Nielsen (Danmark) DTU Co-Chairs: James Liao (University of California Los Angeles) Kristala Jones Prather (Merck Research Labs) Sheri Nidositko (Merck Research Labs)	Anthony Sinskey (MIT), Gregory Stephanopoulos (MIT), Martin Fussenegger (ETH Zurich), Stéphane Guillouet, INSA, Jay Keasling (Berkeley)
2004	Squaw Creek Resort and Conference Center (Californie)	Genome Product	to Chair: James Liao (University of California, Los Angeles, USA) Co-Chairs: Douglas Cameron (Cargill, USA), Joseph Heijnen, (Technical University of Delft, Pays-Bas)	Kristala Jones Prather (MIT), Anthony Sinskey (MIT), Gregory Stephanopoulos (MIT), Huiming Zhao (University of Illinois), Phillipe Soucaille (METabolic EXplorer, France), Jay Keasling (Berkeley)

Tableau résumé de quelques indicateurs démographiques descriptifs de la communauté d'ingénierie métabolique. Le choix d'identifier les 10 premiers pays, organisations ou journaux est ici purement arbitraire.

Pays	Organisations	Journaux	Type de Publications
Etats-Unis (2269 publications soit 36,1%)	Institut supérieur coréen des sciences et technologies (KAIST avec 449 publications soit 7,1%)	Metabolic Engineering (656 publications soit 10,4%)	Articles académique (4195 soit 66,7%)
Chine (941 publications soit 15%)	Université de Berkeley, Californie (338 publications soit 5,4%).	Applied Microbiology and Biotechnology (341 publications soit 5,4%)	Review (1278 soit 20,3%)
Allemagne (642 publications soit 10,2%)	Jiangnan University (297 publications soit 4,7%)	Biotechnology and Bioengineering (289 publications soit 4,6%)	Meeting Abstract (320 soit 5,1%)
Corée du Sud (470 publications soit 7,5%)	Académie chinoise des Sciences (253 publications, soit 4%)	Microbial Cell Factories (206 publications soit 3,3%)	Proceeding papers (159 publications soit 2,5%)
Japon (375 publications soit 6%)	Université de l'Illinois (222 publications soit 3,5%)	Journal of Biotechnology (192 publications soit 3,1%)	Autres (340 publications soit 5,4%).
Royaume-Uni (288 publications soit 4,6%)	MIT (210 publications soit 3,3%)	Applied and Environmental Microbiology (169 publications soit 2,7%).	
Pays-Bas (264 publications)	Université de Rice	Current Opinion in	

publications soit 4,2%)	(198 publications soit 3,1%)	Biotechnology (165 publications soit 2,6%)	
Danemark (241 publications soit 3,8%)	DTU (Danemark, 193 publications soit 3,1%)	Abstract of papers of the American Chemical Society (163 publications, soit 2,6%)	
Inde (220 publications soit 3,5%)	Université de Los Angeles, Californie (130 publications, 2,1%)	Proceedings of the National Academy of Sciences (108 publications, soit 1,7%)	
France (184 publications soit 2,4%)	Université Technologique Chalmers (Suède, 123 publications, 2%)	Biotechnology for Biofuels (107 publications, soit 1,7%)	
Autres (396 publications soit 6,3%)	Autres (3880 publications soit 61,7%)	Autres (3892 publications soit 61,9%).	

Tableau récapitulatif de l'implication des membres du groupe-cœur dans la construction d'un milieu pour l'ingénierie métabolique. Ce tableau a été rempli à partir des informations disponibles en libre accès sur internet (base de données de brevets espacenet, site de réseaux professionnels comme linkedin ou bloomberg). Les champs indiquant « Non » n'impliquent pas nécessairement une absence de collaborations mais une absence de publicisation de la relation.

