RECHERCHES DUALES A RISQUE - Recommandations pour leur pris en compte dans les processus de conduite de recherche en biologie

Henri Korn, Olivier Pironneau, Anne Fagot-Largeault, Brigitte d'Artemare, Nicolas Becard, Sylvie Zini, Laurent Bellanger, Alexei Grinbaum, Bernard Poulain, Jean-Claude Sarron, et al.

▶ **To cite this version:**

Henri Korn, Olivier Pironneau, Anne Fagot-Largeault, Brigitte d'Artemare, Nicolas Becard, et al.. RECHERCHES DUALES A RISQUE - Recommandations pour leur pris en compte dans les processus de conduite de recherche en biologie. [0] Académie des Sciences. 2019. hal-03408946

HAL Id: hal-03408946
https://hal.inrae.fr/hal-03408946

Submitted on 29 Oct 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.

CONSEIL NATIONAL
CONSULTATIF POUR
LA BIOSÉCURITÉ

RECHERCHES DUALES A RISQUE

RECOMMANDATIONS POUR LEUR PRISE EN COMPTE DANS LES PROCESSUS DE CONDUITE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL DU CNCB
VERSION DESTINÉE AUX ORGANISMES DE RECHERCHE.
COORDONNÉ PAR PATRICE BINDER ET HENRI KORN

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ 3

01 / MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL ET MÉTHODE DE TRAVAIL 4

1/1 MANDAT 4

1/2 MODE DE TRAVAIL DU GT : CHARTE DE BONNES PRATIQUES FACE AUX « RECHERCHES DUALES EN BIOLOGIE » 5

02 / INTRODUCTION 6

2/1 DÉFINITION ET EXEMPLES DE « RECHERCHES DUALES PRÉSENTANT DES RISQUES INACCEPTABLES » 7

03 / DÉFINITIONS ET EXEMPLES DE « RECHERCHES DUALES PRÉSENTANT DES RISQUES INACCEPTABLES » 8

3/1 DÉFINITIONS 8

3/2 DOMAINES CONCERNÉS PAR LES RECHERCHES DUALES À RISQUE INACCEPTABLES (MÉSUSAGE ET BÉNÉFICES NON AVÉRÉS) EN SCIENCE DU VIVANT 10

04 / ÉTAT DE LA RÉFLEXION NATIONALE ET INTERNATIONALE ET DES EXPÉRIENCES DE GUIDES OU DE CHARTES RÉDIGÉES DANS LE MONDE, RÈGLEMENTATIONS AFFÉRENTES ... 16

4/1 FRANCE 17

4/2 UNION EUROPÉENNE 17

4/3 GRANDE-BRETAGNE 18

4/4 ITALIE 18

4/5 PAYS-BAS 18

4/6 ALLEMAGNE 18

4/7 SUÈDE 18

4/8 SUISSE 19

4/9 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE 19

4/10 ORGANISATIONS INTERNATIONALES 19

05 / STRATÉGIES DE SURVEILLANCE DES PROJETS DE RECHERCHE POUVANT PRÉSENTER UN RISQUE DE DUALITÉ « INACCEPTABLE » 20

5/1 LE CAS DES DOSSIERS POUR RECHERCHES SUR DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS (OGM) TRAITÉS PAR LE HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES (HCB) 20

5/2 UN EXEMPLE CONCRET DE PRISE EN COMPTE DE LA « DUALITÉ » DANS UN PROGRAMME 21

06 / ENJEUX POUR LA RECHERCHE SCIENTIFIQUES 22

6/1 PROPOS LIMINAIRES 22

6/2 ENJEUX PRIORITAIRES 23

07 / CONCLUSION 24

RÉSUMÉ

Les techniques et technologies disponibles pour la recherche en sciences de la vie, et les avancées qui en découlent, conduisent à s'interroger de manière de plus en plus pressante sur le caractère éthique et sur l'utilité de certaines recherches, en raison notamment des risques non justifiés qu'ils peuvent faire courir pour la santé de l'homme, sa sécurité ou celle de son environnement. La prolifération d'armes biologiques ou le bioterrorisme représentent à cet égard des mésusages possibles, et donc des enjeux de sûreté d'une réelle actualité.

Certaines de ces recherches sont qualifiées de « recherches duales à risque ». Elles sont définies dans le présent rapport. Elles peuvent être « inacceptables », et donc non pertinentes si les perspectives de bénéfices, en regard des risques perçus, ne sont pas convaincantes. Elles nécessitent une évaluation, toujours difficile, de la balance bénéfice/risque.

Les enjeux pour la crédibilité de la recherche scientifique en biologie sont donc importants et impliquent une prise de conscience de plus en plus aiguë par les acteurs de la recherche et ce, à tous les niveaux de responsabilité.

Quelques exemples de travaux présentant les caractéristiques d'une « recherche duale à risque » publiés récemment, sont rappelés dans ce rapport. Certains ont fait l'objet de controverses dans la presse scientifique, parfois relayées par la presse d'opinion. Les débats qu'ils suscitent, et qu'ils susciteront encore, démontrent que cette problématique dépasse le cercle de la communauté scientifique.

De nombreux pays s'interrogent sur la meilleure manière d'aborder ces questions. Des processus plus ou moins élaborés font état de propositions à cet effet ou ont pu être expérimentés, par exemple à l'occasion de programmes européens. Il était donc important que le Conseil National Consultatif pour la Biosécurité (CNCB) se saisisse de la question et soulignent les principaux enjeux notamment en matière de formation et de recherche scientifique, mais également en termes de transfert des connaissances et de surveillance de la circulation et des séquences d'oligonucléotides.

CES ENJEUX PRIORITAIRES CONCERNENT,

- **l'information et la formation** des futurs acteurs de la recherche aux notions de « recherche duale à risque » dans les modules de formation des écoles doctorales consacrés aux questions de « science et société » et d'« éthique scientifique » ; le succès de cette formation passe par la sensibilisation des responsables d'établissements ou d'organismes de recherche publics ou privés aux « recherches duales à risque », dont les possibles mésusages de la science ;
- la mise en place d'un **comité « recherches duales à risque » au sein des établissements de recherche,** pour accompagner la direction et les équipes de recherche dans l'identification du caractère « à risque » de certains projets et pour promouvoir localement l'information sur les « recherches duales à risque » dont leur mésusage ; le fonctionnaire de sécurité défense (FSD) devrait être associé à ce comité ;
- **l'intégration d'une évaluation « dualité à risque »** dans l'examen des projets de recherche. Cette mission pourrait être assurée par le Haut conseil pour les biotechnologies (HCB) au profit notamment des financeurs dont l'ANR. Le HCB pourrait ainsi tenir une base de données confidentielle des « recherches duales à risque », et procéder à un « retour d'expérience » au profit de toute la communauté scientifique. Les « recherches duales à risque » financées devraient pouvoir être accompagnées par un comité de suivi « dualité », indépendant de la conduite de projets et libre de tout conflit d'intérêt ;
- une **action volontariste au sein des instances internationales** pour que soit mis en place un contrôle efficace des transferts de séquences de gènes et des oligonucléotides de synthèse associés et une surveillance de l'accès aux bases de données concernées ;
- la **reconnaissance du CNCB en tant qu'instance de recours,** notamment pour les publications concernant des « recherches duales à risque ».

01

MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL ET MÉTHODE DE TRAVAIL

1/1 MANDAT

Le mandat confié par le CNCB à MM. Henri Korn et Patrice Binder avait pour objectif de proposer à la communauté scientifique des pistes de travail pour la définition de bonnes pratiques destinées à la prise en compte des questions posées à la recherche scientifique dans les sciences de la vie lorsqu'elle est confrontée à un problème d'usage dual en sciences de la vie.

Cette question est universelle, mais elle a pris ces dernières années une acuité particulière en biologie. Elle peut poser un véritable dilemme pour certains scientifiques en raison de la complexité d'une évaluation objective de la balance bénéfice/risque de leurs recherches. Les recommandations en termes de formation et d'information revêtent donc dans ce contexte une importance particulière et cruciale.

L'objet du présent mandat, dont l'intitulé et le texte figurent en annexe 1, est d'élaborer un guide de rédaction d'une charte de bonnes pratiques pour la mise en œuvre de mesures de biosécurité [1], destiné aux universités et aux organismes de recherche publics ou privés (EPST, instituts, ...) [2].

1 Au sens de l'article 1er du décret n°2015-1095 du 31 août 2015 relatif au Conseil national consultatif pour la biosécurité : « *On entend par :*
Sécurité biologique : l'ensemble des mesures et des pratiques visant à protéger les personnes et l'environnement des conséquences liées à l'infection, à l'intoxication ou à la dissémination de micro-organismes ou de toxines ;
Sûreté biologique : l'ensemble des mesures et des pratiques visant à prévenir les risques de perte, de vol, de détournement ou de mésusage de tout ou partie de micro-organismes ou de toxines dans le but de provoquer une maladie ou le décès d'êtres humains. »

2 Ce guide doit notamment identifier les critères de dualité les plus pertinents permettant d'évaluer, dès sa conception et tout au long de sa conduite, un projet de recherche. Il pourra, le cas échéant, être un instrument à la disposition des comités « éthique et recherche » des universités et des établissements de recherche publics et privés qui pourraient y trouver l'opportunité de se saisir de ces questions au cours de leurs travaux. Il pourra être un référentiel pour inclure la biosécurité dans les programmes d'enseignement pertinents.

1/2 MODE DE TRAVAIL DU GT : CHARTE DE BONNES PRATIQUES FACE AUX « RECHERCHES DUALES EN BIOLOGIE »

Un groupe de travail de 19 personnes, proposées en raison de leurs compétences ou de leur fonction, d'une part par le ministère chargé de la recherche et d'autre part par différents établissements ou instituts de recherche, a été constitué [3]. Ce groupe de travail s'est réuni neuf fois entre le 12 septembre 2017 et le 18 septembre 2018. Cinq de ces réunions ont été consacrées à l'audition d'experts [4].

Dès ses premières réunions, le groupe de travail a exprimé le souhait que le rapport fasse état d'une définition claire et consensuelle de ce que l'on entend par une « recherche duale » dans le cadre du travail confié au groupe par le CNCB. Cette expression a des significations très différentes selon les interlocuteurs et le contexte où elle est employée. La définition qui a été retenue précise qu'une recherche duale est dans ce contexte une recherche qui présente des risques de détournement à des fins illégitimes (mésusage) ou qui peut présenter un risque de conséquences inacceptables pour la santé ou l'environnement. Il s'agit donc de « recherches duales à risque », expression qui sera utilisée dans le rapport.