Auteur	Engagement auprès de l'industrie				Engagement dans la constitution de la communauté scientifique	
	Brevets 1118	Collaboration avec des compagnies	Scientific Advisory Board (SAB)	Fondateur de start-up	Editorial board de la revue Metabolic Engineering	Participation à l'organisation de la conférence internationale « Metabolic Engineering », membre de l'International Metabolic Engineering Society (IMES)
1 Jens Nielsen	30	+ de 15 compagnies	GlycoFi, Inc., Gothia Yeast Solutions, Genomatica, Inc., Evolva SA, Novogy Inc.,	N&N Biotechn ApS, (1997), Fluxome A/S (2002) MetaboGen AB (2011), MycoTeQ A/S (2006), Biopetrolia AB (2014), Elypta AB, (2017)	Oui Editorial Board (1999-2002), Assoc. Editor (2003-)	Oui*. Président fondateur de l'IMES, USA, Participation à l'organisation de ME IV, IX, XI,
2 Jay Keasling	32	Non	Evolva, Genomatica	Amyris (2003), LS9 (2005), Lygos (2010), Codon Devices (2004)	Oui (Editorial Board)	Oui*. Membre de l'IMES, Participation à l'organisation de MEIII, IV, VIII, IX
3 Sang Yup Lee	+ 600	Non	Genomatica	Non	Oui (Editorial Board)	Oui*. Fondateur de l'IMES, Participation à

¹¹¹⁸ Nombre minimal identifié soit via les CV en ligne soit via la base de données espace.net

						l'organisation de MEIII, IV, VIII, IX, XI
4 Gregory Stephanopoulos	50	(Ajinomoto, Mitshubishi)	Biofuels Capital Partners, LLC, Myriant Corporation	Promethegen Corporation (2008)	Oui (Editorial en chef)	Oui*. Fondateur de l'IMES, Participation à l'organisation de MEI, III, IV, VIII, IX, XI
5 James C Liao	+50	Non	Non	Gevo Inc (2005), Easel Biotechnologies (2010)	Oui (Editorial Board)	Oui*. Fondateur de l'IMES, Participation à l'organisation de MEIII, IV, V, VIII, IX, XI
6 Bernhard Palsson	40	Non	Genomatica	Cyntellect Inc. (1997), Genomatica (2000)	Oui (anciennement dans Editorial Board)	Oui*, Participation à l'organisation de MEIII, IX, XI
7 Jack Pronk	20	Non	Non	Non	Non	Oui*. Board de l'IMES Participation à ME
8 Percival Zhang	20	Non	Non	Cell-free Bioinnovations (2012), Gate Fuels (2010)	Non	Non*
9 Yong-Su Jin	20	Non	Non	Sugarlogix (2016)	Non	Non*
10 Jeroen Hugenholtz	8	Corbion Food Ingredients, NIZO Food Research, Coca Cola	Non	Non	Non	Non
11 Lars Nielsen	4	Expert for Dow Chemical, DuPont and GS Caltex	InSphero	Non	Oui (Editorial Board)	Oui*, Participation à l'organisation de ME VIII
12 Christoph Wittmann	20	Non	Non	MyBiotech (2017)	Oui (Editorial Board)	Oui*, Participation à l'organisation de MEIX, XI,

						XII
13 Hal Alper	11	Non	Non	Non	Oui (Editorial Board)	Oui*. Participation à l'organisation de IX, XII
14 Richard Dixon	39	Non	Non	Non	Non	Oui*, Organisateur de la conférence « Plant Metabolic Engineering » 2015
15 Paul Fraser	5	Non	Non	Non	Non	Non
16 Yun Chen	Non Renseigné	Non Renseigné	Non Renseigné	Non Renseigné	Non Renseigné	Non*
17 Mattheos Koffas	10	DuPont's Central Research and Development	Non	Non	Oui (Editorial Board)	Non*
18 Uwe Sauer (Elève Bailey)	8	Non	LS9	Non	Oui (Editorial Board)	Oui*, Participation à l'organisation de ME VIII, IX
19 Vassily Hatzimanikatis	3	DuPont, Cargill, and Cargill Dow	Non	Non	Oui (Editorial Board)	Oui*. Participation à l'organisation de ME VI, VI, IX, XI
20 Norihiko Misawa	18	Kirin Brewery Co., Ltd	Non	Non	Non	Non*
21 Michiel Kleerebezem	25	NIZO food research	Non	Non	Non	Non
22 Seon-Won Kim	22	Non	Non	Non	Non	Non
23 Bärbel Hahn-Hägerdal	14	Non renseigné	C5 Ligno Technologies	Non	Non	Non
24 Andrew D. Hanson	4	Non	Non	Non	Non	Organisateur de la conférence « Plant Metabolic Engineering » 2013, 2015, 2017

25 Lisbeth Cecilia Olsson	Non	Non	Non	Non	Non	Non*
26 Gerhard Sandmann	5	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
27 Ka-Yiu San	5	Non	Glycos Biotechnologies, Inc.	Non	Oui (Editorial Board)	Non*
28 Georges Bennett	Non	Non	Glycos Biotechnologies, Cobalt Technologies, Bioscience, Inc.	Non	Non	Participation à l'organisation de ME IX
29 Sarah O'Connor	Non	Non	Alkion Terpnet	Non	Oui (Editorial Board)	Organisatrice de la conférence « Plant Metabolic Engineering » 2013
30 Ramon Gonzalez	25	Non	Non	Glycos Biotechnologies (2007)	Oui (Anciennement Editorial Board)	Oui*. membre de l'IMES

Annexe III

Table 2: Répartition des membres du groupe cœur en fonction de leur appartenance aux approches décrites précédemment (AM = Approche Modulaire, IM = Ingénierie Métabolique, IG = Ingénierie Génomique and CP = Création de Protocell) ainsi que des trois indicateurs choisis précédemment: Coopération avec l'industrie (Indus.), Institutions cœur (Inst.) et Gouvernance (Gouv.). Concernant l'indicateur industrie, les couleurs distinguent les profils des en

Auteurs	Subfield	Institutions	Indus.			Inst.		Gouv.
			Brevets	Start-up	SAB	Biobrick™ (3)	SynBio (2)	
CA Voigt*	AM	MIT	+30	Asimov (2017)	Synlogic, DSM	3	Fondateur et éditeur en chef de ACS Synthetic Biology et de la conférence SEED	1 Industrialization of Biology: A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals (2015)
P Silver*	AM	Harvard	17	Karyopharm Therapeutics, Inc (2008)	Reify Corporation	3	Editorial Board, Organisatrice	2 Symposium on opportunities and challenges in the emerging field of synthetic biology: Synthesis report (2010) Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series. Washington, DC: The National Academies Press (2013)
D Endy*	AM	Stanford	1	Codon Devices (2004), Gen9		3	0	6 Addressing biosecurity concerns

				(2009)				related to the synthesis of select agents; Synthetic genomics: Options for governance (2006); Synthetic genomics: Options for governance (2007); Symposium on opportunities and challenges in the emerging field of synthetic biology: Synthesis report (2010) New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies (2010); Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series. Washington, DC: The National Academies Press (2013); SynBERC Sustainability Initiative Strategic Recommendations & Plan (“Sustainability Plan”) (2014).
J Keasling*	AM, IM	Berkeley	+30	Amyris (2003), Codon Devices (2004), LS9 (2005), Lygos (2010),	Evolva, Genomatica	3	2	2 SynBERC Sustainability Initiative Strategic Recommendations & Plan (“Sustainability Plan”) (2014) Industrialization of Biology: A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals (2015)
G Church*	AM, IM, CP	Wyss Institute	+200	Codon Devices (2004), LS9 Inc	(Très grand nombre)	3	1	2 A Synthetic Biohazard non-

				(2005), Gen9 (2009) (parmi un très grand nombre)				prolifération Proposal (2004) New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies (2010)
J Collins*	AM	MIT/Wyss Institute	+100	Cellicon Biotechnologies (2002), Sample6, Inc. (2006), Synlogic (2014)	Synlogic, Joule Unlimited (parmi beaucoup d'autres)	0	2	1 New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies (2010)
R Weiss*	AM	MIT	24	RAS	Moderna Therapeutics	2	1	2 Synthetic biology: Applying engineering to biology, Report of a NEST High-Level Expert Group (2005) New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies (2010)
A Arkin*	AM	Berkeley	3	RAS	Berkeley Lights, Inc.	2	1	0
W Lim*	AM	UCSF	16	Cell Design Labs, Inc. (2017)	RAS	2	1	1 Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series. Washington, DC: The National Academies Press (2013)
M Fussenegger	AM	ETH Zurich	23	BioVersys (2008)	MedTech Innovation Partners AG	2	2	0
F Arnold	AM	Caltech	98	Gevo, Inc (2005), Provivi (2013)	DuPont, Illumina, Inc.,	0	1	0