Le mandat du groupe de travail précisait que celui-ci devait formuler des recommandations n'ayant pas de caractère juridiquement contraignant, dans le but notamment de favoriser la sensibilisation et la formation aux questions de sécurité et de sûreté en recherche biologique. Il devait pour cela s'inspirer de documents et chartes existantes, ainsi que d'expériences concrètes d'accompagnement de « recherches duales à risque ». A cette fin, le groupe de travail a organisé des entretiens avec des personnalités du monde de la recherche, choisies pour leurs fonctions ou leur expertise sur des thématiques directement concernées comme indiqué dans l'Annexe 3.

Le groupe de travail a également recherché dans la littérature des exemples récents et pertinents de « recherches duales à risque » ayant fait éventuellement l'objet de controverses. Il s'est également intéressé aux dispositifs proposés ou mis en place à l'étranger pour le suivi de telles recherches.

A l'issue de ces entretiens et du travail de recherche bibliographique énoncé ci-dessus, le groupe de travail a considéré que les recommandations qu'il devait formuler dépassaient le cadre strict d'un guide pour la rédaction d'une charte de bonnes pratiques. Il a donc fait évoluer le titre de son rapport qui est intitulé : *« Recherches duales à risque - Recommandations pour leur prise en compte dans les processus de conduite de recherche en biologie »*.

Les recommandations formulées par le groupe de travail ont été classées en fonction des destinataires auxquels elles s'adressent plus particulièrement. Cinq de ces recommandations sont prioritaires. Elles peuvent être mises en œuvre rapidement sans entraîner des coûts supplémentaires pour les finances publiques.

3 La liste des membres du groupe de travail est disponible en Annexe 2.

4 La liste des experts auditionnés est présentée en Annexe 3.

02

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, l'accumulation de nouvelles connaissances en sciences du vivant, à la fois théoriques et pratiques, ont donné lieu à des développements parfois inattendus, susceptibles d'offrir des possibilités sans précédent d'améliorer les conditions de vie de l'homme et de son environnement. Cela concerne les questions de santé, les sphères animales, végétales et l'environnement, ainsi que le potentiel économique de ressources disponibles dans de nombreux secteurs. Les savoirs et savoir-faire en biologie et biotechnologie sont en passe de bouleverser bien des comportements et des modes de pensée qui posent assurément des questions éthiques et sociétales. Dans le même temps, un questionnement éthique est posé. Il porte sur l'opportunité de la prise de risque dans la conduite de certaines recherches en raison, soit du « mésusage » qui pourrait en résulter, soit du fait d'un possible impact majeur sur la santé publique ou l'environnement. Parmi les risques de mésusage, la prolifération d'« armes biologiques » ou le « bioterrorisme » représentent des risques majeurs, donc des enjeux de sûreté qui sont d'une réelle actualité.

Cependant, en biologie, les questions relatives au « mésusage », ou celles impliquant des recherches dont la balance bénéfice/risque est négative donc possiblement « inacceptables » n'ont pas fait l'objet des débats et des prises de position à la hauteur de leurs enjeux. Or, ces questions suscitent de plus en plus d'interrogations, y compris dans la communauté scientifique, comme cela a pu être observé, par exemple lors de débats récents sur le « mésusage » possible des techniques d'édition des acides nucléiques et de la biologie de synthèse.

On entend par « mésusage » ou « détournement d'usage » des travaux qui pourraient conduire à des actes malveillants : terrorisme ou attentat, sabotage, acte criminel à visée individuelle ou collective, *etc.* Les recherches concernées par le « mésusage », ou dont la prise de risque pour la santé publique et l'environnement pose la question de leur justification, sont qualifiées de **« recherches duales à risque ».** De fait, le « mésusage » des savoirs et des savoir-faire, ou le caractère inacceptable de certaines recherches sont aujourd'hui une source d'inquiétudes et d'interrogations en raison notamment des menaces qui peuvent en résulter.

La **définition du caractère dual** d'une recherche varie selon le contexte dans lequel ce terme est employé. Pour notre propos, celle qui sera retenue correspond plus précisément au **risque de mésusage ou de prise de risque non justifiée.** C'est le caractère inacceptable de ces risques (lorsqu'ils sont reconnus) qui doit conduire à renoncer éventuellement à certaines recherches « duales ».

Il est important de souligner que reconnaitre qu'une recherche présente des risques, notamment celui de mésusage, n'implique pas systématiquement l'abandon de celle-ci notamment si les bénéfices attendus sont importants. En revanche, il convient d'avoir conscience de ces risques et d'être en mesure d'en motiver les enjeux face aux risques identifiés. Les scientifiques ont par conséquent une responsabilité particulière dans la prise en compte du caractère dual et dans l'analyse des risques (mésusage ou balance bénéfice/risque) liés aux retombées de leurs investigations, voire dans leur poursuite mêmes, malgré le fait que l'évaluation de la balance bénéfice/risque des recherches qu'ils entreprennent est un exercice toujours difficile.

L'objectif du présent rapport est de faire des propositions concrètes s'adressant aux différents niveaux de responsabilité du monde de la recherche et de la décision de la politique de la recherche et des formations qui en dépendent, dans le but de mieux maitriser les risques de « mésusage » ou de « détournement d'usage » de savoirs et de savoir-faire, notamment en biologie. L'accent sera mis sur la sensibilisation des acteurs aux risques qu'une recherche duale non justifiée pourrait faire courir à la santé publique ou à l'environnement. Afin d'illustrer le bien-fondé du propos, il sera présenté quelques exemples de recherches dans différents domaines qui ont conduit, ou auraient pu conduire, leurs porteurs ou la communauté scientifique à s'interroger sur leur caractère « dual » et sur l'opportunité de les poursuivre 5. Il sera fait état des travaux, documents et dispositifs existant dans différents pays ayant déjà amorcé une réflexion sur le sujet et/ou pris des mesures incitatives, voire règlementaires pour y répondre.

5 Sans méconnaitre l'importance croissante des neurosciences, notamment du caractère potentiellement dual de leur couplage aux recherches en « intelligence artificielle », le groupe de travail a limité le choix des exemples cités à des travaux faisant essentiellement appel à des techniques de biologie moléculaires et d'intervention sur les génomes. Il va néanmoins de soi que certaines des recommandations de ce rapport pourraient utilement s'appliquer à d'autres domaines scientifiques que celui de la biologie classique.

03

DÉFINITION ET EXEMPLES DE « RECHERCHES DUALES PRÉSENTANT DES RISQUES INACCEPTABLES »

3/1 DÉFINITIONS

Les termes « double-usage », « dual », « dualité », font référence à des concepts qui sont différents, voire contradictoires, et même antinomiques, selon les interlocuteurs, les instances et les textes auxquels ils se rapportent. En préambule à toute utilisation de ces termes, il est important de rappeler leur définition et le contexte dans lequel ils sont utilisés.

On désigne par « biens à double usage » (BDU), des matériels, des produits (biens tangibles), des logiciels, des technologies, et même des informations ou des savoir-faire (bien intangibles), susceptibles d'avoir une utilisation tant civile que militaire [6]. L'utilisation militaire de ces biens est le plus souvent légitime et parfois soumise à des contrôles notamment lors d'échanges ou de transferts internationaux [7]. Par contre, leur utilisation est illégitime lorsqu'elle s'inscrit dans le développement d'armements prohibés par des conventions internationales auxquelles la

6 Il s'agit de biens matériels, produits ou techniques développés à des fins d'applications civiles, mais pouvant avoir un usage militaire dans des systèmes d'armes ou de défense : les technologies duales sont des technologies civilo-militaires. Le service de contrôle des exportations des biens à double usage du ministère des finances définit les BDU comme les équipements - y compris les technologies, les logiciels, le savoir-faire immatériel ou intangible - susceptibles d'avoir une utilisation tant civile que militaire ou pouvant - entièrement ou en partie - contribuer au développement, à la production, au maniement, au fonctionnement, à l'entretien, au stockage, à la détection, à l'identification, à la dissémination d'armes de destruction massive » (ADM - nucléaires, biologiques, chimiques, etc.).
https://www.entreprises.gouv.fr/biens-double-usage

7 La circulaire N° 3415/SGDSN/AIST/PST du 7 novembre 2012 rappelle que « les exportations des matériels de guerre et assimilés sont encadrés par le décret du 16 juillet 1955 qui a institué la mise en place de la Commission Interministérielle pour l'Étude des Exportations de Matériels de Guerre (CIEEMG) présidée par le Secrétaire général de la défense et la sécurité nationale. Le décret dispose que soient confiées au ministre de la défense des responsabilités particulières en matière de préparation, de mise en œuvre et de contrôle des opérations d'exportation. Les modalités de contrôle de ces transferts sont définies par la loi n°2011-702 du 22 juin 2011 et le décret n°2012-901 du 20 juillet 2012.

France a souscrit, comme par exemple le Protocole de Genève de 1925, les conventions d'interdiction des armes biologiques (CIAB) (1972), ou chimiques (CIAC), ratifiées respectivement en 1972 et 1993. Il va de soi que l'utilisation des BDU est également illégitime si elle permet de favoriser des actes délictueux et de terrorisme.

De son côté, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit les « recherches duales à risque » ou *«dual use research of concern»* (DURC) comme des **« recherches en science de la vie qui sont conduites dans une perspective d'amélioration de la santé publique, mais qui pourraient être appliquées de manière nuisible ».** L'OMS constate ainsi que « les problèmes posés [par cette définition] sont vastes... ». Ce concept de « recherche duale à risque » recouvre à la fois des projets pouvant conduire à un « mésusage » [8], et ceux qui, en cas d'incident, auraient des conséquences inacceptables pour la santé de l'homme ou de l'environnement, sans pour autant qu'il y ait eu une « intention malveillante ».

Le terme « usage dual » recouvre donc, selon le contexte, des concepts bien différents. Il interpelle, à l'évidence, la recherche scientifique en biologie, en raison :

- des détournements à des fins hostiles qu'elle pourrait occasionner, tels que, par exemple :

  - les recherches ostensiblement présentées comme des recherches civiles, mais en fait destinées à la constitution d'arsenaux militaires ou à des fins terroristes ;

  - le transfert d'équipements et/ou de matériels biologiques pouvant être détournés pour un mésusage ;

  - la diffusion de connaissances et de savoir-faire qui pourraient être détournés pour un mésusage ;

- des risques «inacceptables pour la santé de l'homme et pour l'environnement» qu'elle peut faire courir sans qu'il y ait malveillance ou mésusage.

Dans le contexte de ce rapport, la définition du « double usage en recherche » est reprise du rapport Fink (2004) :

DÉFINITION DU RAPPORT FINK DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES DES ETATS-UNIS : « BIOTECHNOLOGY IN AN AGE OF TERRORISM » (2004) :

une recherche qui, sur la base de « l'état de l'art et des connaissances » pourrait raisonnablement conduire à des connaissances, des produits ou des technologies qui pourraient être directement détournés et/ou poser une menace pour la santé publique, l'agriculture, la faune, la flore, l'environnement et/ou la sécurité nationale [9] » .

Cette définition est directement transcrite de celle adoptée en 2007 par le *National Security Advisory Board for Biosecurity (NSABB),* instance placée sous la tutelle du *National Institute of Health (NIH),* pour accompagner les chercheurs en biologie confrontés à des projets de recherche ou des résultats pouvant présenter des risques directs d'utilisation mal intentionnée (mésusage ou *misuse*). Cette définition fait actuellement consensus en recherche. Elle est notamment adoptée dans toutes les discussions et controverses autour des recherches duales présentant des risques potentiellement inacceptables *(DURC).*

Les recherches civilo-militaires peuvent, selon leur nature, nécessiter un examen particulier en termes de responsabilité et d'éthique, notamment dans le cadre de coopérations internationales. Mais, dans le contexte de ce rapport, s'il y a un questionnement à leur égard, c'est à propos du mésusage qui peut en résulter (prolifération, par exemple) ou pour des raisons d'image en relation avec le respect et les engagements pris par la France dans le cadre des

8 Mésusage : utilisation inappropriée ou illégitime de biens intangibles (résultats de recherches scientifiques, connaissances, etc.) ou de biens tangibles (appareillages, produits biologiques ou chimiques, etc.), en l'absence ou en dépit d'agréments, de traités et de conventions existants, signés ou ratifiés, le plus souvent à des fins malveillantes (terrorisme, prolifération, influence politique, militaire) ou bienveillantes (santé publique, thérapeutique, liberté sociale). Le mésusage des résultats est caractérisé par la finalité poursuivie et pose la question de la légitimité de la recherche par rapport aux bonnes pratiques (savoir académique, éthique, réglementation, droit, sureté, sécurité...). Un mésusage peut avoir des conséquences dramatiques sur la vie humaine, la santé publique, la défense de la nation. Le mésusage peut être intentionnel ou non intentionnel (conscient ou non).

9 "research that, based on current understanding, can be reasonably anticipated to provide knowledge, products, or technologies that could be directly misapplied by others to pose a threat to public health and safety, agricultural crops and other plants, animals, the environment, or materiel or national security." *NSABB 2007*

accords de désarmement (interdiction des armes biologiques ou chimiques, par exemple) [10] ou des grandes conventions internationales dédiées à la protection de la santé publique ou de l'environnement [11].

En somme, le présent guide et les recommandations qui y figurent portent sur les questions de « recherches duales à risque » potentiellement inacceptables (DURC).

3/2 DOMAINES CONCERNÉS PAR LES RECHERCHES DUALES À RISQUE INACCEPTABLES (MÉSUSAGE ET BÉNÉFICES NON AVÉRÉS) EN SCIENCE DU VIVANT

• CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

En réalité, de nombreux domaines de recherche, en dehors de la biologie, peuvent fournir des informations engageant la sécurité individuelle ou collective, la sécurité publique ou celle des institutions de l'Etat. L'électronique [12], les matériaux énergétiques, l'avionique, le cryptage informatique, sont des domaines éminemment « duaux », et pourtant légitimes, dans la mesure où ils débouchent souvent sur des programmes militaires ou de défense civile. Ce débouché est assumé.

Même si on en limite la liste aux domaines du vivant et si on en exclut l'énumération bien connue des bactéries, des virus, et des toxines, qui ont été volontairement militarisés, voire utilisées à des fins criminelles et politiques par le passé (voir à ce sujet le rapport 2008 de l'Académie des sciences), les exemples de recherches duales inacceptables sont multiples en biologie et en médecine expérimentale.

Plusieurs publications recensent des exemples de « recherches duales ». [13] Parmi ceux qui les conduisent, certains d'entre eux sont bien au fait du caractère sensible de leurs travaux et en acceptent le prix ; d'autres sont moins préparés à identifier des conséquences des connaissances « sensibles » qu'ils sont amenés à publier à l'issue de leurs travaux scientifiques [14].

10 La France est un des Etats parties des accords précités, notamment des accords d'interdiction des armes biologiques (1972) et d'interdiction des armes chimiques (1993). Ces accords portent sur la recherche, le développement, la fabrication et le stockage d'armes à des fins militaires. Ils ont été précédés par la Convention de Genève (1925) qui en interdit l'usage. En 2004, ils ont été complétés par la Résolution 1514 des Nations Unies qui s'intéresse, entre autres, à l'usage terroriste des armes biologiques ou chimiques, et encourage les Etats à coopérer pour réduire leur vulnérabilité en améliorant leur savoir-faire pour la prise en compte de ces risques. (https://www.un.org/disarmament/fr/amd)

11 La France adhère, entre autres, à l'OMS, Organisation mondiale pour la santé humaine (1948), à l'OIE, Organisation mondiale pour la santé animale (1924), à la Convention d'Oviedo (1997) sur la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, au Protocole de Carthagène (2000) sur la prévention *des risques biotechnologiques,* relatif à la Convention sur la diversité biologique.

12 En électronique par exemple, les utilisations civiles et militaires s'interpénètrent et ne posent pas de questions majeures de légitimité en premier ressort, même si des mésusages sont toujours possibles : des composés énergétiques servent à l'orientation de microsatellites. Couplés à diverses technologies, notamment à la mécanique, ils permettent également l'élaboration d'armes, d'explosifs, ou encore de leurres infrarouges, améliorant certains programmes balistiques. Les recherches sur les drones sont caractéristiques aujourd'hui de cette dualité civilo-militaire, et par voie de conséquence, des mésusages terroristes notamment, qui peuvent en être issus.

13 Filippa Lentzos, Dual Use in Biology and Biomedicine Nuffield Council on Bioethics 2015 17pp Senior Research Fellow in the Department of Social Science, Health and Medicine, King's College London

14 Par exemple, dans le cas rapporté par une personnalité auditionnée par le groupe de travail, une équipe de recherche souhaitait mener un travail identifié comme théorique et fondamental, permettant d'identifier des points de fragilité architecturale d'installations accueillant du public. Il s'agissait, à l'évidence, d'une recherche présentant les caractéristiques d'une « recherche duale à risque » en raison de l'utilisation possible des connaissances acquises pour identifier et cibler les points de vulnérabilité de ce type d'infrastructures. Ce travail a cependant été conduit en dépit des messages d'alerte sur les conséquences possibles de la divulgation de ses résultats. L'équipe de recherche s'est vue refuser la publication de ses travaux, ce qu'elle n'a pas apprécié, mais qu'elle aurait pu anticiper si elle avait effectué une simple analyse du risque lié à la sûreté de l'infrastructure concernée. Dans ce cas, l'interdiction formelle de publication des résultats paraît légitime et justifiée par le caractère éminemment sensible des informations qu'ils contiennent, celles-ci pouvant intéresser des groupes préparant des actions malveillantes.

Les domaines de recherche en science du vivant n'échappent pas à ces considérations. La dualité, au sens d'un usage militaire à des fins d'armements prohibés, concerne les armes « biologiques » ainsi que l'usage à des fins terroristes, des agents biologiques. Le développement de telles armes doit être considéré comme un mésusage inacceptable de savoirs et de savoir-faire en biologie.

Le niveau de risque d'une technique ou d'un savoir-faire est fonction, d'une part de la conséquence possible de son usage pour des actes répréhensibles, et d'autre part de la capacité et de la facilité de leur usage à des fins répréhensibles. Le caractère illégitime de certaines recherches « duales » relève donc des conclusions d'une analyse bénéfice/risque, dès l'instant où il est manifeste que les risques pourraient l'emporter sur les bénéfices attendus. Un travail de la Direction générale des relations internationales et de la stratégie du ministère des armées (DGRIS), joint en Annexe 4, propose une méthode d'analyse intéressante à cet effet.

Il est à noter qu'une analyse de ce type est complexe, voire subjective, car elle s'appuie sur des arguments souvent spéculatifs pour lesquels le retour d'expérience est encore limité. Lors de recherches théoriques ou très amont, il est notamment souvent difficile d'anticiper les retombées possibles des résultats. C'est également le cas lors de l'obtention de résultats inattendus où le caractère « dual inacceptable » doit alors pouvoir être identifié au cours du processus expérimental. Si le chercheur et son équipe n'ont pas acquis la culture de ces risques et des moyens de les identifier, ces faits leur échapperont. **La sensibilisation à ces risques et aux méthodes permettant de les aborder avec objectivité est donc primordiale.**

Les exemples de recherches duales notoirement inacceptables, pouvant conduire à des mésusages, ou ceux pour lesquels la balance bénéfice/risque est manifestement en défaveur des bénéfices, ne sont heureusement pas très fréquents, mais les débats qu'ils suscitent montrent, s'il en est besoin, que cette question ne peut être éludée. Il existe plusieurs exemples de tentatives de militarisation d'agents pathogènes (bactéries, virus) ou de toxines. De nombreux documents et ouvrages particulièrement documentés ont été publiés à ce sujet. Ces exemples ne seront pas repris dans le contexte de ce rapport. En revanche, il est intéressant d'examiner comment certaines recherches ont pu ou auraient pu susciter des débats autour des questions de détournement d'usage, de mésusage, ou simplement de risques présentés comme inacceptables.