					Genomatica, Amyris			
C Smolke	AM	Stanford	21	Antheia Inc. (2013)	Codon Devices	2	1	1 Symposium on opportunities and challenges in the emerging field of synthetic biology: Synthesis report (2010)
J Hasty	AM	UCSD	4	Quantitative BioSciences, Inc (2013)	RAS	0	1	0
T Lu	AM	MIT	49	Synlogic (2014), BiomX Ltd (2015)	Engine Biosciences Pte. Ltd, AmpliPhi Biosciences	1	1	0
X Wang	AM	Arizona State	1	RAS	RAS	1	0	0
D Mcmillen	AM	Toronto	12	RAS	Xcyte Therapies Inc	1	0	0
W Weber	AM	BIOS (Freiburg)	6	BioVersys (2008)	Redbiotec AG	1	0	0
L You	AM	Duke Univrsty	0	RAS	RAS	1	1	0
G Stephanop oulos	AM	MIT	50	Promethegen Corporation (2008)	Biofuels Capital Partners, LLC, Myriant Corporation	1	0	0
T Segall- Shapiro	AM, IG	MIT	1	RAS	RAS	1	0	0
J Liao	AM, IG, IM	UCLA	+50	Gevo Inc (2005),	RAS	0	1	0

				Easel Biotechnologies (2010)				
M Elowitz	AM	Caltech	2	RAS	Codon Devices	0	1	1 Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series. Washington, DC: The National Academies Press (2013)
S Benner	AM	FAME	51	EraGen Biosciences (1994), Firebird BioMolecular Sciences LLC (2005)	RAS	0	0	0
V De Lorenzo	AM	CNB Madrid	6	Bacmine (2015)	Bionostra S.L	0	1	2 Symposium on opportunities and challenges in the emerging field of synthetic biology: Synthesis report. (2010) Next steps for European synthetic biology: a strategic vision from ERASynBio (2014)
Y Zhang	AM, IM	Virginia Tech	20	Cell-free Bioinnovations (2012), Gate Fuels (2010)	RAS	0	0	0
C Hutchison	IG	JCVI	15	RAS	Synthetic Genomics	0	0	0
C Venter'	IG	JCVI	59	Synthetic	PathoGenetix,	0	0	1

				Genomics Inc. (2005), J. Craig Venter Institute, Inc (2006), human longevity Inc. (2013), Agradis, Inc. (2014) etc.	Inc., Kernel, Excel Venture Management etc.			New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies (2010)
H Zhao	IG, IM	Illinois University	15	Life Foundry Inc (2017)	Gevo Inc, Myrian, Dow Chemicalt	0	1	1 Industrialization of Biology: A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals (2015)
A Moya	PC, IG	University of Valencia	1	RAS	RAS	0	0	0

Tableau récapitulatif des rapports à partir desquels l'indicateur 'Gouvernance' a été créé.

UK Synthetic Biology Roadmap Coordination Group 2012 A Synthetic Biology Roadmap for the UK (Swindon: Technology Strategy Board).	JCVI 2007 Synthetic genomics: Options for governance	Woodrow 2014 Research Agenda for Ecological Implications	Ethics of synthetic biology	DOE 2013 Synthetic Biology: Report to Congress	Woodrow 2008 Trends in American and European press coverage of synthetic biology: Tracking the last five years of coverage
--	---	---	------------------------------------	---	---