Dans les années 80-90, la montée en puissance de la biologie moléculaire et de la génétique et les perspectives des biotechnologies ont relancé les débats autour des armes biologiques puis du bioterrorisme. Les tentatives de renforcement de la CIAB (1972) par un régime de vérification, l'entrée en vigueur de la CIAC (1993) qui inclut deux toxines dans la liste des agents interdits, la découverte de l'ampleur du programme *Biopreparat* en Union Soviétique, et des programmes d'armes de destruction massive en Irak ou dans d'autres pays, y sont pour beaucoup. Les suites de la crise de l'« *Amerithrax* » [15] ont été également un facteur déterminant dans la prise de conscience par l'opinion publique et la communauté scientifique de la nécessité de prendre en considération la réalité d'une menace bioterroriste. C'est probablement surtout la conjonction de l'émergence ou la réémergence de pathologies infectieuses (grippe aviaire, virus Ebola, virus du SARS ou MERS-COV), d'actes terroristes faisant appel à des agents chimiques (sarin) ou biologiques *(Bacillus anthracis)*, et de capacités techniques nouvelles et majeures en biologie (biologie de synthèse (biobriques), génétique inverse bioinformatique *(big-data)*, édition précise des acides nucléiques : CRISP-R cas9) qui depuis les années 2000 ont alimenté la réflexion sur les recherches « duales » au sein du monde scientifique.

Cette réflexion dépasse aujourd'hui le cercle restreint des experts scientifiques et de la sécurité. Elle pose, à travers des débats publics autour de la légitimité de certaines recherches considérées comme « duales » car potentiellement risquées en raison de dérives possibles dans l'utilisation de leurs résultats, une véritable question sur la responsabilité éthique et sociétale des scientifiques.

15 Il s'agit de l'envoi, à différentes personnalités, aux Etats-Unis, en septembre 2001, de lettres anonymes contenant une poudre contaminée avec le bacille responsable de la maladie du charbon : *Bacillus anthracis.* Dans les suites de l'attentat des « Twin Towers » de New-York, ces actes malveillants ont fait cinq victimes et créé un état de panique aux Etats-Unis qui s'est propagé à travers le monde. Cette crise (Amerithrax), majeure à certains égards, a déclenché dans l'opinion publique et la communauté scientifique une prise de conscience de l'urgence de reconsidérer le niveau du risque bioterroriste (Déclaration de l'IAP, ou Inter-AcademyPanel, regroupant les Académies des sciences de 67 pays, en 2005). L'auteur de la souche de charbon utilisée dans ces lettres a finalement été identifié (c'était un bactériologiste travaillant dans un laboratoire de l'armée américaine), mais malgré des années d'investigation, il n'a pas été prouvé qu'il soit lui-même l'auteur des attaques à proprement parler.

Aujourd'hui, sans chercher à être exhaustif, on peut considérer que les domaines de recherches duales sensibles concernent la biologie des agents pathogènes, la génétique moléculaire, la biologie et la biochimie, les biotechnologies, la biologie synthétique, les neurosciences cognitives, l'agronomie, la génomique, la toxicologie et la pharmacologie, *etc.* Des disciplines connexes telles que la bioinformatique et la modélisation sont également des sources possibles d'informations pouvant être utilisées à des fins inacceptables. Il va de soi que toute recherche aujourd'hui, qu'elle soit duale ou non, fait appel à des savoirs et des savoir-faire combinant ces différents champs disciplinaires. Leur mésusage ne déroge pas à cette règle.

• « RECHERCHES DUALES À RISQUE », QUELQUES EXEMPLES

LA RECONSTRUCTION DE VIRUS PAR VOIE DE SYNTHÈSE.

La biologie de synthèse permet aujourd'hui de reproduire des génomes de virus et de bactéries à partir de « biobriques » en combinant des informations issues de bases de données « ouvertes », et des méthodes performantes de synthèse d'oligonucléotides par voie chimique, accessibles sur le marché. Le coût et le temps nécessaire pour ces synthèses ont fortement diminué depuis la publication princeps en 2002. Sous couvert d'accroître les connaissances sur les risques de mutations virales et d'émergence de pandémies, une équipe américaine [16] a reconstitué en laboratoire le virus de la poliomyélite, à partir de séquences d'ADN fabriquées commercialement et librement accessibles. Elle a démontré, en validant les caractéristiques biologiques de ce virus de synthèse, qu'il était possible de construire « de novo » un agent pathogène infectieux.

Depuis, les exemples de synthèse de génomes complets de virus, et même de bactéries, se sont multipliés en même temps que diminuaient de manière exponentielle les coûts et les temps pour réaliser ces constructions à partir de « biobriques ». Par exemple, en 2005, une équipe de chercheurs a reconstitué synthétiquement le virus H1N1 responsable de la terrible « grippe espagnole » de 1918. La séquence du génome de ce virus a été publiée et elle est consultable via internet par quiconque [17]. Plus récemment, c'est la synthèse complète du virus de la variole équine (Horsepox), réalisée par une équipe canadienne [18], qui a suscité la réprobation d'une grande partie de la communauté scientifique, ce virus étant très proche du virus de la variole humaine responsable d'une maladie humaine très contagieuse et mortelle dans environ 30% des cas. Les auteurs de cette étude, partiellement financée par un industriel pharmaceutique, justifièrent leur recherche par la possibilité d'utiliser cette technique pour la production de vaccins. Or la variole a déjà été éradiquée grâce à la vaccination. Par ailleurs, de nouveaux vaccins présentant une plus grande sécurité d'emploi et moins de contre-indications ont déjà été développés puis autorisés pour la mise éventuelle sur le marché en cas de résurgence inattendue de la variole humaine. Ainsi, aucune application pratique ne justifiait de se lancer dans la reconstruction par voie de synthèse d'un virus de variole équine et d'en publier les résultats.

LES TECHNIQUES DE « *GAIN OF FUNCTION* »
OU « ACCROISSEMENT DES CAPACITÉS DE VIRULENCE OU DE PATHOGÉNICITÉ ».

La modification des propriétés de virulence ou de pathogénicité d'un virus, d'une bactérie, et plus généralement des structures ou des métabolismes cellulaires intervenant dans des processus pathologiques, est très largement utilisée en recherche pour en comprendre les mécanismes et y apporter des parades, le cas échéant. La recherche bibliographique sur ces termes comprend plus de 10 000 références faisant intervenir des techniques se rapportant au « *gain-of-function* », et plus de 28 000 pour celles concernant le « *loss-of-function* ». En 2015, un groupe de travail européen a publié un rapport sur le bien-fondé des techniques faisant appel au « *gain-of-function* » et sur la nécessité de renforcer la surveillance des protocoles y faisant ré-

16 Cello J, Paul AV and Wimmer E (2002) 'Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template,' *Science* Vol.297 (5583) (9 August 2002): 1016-1018.

17 Tumpey, TM, Basler, CF, Aguilar, PV, Zeng, H, Solorzano, A, Swayne, DE, Cox, NJ, Katz, JM, Taubenberger, JK, Palese, P, Garcia-Sastre, A. Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Pandemic Virus. Science. (2005) 310, 77-80. Taubenberger, JK, Reid, AH, Lourens, RM, Wang, R, Jin, G, Fanning, TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* (2005) 437: 889-893 FAS - Case Studies in Dual Use Biological Research

18 Ryan S. Noyce1, Seth Lederman2, David H. Evans1, Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments, PLOS ONE , January 19, 2018

férence [19]. Si ces techniques font débat, c'est qu'a été annoncé, en 2011, la publication de deux travaux démontrant la possibilité de rendre contagieux chez l'homme, par voie respiratoire, le virus de la grippe aviaire A / H5N1 modifié par mutagénèse dirigée [20-21]. Plus récemment, ce sont des travaux sur la manipulation des gènes de virulence du virus *influenza A* H7N9 qui ont alimenté la polémique [22]. L'ensemble de ces travaux a provoqué des débats scientifiques [23] et la grande presse s'en est parfois emparée en des termes qui ont jeté le trouble dans l'opinion publique sur le sens des responsabilités de certaines équipes de recherche et la finalité de leurs travaux.

L'OBTENTION DE RÉSULTATS INATTENDUS.

Les résultats d'un travail de recherche peuvent aboutir à des découvertes inattendues. Leur existence doit être examinée avec attention. Un certain nombre d'exemples de ce type figurent dans le rapport de H. Korn et Coll. de 2008 sur la responsabilité des scientifiques en matière de sécurité et de sûreté biologiques [24]. Il est par exemple cité un travail de chercheurs soviétiques réalisé en 1977 sur les facteurs de virulence de la bactérie *Bacillus anthracis.* Les auteurs ont montré que l'introduction de gènes codant pour les toxines de *Bacillus cereus,* bactérie peu virulente, dans une souche très virulente de *Bacillus anthracis,* altère chez le cobaye, l'efficacité de vaccins contre la maladie du charbon pourtant connus dès cette époque. Si la justification de l'intérêt du transfert de gènes de toxines de *B. cereus* dans *B. anthracis* est en soi un sujet de débat, les résultats publiés posent en revanche une réelle question quant au possible mésusage de ce type d'information.

Une recherche *a priori* duale, et qui s'est révélée, de l'aveu même de ses initiateurs australiens, porteuse de connaissances très « duales » au point que leurs auteurs se sont légitimement interrogés sur l'opportunité d'en publier les résultats, a été finalement autorisée à la publication en 2001. Ces chercheurs avaient inséré le gène de l'interleukine-4 murine (IL-4) dans le génome du virus *Mousepox,* un virus proche de celui responsable de la variole humaine. Leur objectif était d'explorer le système immunitaire des populations de souris résistantes ou sensibles au virus *Mousepox*. Les résultats surprenants auxquels ils ont abouti ont mis en évidence que l'expression d'IL-4 par le virus entrainait une forte diminution de l'activité immunitaire antivirale et le décès rapide des souris normalement résistantes. Ceci démontra qu'une technologie couramment utilisée pourrait conduire à diminuer la résistance immunitaire et rendre la vaccination inefficace. Ces résultats, intervenant dans un contexte de montée du terrorisme, donnèrent immédiatement lieu à des commentaires sur les risques de mésusage de ces connaissances. [25]

Un autre exemple est celui de chercheurs travaillant sur les mécanismes immunitaires de la sclérose en plaques, qui ont déclenché par hasard une réaction auto-immune létale chez la souris en lui injectant un antigène du soi, constitué d'une fraction peptidique de sa propre

19 Fears R., ter Meulen V., What next for gain-of-function research in Europe? Elife, 2015 Dec 30;4.

20 Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ, Sorrell EM, Bestebroer TM, Burke DF, Smith DJ, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA., Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets., Science. 2012 Jun 22;336(6088):1534-41

21 Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong G, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li C, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. Nature. 2012 May 2;486(7403):420-8.

22 Yamayoshi S, Yamada S, Fukuyama S, Murakami S, Zhao D, Uraki R, Watanabe T, Tomita Y, Macken C, Neumann G, Kawaoka Y., Virulence-affecting amino acid changes in the PA protein of H7N9 influenza A viruses. J Virol. 2014 Mar;88(6):3127-34

Fouchier RA, Kawaoka Y, Cardona C, Compans RW, García-Sastre A, Govorkova EA, Guan Y, Herfst S, Orenstein WA, Peiris JS, Perez DR, Richt JA, Russell C, Schultz-Cherry SL, Smith DJ, Steel J, Tompkins SM, Topham DJ, Treanor JJ, Tripp RA, Webby RJ, Webster RG., Gain-of-function experiments on H7N9., Science. 2013 Aug 9;341 (6146):612-3.

Fouchier RA, Kawaoka Y, Cardona C, Compans RW, Fouchier RA, García-Sastre A, Govorkova EA, Guan Y, Herfst S, Kawaoka Y, Orenstein WA, Peiris JS, Perez DR, Richt JA, Russell C, Schultz-Cherry SL, Smith DJ, Steel J, Tompkins SM, Topham DJ, Treanor JJ, Tripp RA, Webby RJ, Webster RG. , Avian flu: Gain-of-function experiments on H7N9. Nature. 2013 Aug 8;500(7461):150-1

23 W. Paul Duprex, Ron A. M. Fouchier, Michael J. Imperiale, Marc Lipsitch and David A. Relman Gainoffunction experiments: time for a real debate, Nat Rev Microbiol. 2015 Jan;13(1):58-64

24 Korn H, P. Berche, P. Binder : Menaces biologiques : biosécurité et responsabilité des scientifiques, Académie des Sciences, (2008), PUF

25 Finkel E, Engineered Mouse Virus Spurs Bioweapon Fears, Science 26 Jan 2001: Vol. 291, Issue 5504, pp. 585

myéline [26]. Cette observation a été confirmée par certains travaux de chercheurs soviétiques, tenus secrets, sur le déclenchement de réactions auto-immunes contre la myéline après infection avec des virus ou des bactéries recombinantes exprimant un gène de la myéline.

Il est également possible de citer le travail du *Scripps Research Institute,* mentionné dans le rapport de l'Académie des sciences de 2008 [27], sur les inhibiteurs de toxines botuliques. Par criblage d'une librairie de molécules chimiques candidates, les chercheurs ont découvert par hasard que certains composés, au lieu d'inhiber l'une de ces toxines, augmentaient très fortement son activité, conduisant à l'une des toxines les plus dangereuses qui soient [28].

RECHERCHES DUALES, MÉSUSAGES ET BIOLOGIE ANIMALE ET VÉGÉTALE

La possibilité d'une militarisation d'agents phytopathogènes a été évoquée à plusieurs reprises et des tentatives, en vue de projets de «guerre économique» par destruction de récoltes à l'aide de pathogènes végétaux, ont vu le jour dans certains pays (*i.e.* le programme irakien avec le « charbon du blé ») ou l'utilisation d'un défoliant, l'« agent Orange », lors de la guerre du Viet-Nam. Aujourd'hui, ce risque est peu ou pas pris en compte par la recherche agronomique, la probabilité de réussite et les conséquences d'une telle attaque biologique sur des plantes paraissant relativement faibles.

Des questions éthiques se sont pourtant posées suite à des recherches américaines ayant pour objectif la destruction des champs de pavots au moyen d'agents phytopathogènes ciblant les végétaux produisant des narcotiques. Il s'agit manifestement de recherches « duales », même si elles ne semblent pas avoir abouti.

Les travaux sur la biosynthèse de composés opiacés dans la levure au moyen de techniques enzymatiques à des fins de production de divers analgésiques [29-30] sont un autre exemple de recherche duale. Actuellement, ces composés indispensables au traitement de la douleur sont difficiles à synthétiser *de novo* par voie chimique et sont produits par hémisynthèse après extraction d'alcaloïdes du pavot ; leur production est donc dépendante des aléas de la culture. Ces travaux sont donc d'une importance capitale pour la santé publique mais ils pourraient être également détournés au profit du trafic de stupéfiants. Dans un commentaire publié par la revue scientifique *Nature,* des chercheurs s'inquiètent des mésusages possibles de ces connaissances, notamment par le biais du développement de la biologie de synthèse dans des laboratoires d'amateurs ou par la voie des associations de type *Do it yourself bio* (DIY-bio) [31].

Très récemment, une controverse a été rendue publique à propos d'un projet de la *DARPA (Defence Advanced Research Projects Agency).* Ce projet consiste à conférer à des insectes génétiquement modifiés la capacité d'éditer les génomes de ressources vivrières à l'aide de vecteurs viraux afin de rendre ces cultures « plus résilientes », notamment à des agressions climatiques ou de pathogènes. Le cahier des charges prévoit que la durée de vie de ces insectes soit limitée à quelques heures. Toutefois, le caractère « dual à risque » de ce projet, parfaitement connu de ses commanditaires, a suscité la réaction inquiète d'un collectif de chercheurs, dont un français. Il a manifesté ses inquiétudes face à ces risques dans un article de la revue *Science* intitulé : *« Agricultural research, or a new bioweapon system ? Insect-delivered horizontal genetic alteration is concerning. »* [32]. Cette controverse, initiée par des scientifiques, a été largement reprise par la presse à grand public internationale.

26 Pedotti R, Mitchell D, Wedemeyer J, Karpuj M, Chabas D, Hattab EM, Tsai M, Galli SJ, Steinman L., An unexpected version of horror autotoxicus: anaphylactic shock to a self-peptide, Nat Immunol. 2001 Mar;2(3):216-22

27 Korn H ; et coll. Op citée 18, p 53

28 Laura A. McAllister, Mark S. Hixon, Jack P. Kennedy, Tobin J. Dickerson, and Kim D Janda, Superactivation of the Botulinum Neurotoxin Serotype A Light Chain Metalloprotease: A New Wrinkle in Botulinum Neurotoxin, J Am Chem Soc 2006 April 5; 128(13): 4176–4177

29 Galanie S, K.Thodey, I.J. Trenchard, Maria Filsinger Interrante, and Christina D. Smolke, Complete biosynthesis of opioids in yeast, Science. 2015 September 4; 349(6252): 1095–1100

30 Pyne ME, Narcross L, Fossati E, Bourgeois L, Burton E, Gold ND, Martin VJ. Reconstituting Plant Secondary Metabolism in Saccharomyces cerevisiae for Production of High-Value Benzylisoquinoline Alkaloids. Methods Enzymol. 2016;575:195-224

31 Oye K., Buebla T., J. Chappell H. Lawson, regulate « home-brew » opiates, The research community and the public require a fast, flexible response to the synthesis of morphine by engineered yeasts, Nature, 2015 may, 521: 281-283

32 Reeves R. G., S. Voeneky, D. Caetano-Anollés, F. Beck, C. Boëte, Agricultural research, or a new bioweapon system ? Science, 2018, 362 (6410), 35-37.

• TOUTE RECHERCHE POTENTIELLEMENT « DUALE » N'EST PAS À REJETER

La construction d'un virus recombinant atténué de la vaccine, dans lequel a été inséré le gène codant la glycoprotéine du virus de la rage [33], a conduit les chercheurs à prendre conscience, *a posteriori,* de la nature potentiellement duale de ce projet. En effet, c'est seulement après le développement du virus de la vaccine ainsi modifié que le risque de rendre cette construction neurotrope, voire virulente, a été discuté. Ce vaccin a reçu néanmoins une autorisation d'utilisation sous forme d'appâts. Il a contribué à éradiquer, en France et d'autres pays, la rage chez les renards. Aucun cas de neuropathologie vaccinale n'a été signalé.

Sur un registre un peu différent, la crainte de la dualité peut conduire à un excès de précaution entrainant « une perte de chance » pour la compétitivité de nos équipes de recherche. Ainsi, dans le but de créer un vaccin anti-Ebola, une équipe française a construit un virus chimère associant un vecteur viral (un virus de vaccine atténué) et une glycoprotéine d'enveloppe du virus Ebola. La non-pathogénicité du virus recombinant a été confirmée chez la souris immunodéprimée. Très prometteur, ce projet de candidat vaccin n'a pu être poursuivi en raison notamment de la longueur des démarches administratives liées à tous travaux sur le virus Ebola et «produits en contenant». Au nom du principe de précaution, la manipulation de ces recombinants doit se dérouler à un niveau de confinement qui alourdit considérablement le travail expérimental. Pourtant d'autres candidats vaccins, parfois très proches de celui mentionné ci-dessus, ont été conçus à l'étranger et l'un d'eux, utilisant comme vecteur le virus VSV codant la glycoprotéine de surface du virus Ebola, est actuellement retenu comme candidat vaccin contre le virus Ebola.

• EN SOMME, QUE RETENIR DE CES EXEMPLES ?

Ces différents exemples indiquent que :

- il est possible de mener des recherches duales à risque sans s'en rendre compte *a priori* (cas de la surexpression d'IL-4 dans le *Mousepox*) ;
- des projets susceptibles d'apporter un bénéfice notable peuvent être retardés par excès de précaution ;
- certaines recherches ne présentent pas de risque intrinsèque mais sont susceptibles de fournir de nouvelles stratégies à des personnes ou à des Etats malveillants (cas de la synthèse d'opiacés dans la levure) ;
- les chercheurs peuvent justifier d'une recherche duale inacceptable avec des arguments dont les fondements sont sujets à caution (cas de la variole équine).

33 Mackowiak M, Maki J, Motes Kreimeyer L, et al. 1999. Vaccination of wildlife against rabies: successful use of a vectored vaccine obtained by recombinant technology. Adv Vet Med 41:571–583.

04

ÉTAT DE LA RÉFLEXION NATIONALE ET INTERNATIONALE ET DES EXPÉRIENCES DE GUIDES OU DE CHARTES RÉDIGÉES DANS LE MONDE, RÈGLEMENTATIONS AFFÉRENTES

Plusieurs pays ou groupes de pays se sont penchés depuis une quinzaine d'année sur l'opportunité et la manière d'encadrer et de suivre les recherches duales [34]. Un certain nombre de documents et de recommandations ont été publiés [35].