<p>Synberc. 2014 Engaging the public about synthetic biology awareness and Impressions of Synthetic Biology. A Report of Findings Based on a National Survey of Results (Washington, DC</p>	<p>Church and Society Council 2010 Synthetic biology call for views - submissions</p>	<p>Woodrow Hart Opinion Surveys: 2008, 2009, 2010, 2013, 2014 (focus groups)</p>	<p>International Risk Governance Council, 2010 Risk Governance of Synthetic Biology</p>	<p>OECD. 2014. Emerging Policy Issues in Synthetic Biology</p>	<p>ERA NET 2009 TESSY Achievements and Future Perspectives in Synthetic Biology</p>
<p>The National Academies 2013 Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series.</p>	<p>Synbiosafe 2007 Synthetic biology & biosecurity: Awareness in Europe</p>	<p>Woodrow 2013 Seven MythS & Realities about Do-It-Yourself Biology</p>	<p>House Of Commons (2009-2010) Bioengineering seventh report of session 2009-10: Report, together with formal minutes, oral and written evidence</p>	<p>BSI Group 2015 Guide to the Use of standards for digital biological information in the design, construction and description of a synthetic biological system</p>	<p>Woodrow 2010 New life, old bottles: regulating first-generation 2010 products of synthetic biology</p>
<p>European Commission Synthetic Biology I Definition, Opinion, 2014.</p>	<p>Constructing life: The world of synthetic biology</p>	<p>Georges Chruuch 2004 A Synthetic Biohazard O-proliferation Proposal</p>	<p>Genewatch 2010 Bioscience for Life? Who decides what research is done in health and agriculture?</p>	<p>BBSRC Synthetic biology: a deliberation aid</p>	<p>Royal Academy of Engineering 2009 Synthetic biology: Public dialogue on synthetic biology</p>
<p>European Commission Synthetic Biology II Risk assessment methodologies 2015.</p>	<p>European Academies Science Advisory Council 2010 Realising European potential in synthetic biology: scientific opportunities and good governance</p>	<p>NEST High-Level Expert Group 2005 Synthetic biology: Applying engineering to biology</p>	<p>OCDE 2010 Symposium on opportunities and challenges in the emerging field of synthetic biology: Synthesis report</p>	<p>UN Convention on Biological Diversity background papers</p>	<p>Woodrow 2009 Ethical issues in synthetic biology: An overview of the debates</p>

<p>European Commission Synthetic Biology III Preliminary Opinion on Synthetic Biology III Research priorities, 2015.</p>	<p>SynBIOSAFE 2008 Background document for the SYNBIOSAFE econference</p>	<p>NEST Group 2006 An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America: Final Report on Analysis of Synthetic Biology Sector</p>	<p>NSABB 2006 Addressing biosecurity concerns related to synthetic biology</p>	<p>SynBERC 2014 Sustainability Initiative Strategic Recommendations & Plan ("Sustainability Plan")</p>	<p>Lloyd 2009 Synthetic biology: Influencing development,</p>
<p>ERASynBio (2014) Next steps for European synthetic biology: a strategic vision from ERASynBio.</p>	<p>Royal Society 2008 Synthetic biology: Scientific discussion meeting summary</p>	<p>SABB Working Group on Synthetic Biolog 2006 Addressing biosecurity concerns related to the synthesis of select agents</p>	<p>Woodrow 2015 Trends in synthetic biology research funding in the United States and Europe</p>	<p>Woodrow 2014 Communicating Synbio</p>	<p>Infoscience 2010 Emerging risks: Sources. Drivers and governance issues</p>
<p>Industrialization of Biology: A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals 2015</p>	<p>BBSRC 2008 Synthetic biology: Social and ethical challenge</p>	<p>Rathenau Instituut 2006 Constructing life: Early social reflections on the emerging field of synthetic biology</p>	<p>BBSRC 2010 Synthetic Biology Dialogue</p>	<p>Woodrow 2013 Synthetic Biology Project. Tracking Synthetic Biology in Europe. Washington,</p>	<p>EUROSFAIRE 2007 Synthetic biology: A NEST pathfinder initiative</p>
<p>JCVI 2014 Synthetic biology and the U.S. biotechnology regulatory system</p>	<p>Synthetic Biology Regulators' Meeting: Public Statement</p>	<p>ETC Group 2007 Extreme genetic engineering: An introduction to synthetic biology</p>	<p>The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2010 New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies</p>	<p>Peter D. Hart Research Associates, Inc 2008 Awareness of and attitudes towards nanotechnology and synthetic biology: a report of findings</p>	<p>Maison Blanche 2011 Principles for Regulation and Oversight of Emerging Technologies</p>

NIH. 2013 NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules	ETC Group 2008 Commodifying Nature's Last Straw? Extreme Genetic Engineering and the Post-Petroleum Sugar Economy.				
--	--	--	--	--	--