Dans le rapport de l'Académie des sciences de 2008 «*Menaces biologiques : biosécurité et responsabilité des scientifiques*», il est mentionné que «l'idée même de code de déontologie du chercheur en biologie est un simple prolongement de la mise en place de codes ou de chartes de la recherche et du chercheur». L'UNESCO, dès 1974, proposait des recommandations concernant «la condition des chercheurs scientifiques». Ces chartes existent dans de nombreux pays. Ainsi existe-t-il depuis 2005 une «charte européenne du chercheur» qui est en réalité un «code de conduite pour le recrutement des chercheurs». En France, le CNRS et l'INSERM ont adopté des textes qui en sont dérivés. Il est intéressant quand on lit ces textes, de constater qu'ils concernent uniquement les rapports des chercheurs entre eux et les conditions d'inclusion d'être vivants dans des protocoles de recherche. Par contre, ils sont pratiquement muets sur les questions d'orientation des recherches à des fins non pacifiques et, *a fortiori*, sur le devoir de ne pas contribuer, par ces travaux, à la prolifération des armements.

34 Dual-use in research. Annex 1.g : Ethical Assessment of Research and Innovation: A Comparative Analysis of Practices and Institutions in the EU and selected other countries. Rowena Rodrigues, Trilateral Research & Consulting LLP, June 2015.

35 Les exemples cités dans ce texte ne sont pas exhaustifs. D'autres pays (Portugal Australie, Malaise...) que ceux cités ci-dessous, ont élaborés des dispositifs dont certains ont été présentés lors du colloque organisé par les Academies of Sciences (Washington USA) du 10 au 13 juin 2018 à Zagreb (Croatie) : *Governance of Dual Use Research in the Life Sciences: Advancing Global Consensus on Research Oversight.*

L'écologiste, Jean-Marie Pelt, président de l'Institut européen d'écologie, proposait au début des années 2000 un « Serment éthique pour les chercheurs en sciences de la vie ». Un tel serment est considéré, à juste titre, comme « un moyen d'élever le niveau de conscience des responsabilités sociales, dans une démarche d'éducation ».

4/1 FRANCE

Il n'y a pas de document (charte, code de conduite, lignes directrices, etc.) qui aborde directement la question du risque de « double usage » des travaux scientifiques. Mais certains documents abordent des thématiques qui recouvrent pour partie des problématiques communes aux recherches duales.

La charte nationale de déontologie des métiers de la recherche, publiée en janvier 2015, rappelle le devoir du chercheur de respecter et de se tenir informé des dispositifs législatifs et réglementaires qui régissent ses activités professionnelles.

Des comités consultatifs d'éthique (Comité consultatif national d'éthique, comité consultatif d'éthique d'organisme de recherche, etc.) émettent des avis et des recommandations applicables aux recherches duales. Par exemple, l'Avis 5 du comité consultatif commun INRA-CIRAD d'éthique pour la recherche agronomique invite le chercheur à analyser *ex ante* les retombées espérées et redoutées de ses recherches au niveau des risques sanitaires, environnementaux et éthiques.

4/2 UNION EUROPÉENNE

Il n'existe pas de directive européenne exclusivement consacrée aux « recherches duales à risque ». Le rapport de l'Académie des sciences de 2008, précité, rappelle que « Le livre vert européen sur la préparation à la menace biologique » consacre le paragraphe 4/3 « *Capacité d'analyse et questions de sécurité relatives à la recherche biologique* » aux questions directement concernées par cette réflexion. Il reprend notamment l'idée d'un code de déontologie pour le chercheur : « *l'objectif est de créer une forte culture de sensibilisation au respect des normes biologiques dès l'université […] Des cours obligatoires [...] pourraient attirer l'attention des étudiants sur le double usage… des résultats des recherches biologiques ainsi que sur la déontologie scientifique […] [et sur] le risque d'exploitation des résultats de recherche aux fins du terrorisme et de la guerre biologique* ». Cet objectif est largement partagé et rejoint les appels périodiquement lancés par de grands scientifiques. Ainsi, Sir Joseph Rotblat réclamait dans un article de Science datant de 1999 « *un serment d'Hippocrate pour les scientifiques* » et proposait un texte à cet effet ».

Cette position rejoint la notion « d'innovation responsable » exprimée à Rome le 21 novembre 2014 par l'Union Européenne dans la « *Declaration on « Responsible research and innovation in Europe »* [36] (RRI) : « *La recherche et l'innovation responsables sont une approche qui anticipe et évalue les implications potentielles et les attentes sociétales en matière de recherche et d'innovation, dans le but de favoriser la conception d'une recherche et d'une innovation inclusives et durables* ». [37]

Un rapport écrit par Rowena Rodrigues au profit de la Commission Européenne est consacré aux principes et approches dans l'évaluation éthique de la dualité en recherche (juin 2015) [38]. Plus récemment, l'Union Européenne a publié deux notes exploratoires sur les questions relatives à l'usage dual [39] et au mésusage [40] dans le domaine des sciences biologiques.

36 https://ec.europa.eu/research/swafs/pdf/rome_declaration_RRI_final_21_November.pdf

37 Responsible research and innovation is an approach that anticipates and assesses potential implications and societal expectations with regard to research and innovation, with the aim to foster the design of inclusive and sustainable research and innovation.
https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/responsible-research-innovation

38 http://satoriproject.eu/media/1.g-Dual-use-in-research.pdf

39 Explanatory note on the control of «export» for «dual- use items», including technology transfers, under Council Regulation (EC) No 428/2009 setting up a Community regime for the control of exports, transfer, brokering and transit of dual-use items

40 Explanatory note on potential misuse of research

Les académies européennes ont publié un document relatif à l'intégrité scientifique [41]. Ce document mentionne simplement en Annexe 3 *« Parmi les autres problèmes récemment traités, mentionnons le double usage des résultats de la recherche »*.

4/3 GRANDE- BRETAGNE

La *Royal Society* a édité en 2005 un code de conduite pour la prévention de l'usage détourné de la recherche scientifique [42], de nature à sensibiliser les groupes cibles et à favoriser la discussion sur le potentiel d'utilisation abusive de la recherche en sciences de la vie.

4/4 ITALIE

En Italie, le Comité national pour la biosécurité, la biotechnologie et les sciences de la vie, a rédigé en 2010 un Code de conduite pour la prévention des risques biotechnologiques [43]. L'objectif de ce code de conduite est de contribuer à mettre l'accent sur la possibilité que la recherche et ses applications puissent contribuer, directement ou indirectement, au développement et à la mauvaise utilisation d'agents biologiques et de toxines. Il fournit des règles de conduite et des recommandations afin d'attirer l'attention des chercheurs, de définir la politique de recherche en termes de dualité et pour la rédaction des publications scientifiques.

4/5 PAYS-BAS

La *Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences* a élaboré en 2009 un Code de conduite pour la biosécurité [44]. Ce travail a été consolidé par la publication d'un rapport en 2013 intitulé : « Améliorer la biosécurité - Évaluation de la recherche à double usage » [45].

4/6 ALLEMAGNE

En Allemagne, l'Institut Max Planck s'est doté de lignes directrices pour une approche responsable sur la liberté des recherches et sur les risques qu'elles pourraient engendrer [46]. Ces règles visent à prévenir l'utilisation abusive de la recherche et à prévenir les risques au travers d'une autorégulation des chercheurs basée sur des principes éthiques. [47]

4/7 SUÈDE

Une thèse par Frida Khulau [48], intitulée *Responsible Conduct in Dual Use Research Towards an Ethic of Deliberation in the Life Sciences,* a été présentée en 2013 à l'université d'Uppsala.

41 https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/hi/h2020-ethics_code-of-conduct_en.pdf

42 The roles of codes of conduct in preventing the misuse of scientific research. The Royal Society, juin 2005.

43 Codice di Condotta per la Biosicurezza. Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, juin 2010. Présentation en anglais des grandes lignes et liens de téléchargement disponibles.

44 A Code of Conduct for Biosecurity Report by the Biosecurity Working Group, the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2009.

45 Improving biosecurity, Assessment of dual-use.

46 Guidelines and Rules of the Max Planck Society on a Responsible Approach to Freedom of Research and Research Risks.

47 Christine Rohde,1,2 David Smith,3 Dunja Martin,1 Dagmar Fritze1 and Joost Stalpers4, Code of Conduct on Biosecurity for Biological Resource Centers: procedural implementation International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (2013), 63, 2374–2382

48 https://pdfs.semanticscholar.org/de48/c34d433760163343d63ffb8c7071b20c29d4.pdf

4/8 SUISSE

L'Académie des sciences suisse propose un document pouvant servir de base de discussion à l'intention des scientifiques, sur la recherche biologique, son potentiel d'abus et sur la biosûreté et comment aborder la question du risque de double usage des résultats de la recherche biologique [49].

4/9 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

En 2011, le *National Scientific Advisory Board for Biosecurity* (NSABB) publie un rapport sur les codes de conduite [50]. De son côté, l'Académie des sciences américaine propose un document incluant une charte sur la conduite et la diffusion de la recherche qualifiée de double usage tout en soulignant qu'il existe peu de consensus au niveau national ou international quant aux politiques appropriées pour aborder ces questions [51]. L'absence d'un engagement international à traiter ces problèmes, l'absence d'accord sur un cadre d'évaluation des bénéfices/risques et les difficultés rencontrées par le gouvernement américain dans l'élaboration de politiques qui gèrent efficacement, selon lui, les recherches à caractère dual, illustrent les défis à relever.

4/10 ORGANISATIONS INTERNATIONALES

L'OMS [52] ainsi que de nombreuses organisations internationales et nationales telles que *World Medical Association (WMA), the American Association for the Advancement of Science (AAAS), the International Committee of the Red Cross, la British Royal Society, the Wellcome Trust, the Max Planck Society* [53] soulignent la nécessité de mettre en place, comme outil de gouvernance, une autorégulation et une éducation des chercheurs à l'éthique.

49 Franziska Oeschger, Ursula Jenal, Recherche biologique, potentiel d'abus et biosûreté. Comment aborder la question du risque de double usage des résultats de la recherche biologique ? Une base de discussion à l'intention des scientifiques, Académie suisse des sciences naturelles (SCNAT) Ed., 2017.

50 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Policy and Global Affairs; Committee on Science, Technology, and Law; Committee on Dual Use Research of Concern: Options for Future Management. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 Sep 14. Report of the NSABB Working Group on Codes of Conduct.

51 Dual Use Research of Concern in the Life Sciences: Current Issues and Controversies, 2017.

52 WHO : Responsible life sciences research for global health security A guidance document.
WHO, "Dual Use Research of Concern (DURC)".

53 Guidelines and Rules of the Max Planck Society on a Responsible Approach to Freedom of Research and Research Risks, Updated version of March 17, 2017

05

STRATÉGIES DE SURVEILLANCE DES PROJETS DE RECHERCHE POUVANT PRÉSENTER UN RISQUE DE DUALITÉ « INACCEPTABLE »

5/1 LE CAS DES DOSSIERS POUR RECHERCHES SUR DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS (OGM) TRAITÉS PAR LE HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES (HCB)

En France, tout projet de recherche impliquant l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés en milieu confiné doit faire l'objet d'un agrément délivré par le ministère en charge de la recherche, après avis du comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB). Le HCB ne doit se prononcer que sur le risque biologique du projet et proposer les mesures de confinement adéquat ; il peut cependant informer les équipes de recherche du risque de dualité des travaux. A cette fin, il propose un questionnaire de dualité à remplir par le déposant du dossier et par les scientifiques rapporteurs de ce dossier. L'identification, dans ces questionnaires, d'un risque de dualité, par l'équipe et/ou par le HCB ne sera pas bloquante pour la délivrance d'un agrément, mais il pourra donner lieu à des échanges entre le HCB, les chercheurs et l'institution qui les héberge.

Ainsi, il est possible d'identifier des OGM résultant de chimères *a priori* « anodines » à caractère dual à risque.

Par exemple, le projet d'obtention d'une chimère entre le virus de l'hépatite C et le virus de la peste porcine PP (projet classé en niveau de sécurité biologique 4) n'a pas été poursuivi à cause du risque d'une augmentation de virulence et d'un changement de barrière d'espèce du fait de la colinéarité de leurs génomes [54].

54 Miller RH, Purcell RH., Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups, Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Mar;87(6):2057-61.

L'insertion d'un gène codant une glycoprotéine du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le virus responsable de la maladie d'Aujeszky a été identifiée comme comportant un risque de changement de tropisme.

Le projet d'obtention d'un adénovirus porteur d'un gène codant la protéine prion humaine, pouvant entrainer un changement du mode de propagation du prion de la voie alimentaire vers la voie aérienne, a été classé en niveau de sécurité biologique 4.

Enfin, certaines chimères, apparues naturellement, peuvent être qualifiées de « faux OGM ». Ainsi la bactérie pathogène *Escherichia coli* O104:H4, souche entéro-hémorragique exprimant la shiga-toxine, a été à l'origine de l'épidémie de syndromes hémolytiques et urémiques de 2011 en Europe. Le séquençage de son génome a révélé qu'elle est une bactérie chimère naturelle ayant acquis une partie de sa virulence de souches entéro-agrégatives d'*E. coli* (EAEC) par transfert horizontal de gènes.

5/2 UN EXEMPLE CONCRET DE PRISE EN COMPTE DE LA « DUALITÉ » DANS UN PROGRAMME

L'Institut Pasteur, en collaboration avec 17 instituts européens de recherche et de santé publique, a participé à un programme de recherche baptisé PREDEMICS qui avait pour objectif une meilleure compréhension des mécanismes régissant les relations entre le virus et son hôte. Le programme fut lancé en 2012, à un moment où la question de l'intérêt des techniques de « *gain of function* » en microbiologie faisait l'objet d'interrogations au sein même de la communauté scientifique en soulevant des polémiques en raison de risques considérés comme ne justifiant pas le recours à ces techniques. Prenant en compte ce débat éthique, la Commission Européenne a demandé aux équipes de trois projets qu'elle finançait (EMPERIE, ANTIGONE et PREDEMICS) [55] de mettre en place une procédure de suivi portant sur les questions « d'éthique et de dualité ». L'institut Pasteur étant le porteur du projet « PREDEMICS a donc élaboré et mis en place un processus de suivi supervisé par la « cellule éthique » de l'Institut. Celle-ci a fait appel à des évaluateurs indépendants pour assurer les autorités finançant les programmes européens du respect strict du cadre éthique et des règlementations en matière de recherche scientifique impliquant l'homme ou l'animal. S'appuyant sur un groupe de liaison ou « Dual use liaison group » et sur la base d'un questionnaire élaboré par la cellule éthique reprenant pour partie des questions figurant dans un processus proposé par le *National Scientific Advisory Board for Biosecurity (NSABB),* l'évaluation de la dualité fut réalisée par les équipes de recherche elles-mêmes.

Parmi les points importants du processus, l'engagement pris par les chercheurs impliqués dans le projet à signaler tout résultat inattendu ou changement dans les orientations du projet de recherche initial doit être souligné.

L'enquête a été bien acceptée par les chercheurs du fait de leur implication directe à la fois dans l'évaluation des risques, et dans le processus de dialogue qui s'est instauré entre le « *Dual-use liaison group* » et le comité de la cellule indépendante d'éthique de l'Institut Pasteur. Ce processus a permis une réelle sensibilisation des chercheurs aux questions de « recherches duales » et de mésusage. Ceux-ci ont particulièrement apprécié l'opportunité d'acquérir une meilleure confiance dans leur autoévaluation grâce à la correction et à la validation de leur évaluation par un comité externe.

Les résultats de PREDEMICS ont pu être publiés sans restriction particulière. Il a été reconnu, au cours des discussions, que des résultats particulièrement sensibles d'une recherche duale, inattendus ou non, pourraient légitimement être interdits de publication ou tout au moins publiés avec précaution. Toutefois, la tendance est à la généralisation des publications « *open sources* », ce qui pose une réelle difficulté de contrôle.

A ce jour, le processus mis en place pour PREDEMICS est unique. Seules les recherches ayant un financement européen et les Labex associés ont intégré l'obligation d'une analyse de dualité et ont ainsi contribué à sensibiliser les chercheurs. Pour certains projets, il paraît indispensable que la démarche soit étendue aux instances d'évaluation et de financement de la recherche, notamment par l'ANR, et qu'elle soit assortie, si le projet est retenu, de recommandations particulières de suivi.

55 Gain-of-Function Research: Summary of the Second Symposium, March 10-11, 2016

06

ENJEUX POUR LA RECHERCHE SCIENTIFIQUES

6/1 PROPOS LIMINAIRES

Pour la première partie de ce rapport, le groupe de travail s'est attaché à délimiter les contours de ce qui peut être considéré comme une « recherche duale » comportant des risques potentiellement inacceptables. Il est toutefois important de rappeler, à ce stade, que toute « recherche duale » n'est pas, *de facto*, interdite. En revanche, toute recherche possiblement duale doit faire l'objet d'une évaluation bénéfice/risque en argumentant ses motivations.

Conscient des difficultés posées par une accumulation des dispositions règlementaires de contrôle pour la dynamique de la recherche scientifique, le groupe de travail a veillé à ne pas introduire dans ses recommandations de contraintes superflues pour la conception et la conduite des programmes ou projets de recherche. Il a en revanche été considéré que la question majeure en matière de « dualité » est celle du très faible niveau de prise de conscience des scientifiques. C'est sur ce point que des décisions et des actions doivent être rapidement mises en place.

Cette méconnaissance des questions de « dualité » porte tout d'abord sur les règles de contrôle de transfert des biens à double usage et des mesures qui s'y rapportent en vigueur [56]. Certains considèrent même que des listes, annexées à ces mesures, sont obsolètes, et manquent de cohérence au plan scientifique. Ce point de vue est susceptible de décrédibiliser les experts qui les ont élaborées, aux yeux des scientifiques qui doivent donc être informés des critères qui ont été retenus lors de leur élaboration.

56 Il s'agit par exemple, des listes 1C351 (Agents pathogènes humains, animaux et « toxines »), 1C353 (Éléments génétiques et organismes génétiquement modifiés), 1C354 (Agents pathogènes des plantes) annexées au règlement communautaire CE n° 428 du 5 mai 2009, mis à jour par le règlement n° 2017/2268 du 26 septembre 2017.

Cette méconnaissance porte ensuite sur les « recherches duales à risque » telles que définies dans la première partie de ce rapport. Or, la réalisation de telles recherches non « justifiées » ou non « accompagnées » relève de la responsabilité de ceux qui les proposent, les financent et les conduisent jusqu'à leur publication. Cette responsabilité engage leur réputation et leur crédibilité, non seulement vis-à-vis de leurs pairs, mais aussi de l'opinion publique. Ces réserves peuvent même engendrer des réactions de défiance de la société vis-à-vis de la science et des scientifiques. La mise en place urgente des conditions d'une véritable « culture » de la maitrise de la dualité en recherche est donc urgente et prioritaire. Elle passe, entre autres, par la sensibilisation des acteurs de la recherche au cours de leur formation et par un accompagnement, notamment éthique, des « recherches duales à risque ».

Les mesures de sensibilisation et d'accompagnement destinées au suivi de « recherches duales à risque », ne se conçoivent que si elles impliquent toutes les parties prenantes, des autorités de l'Etat aux équipes de recherche, en passant par les financeurs et les experts évaluateurs. Elles supposent un dialogue de terrain constructif et crédible pour établir un véritable climat de confiance [57]. Par ailleurs, elles ne pourront avoir un impact optimal qu'à condition de disposer de relais sous la forme d'experts scientifiques connus et reconnus pouvant *es qualité* agir en tant que médiateurs scientifiques.

6/2 ENJEUX PRIORITAIRES

Des enjeux, découlant de la nécessaire prise en considération croissante des « recherches duales à risque » dans l'élaboration et la conduite des programmes de recherche, ont été identifiés par le groupe de travail. Parmi ces enjeux, cinq ont été considérées comme prioritaires afin que leur soit apporté une réponse à brève échéance :

- **L'information et la formation** des futurs acteurs de la recherche aux notions de « recherche duale à risque » dans les **modules de formation des écoles doctorales** consacrés aux questions de « science et société » et d'« éthique ou d'intégrité scientifique ». Cet enjeu nécessite des décisions et un programme de sensibilisation de l'ensemble des responsables d'établissements ou d'organismes de recherche publics ou privés. Ils doivent être incités à prendre les mesures propres à développer, au sein de leurs structures, une prise de conscience de l'importance des questions relatives au mésusage de la science et aux « recherches duales à risque ».
- La mise en place d'un **comité « recherches duales à risque » au sein des établissements de recherche,** pour accompagner la direction et les équipes de recherche dans l'identification du caractère « à risque » de certains projets et promouvoir localement l'information sur les conséquences possibles de ces recherches dont leur mésusage. Le fonctionnaire de sécurité défense (FSD) devrait être associé à ce comité.
- **L'intégration d'une évaluation « dualité à risque »** dans l'examen des projets de recherche. Cette mission pourrait être assurée par le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) au profit notamment des financeurs, dont l'ANR. Le HCB pourrait ainsi tenir une base de données confidentielle des « recherches duales à risque », et procéder à un **« retour d'expérience »** au profit de toute la communauté scientifique. Les « recherches à risque » financées devraient pouvoir être accompagnées par un comité de suivi « dualité », indépendant de la conduite de projets et libre de tout conflit d'intérêt.
- La promotion d'une négociation visant les **transferts de séquences de gènes** entre opérateurs de recherche ou proposés par des plateformes de production publiques ou privées, et la surveillance de l'accès aux bases de données concernées. Il serait essentiel, pour les pouvoirs publics, de disposer de dispositifs de contrôle efficaces et contraignants. Une telle négociation relève **des instances européennes et internationales** *ad hoc* en charge de la surveillance des transferts de matériels et de technologies « à double usage » ainsi que du suivi des conventions d'interdiction des armes biologiques (CIAB).
- La **reconnaissance du CNCB en tant qu'instance de recours,** notamment pour se prononcer, en tant que de besoin, sur un avis concernant une « recherche duale à risque » ou pour sa publication.

57 Ces dernières décennies ont vu naitre des réactions de défiance de la société vis-à-vis de la science et des scientifiques.

07

CONCLUSION

En entérinant ce rapport et ses recommandations, les membres du CNCB ont insisté sur l'importance d'une véritable prise de conscience par les acteurs et décideurs de la recherche publique et privée des questions posées par les « recherches duales à risques », notamment en science de la vie et de la santé. Ce sont des questions d'ordre éthique, dès lors qu'elles peuvent avoir un impact sur la santé de l'homme et de son environnement. Ce sont des questions relevant également de la sécurité et de la sûreté nationale et d'enjeux internationaux dès lors qu'elles intéressent la prolifération d'armes interdites ou le terrorisme. L'évolution rapide des techniques et des connaissances en génie biologique, notamment dans la connaissance des génomes, leur manipulation, les constructions et perspectives que permettent la convergence des technologies en neurosciences, biologie, chimie et informatiques (NBIC) ont conduit à une croissance des risques identifiés ci-dessus. De nombreux pays, comme la France, ont compris qu'ils ne pouvaient être méconnus et que des actions devaient être entreprises pour y faire face. C'est l'objectif de ce rapport et des enjeux qu'il a identifiés pour la recherche scientifique. Ces enjeux concernent prioritairement la mise en place des moyens et des processus, notamment pédagogiques, destinés à développer une culture en matière de « recherches duales à risque », et d'éclairer les acteurs de la recherche sur leurs responsabilités et sur la manière de les assumer. Différents niveaux de responsabilité au sein des structures et des organisations sont concernées par leur prise en considération. Des décisions concrètes de mise en œuvre répondant à ces enjeux peuvent être rapidement prises, sans entraîner des coûts supplémentaires pour les finances publiques.

ANNEXE 1

MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL

Conseil national consultatif pour la biosécurité (CNCB)

Mandat du groupe de travail

Charte de bonnes pratiques face aux « recherches biologiques à usage dual ».

Pilotes du groupe de travail : MM. Patrice BINDER et Henri KORN, membres du CNCB.

Référence : compte rendu de la réunion plénière du CNCB du 13 décembre 2016.

1 Contexte

Depuis quelques années, des controverses ont fait suite à la publication de travaux présentant un caractère dual manifeste, c'est à dire considérés comme présentant des risques élevés de mésusage (prolifération d'armements prohibés, terrorisme) ou présentant des risques pour la santé publique et l'environnement ou bien encore susceptibles de dérives possibles lors de la poursuite des recherches. Ces travaux posent la question de la légitimité desdites études et incitent à promouvoir un accroissement de la prise de conscience de ces risques par les responsables de la conduite de programme ou de projets de recherche, ou intervenant dans leur réalisation. Les recherches présentant des caractéristiques de dualité inacceptables sont désignées sous le terme « *Dual use research concern* » (DURC) par les anglo-saxons. La biologie et plus généralement les sciences du vivant sont plus particulièrement concernées en raison de l'apparition de nouveaux champs conceptuels et de technologies toujours plus efficaces et précises. Leur transfert rapide vers des développements (dans le domaine de l'édition des gènes ou de la biologie synthétique par exemple), et leur banalisation en raison notamment de la réduction des coûts et de la facilité d'accès à des bases de données et aux échanges « temps réel » en réseaux via internet, représentent également un enjeu face aux possibles dérives et/ou risques pour la santé et l'environnement. Par ailleurs, la chimie et l'informatique, intimement liés à ces nouvelles technologies biologiques, facilitent le développement des « technologies à usage dual ». Enfin, les concepts, la recherche et les développements en science biologique sortent de plus en plus des universités et des instituts de recherche pour gagner des « espaces flous » difficiles à maitriser (« biologie de garage »). Cet aspect est une troisième facette des risques d'« usage dual ».

La nécessaire prise de conscience des enjeux de sûreté mentionnés ci-dessus (dérives et risques pour la santé publique et l'environnement) passe par le renforcement de la culture et la responsabilisation des acteurs de la recherche sur ces questions, et donc par la mise en place d'une véritable politique de formation initiale et continue sur la maîtrise des risques « sûreté » à des moments clés des cursus universitaires, pour les ingénieurs ou les techniciens. Elle passe également par la formalisation d'engagements éthiques à travers l'adoption de chartes de bonnes pratiques face aux « recherches biologiques à usage dual ».

2 Objectif

L'objet du présent mandat vise à rédiger et à mettre en place un guide de rédaction d'une charte la mise en œuvre de mesures de biosécurité[1] pour les universités et les organismes de recherche publics ou privés (EPST, instituts…). Ce guide doit notamment identifier les

[1] Au sens de l'article 1er du décret n°2015-1095 du 31 août 2015 relatif au Conseil national consultatif pour la biosécurité.

critères de dualité les plus pertinents permettant d'évaluer, dès sa conception et tout au long de sa conduite, un projet de recherche. Il pourra, le cas échéant, être un instrument à la disposition des comités « éthique et recherche » des universités et des établissements de recherche publics et privés (EPST, Institut…) qui pourraient y voir l'opportunité de se saisir de ces questions dans leur mission. Il pourra également servir de référentiel pour les responsables de l'enseignement supérieur et de la recherche et, plus généralement de l'éducation nationale, pour inclure la biosécurité dans les programmes d'enseignement pertinents.

3 Format du guide

Ce guide se présentera sous la forme de recommandations n'ayant pas de caractère juridiquement contraignant. Il doit pouvoir être utilisé comme un instrument d'information et de formation sur les questions de sécurité et de sûreté biologiques lors de différents cursus universitaires ou en formation continue. A cet effet, il se réfèrera à des documents et processus de même nature élaborés notamment par des comités d'éthiques académiques en France et à l'étranger. Il pourra également s'appuyer sur des exemples concrets se rapportant notamment aux questions de « sûreté biologique ».

4 Composition du groupe de travail

Les pilotes du groupe de travail sont libres du choix des experts composant le groupe. Cependant, conformément au règlement intérieur du CNCB, ils veilleront à faire appel à des compétences équilibrées et représentatives au sein de la communauté scientifique et des autorités administratives. Afin de garantir l'acceptation de cette charte, des représentants de l'*Alliance pour les sciences de la vie et de la santé* (Aviesan) et de la *Conférence des présidents d'université* (CPU) seront conviés à participer à ce groupe de travail.

5 Niveau de classification

Le guide pour l'élaboration d'une charte de bonnes pratiques face aux problèmes posés par les « recherches biologiques à usage dual » devra faire l'objet d'une diffusion la plus large possible. Il ne sera donc pas classifié. En conséquence, les membres du groupe de travail n'ont pas d'obligation à disposer d'une habilitation au titre de la protection du secret de la défense nationale.

6 Production et délai

Une ébauche guide pour l'élaboration d'une charte de bonne pratique face aux « recherches biologiques à usage dual » devra être présentée lors de la prochaine réunion plénière du CNCB qui se déroulera au second trimestre 2017.

ANNEXE 2

LISTE DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

ACADÉMIE DES SCIENCES
Anne Fagot-Largeault
Henri Korn
Olivier Pironneau
Brigitte d'Artemare (Administration)

ANSES
Sylvie Zini

CEA
Laurent Bellanger
Alexei Grinbaum (Ethique scientifique.)

CNRS
Bernard Poulain

INRA
Nicolas Becard (FSD)

INSERM
Jean-Claude Sarron (FSD)

INSTITUT PASTEUR DE PARIS
Marie Flamand

IRBA :
Frédéric Dorandeu
Olivier Ferraris

IRD
Isabelle Henry
Caroline Play

MEMBRE DU CNCB
Patrice Binder

MESRI, DGRI
Antoine Andremont / Isabelle Tisserand
Benoit Lavallart

SGDSN
Nils Braun
Aude Lyon-Chanteloup

ANNEXE 3

LISTE DES AUDITIONS

14 DÉCEMBRE 2017

Jean-Marie Dilhac (INSA)
Frédéric Suffert (INRA)
Sylvie Van Der Werf (Institut Pasteur de Paris)

16 JANVIER 2018

Robert Drillien (Inserm)
Pascal Boireau (Anses, HCB)

13 FÉVRIER 2018

Armand Lattes (Université Paul Sabatier, Ecole nationale de chimie Toulouse)
Bernard Meunier (Académie des Sciences)

20 MARS 2018

Eric Westhof (Académie des Sciences, Délégué à l'éducation et à la formation)
Alain Beretz (Directeur général de la recherche et de l'innovation, MESRI)

10 AVRIL 2018

Thomas Landrain (Cofondateur de l'Association « la Paillasse »)
Yannick Morel (Direction Générale de l'Armement)

Conception & réalisation : Studio graphique - Inra-Direction de la Communication / Photos : © Inra / Adobe Stock