

A S S E M B L É E   N A T I O N A L E

X I V <sup>e</sup>   L É G I S L A T U R E

# Compte rendu

## Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

- Présentation de l'étude de faisabilité de M. Roland Courteau, sénateur, sur « *La question des diverses utilisations de la biomasse* » ..... 2
- Présentation de l'étude de faisabilité de MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés, sur « *Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique* » ..... 6
- Questions diverses ..... 14

Mardi 26 mai 2015

Séance de 17 h 15

Compte rendu n° 67

SESSION ORDINAIRE DE 2014-2015

**Présidence  
de M. Jean-Yves  
Le Déaut,  
député,  
*Président***



## Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Mardi 26 mai 2015

Présidence de M. Jean-Yves Le Déaut, député, président

*La séance est ouverte à 17 h 20*

– **Présentation de l'étude de faisabilité de M. Roland Courteau, sénateur, sur « La question des diverses utilisations de la biomasse » ;**

**M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST.** La biomasse est une source d'énergie renouvelable, et à ce titre, c'est une composante importante de la transition énergétique. C'est aussi un matériau de base pour la chimie verte. Mais notre collègue Courteau va nous expliquer comment il voit cette question qui a été soulevée par la commission des affaires économiques du Sénat.

**M. Roland Courteau, sénateur, rapporteur.** – Monsieur le président, mes chers collègues, la commission des affaires économiques du Sénat a saisi l'OPECST pour que celui-ci expertise les opportunités offertes par le développement des utilisations non alimentaires de la biomasse en se situant dans la perspective de la transition énergétique.

Cette perspective reste pleinement d'actualité puisque le projet de loi en cours de discussion et qui va bientôt arriver au terme de son parcours parlementaire met l'accent sur la contribution de la biomasse aux objectifs de cet important texte.

Je dirais même que cette perspective est renforcée par la tenue à Paris de la Conférence internationale sur les changements climatiques en décembre prochain.

L'étude de faisabilité que je vous présente aujourd'hui se situe dans ce contexte mais elle s'inscrit également dans l'esprit de notre règlement intérieur qui veut que cette étude préalable présente un état des connaissances sur le sujet, qu'elle détermine d'éventuels axes de recherche, qu'elle apprécie les possibilités d'obtenir des résultats dans les délais imposés et qu'elle détermine les moyens nécessaires pour engager valablement un programme d'études.

Je vais essayer de répondre à ces exigences.

Sur *l'état des connaissances sur le sujet*, je dirais que nous sommes devant un foisonnement d'études, de rapports, d'initiatives, qui illustrent le progrès rapide des connaissances et des pratiques mais aussi, dans une certaine mesure, pour certaines des questions posées par le développement de la valorisation de la biomasse, la dimension encore expérimentale d'un domaine où nous nous situons encore dans une phase d'apprentissage.

Le périmètre de la biomasse n'est pas tout à fait stabilisé, ce que j'illustrerai par les difficultés à tracer des frontières entre ce qui relève des déchets et ce qui peut être immédiatement classé en biomasse mais aussi par les incertitudes, d'un poids bien plus considérable, sur les évolutions scientifiques et technologiques qui permettraient de convertir

des ressources biologiques théoriques en ressources biologiques pratiquement mobilisables pour satisfaire les différents besoins non alimentaires qu'on peut identifier. C'est très particulièrement le cas s'agissant des biocarburants, en particulier de ceux de deuxième et de troisième génération. Par ailleurs, nous avons aussi des interrogations sur l'étendue de la ressource, qui peut varier à raison des modèles d'agriculture envisagés.

De plus, les utilisations de la biomasse sont susceptibles d'évoluer en fonction des progrès que la recherche, le développement et l'innovation permettront d'effectuer. Aujourd'hui, nous envisageons principalement des utilisations énergétiques, sous des angles d'ailleurs différenciés, avec la production d'énergie d'un côté, et de l'autre, la promotion de techniques plus sobres que ce soit dans le bâtiment ou dans différents matériaux d'usage plus ou moins quotidien. Demain, nous pourrions voir s'amplifier le nombre des produits biosourcés sans que l'inventaire des possibles soit aujourd'hui réalisable.

Le potentiel de mobilisation de la biomasse est donc considérable. Mais, du potentiel à la mobilisation effective, il y a un pas immense.

Et, nous ne disposons pas réellement de guides très assurés pour comprendre les déterminants du franchissement de ce pas.

Nous devons nous attacher à mieux les cerner en fonction des enjeux de toutes natures que nous pouvons imaginer.

La saisine de la commission des affaires économiques du Sénat les a mentionnés dans toutes leurs dimensions.

Enjeux écologiques, bien sûr, avec la question de la contribution de la valorisation non alimentaire de la biomasse aux objectifs de la transition énergétique sous contrainte du respect d'autres considérations écologiques : la biodiversité, l'intégrité des sols, la disponibilité de l'eau, mais aussi de contraintes aussi importantes que la couverture des besoins alimentaires. Nous sommes là face à la question importante des conflits d'usage.

Enjeux économiques et d'emploi qui posent le problème de l'existence de modèles économiques viables pour valoriser les ressources sans omettre le problème de la prise en considération des coûts associés à l'inaction si l'on devait faire l'impasse sur des ressources économes en gaz à effet de serre. Nous sommes là confrontés à la difficulté d'évaluer les coûts économiques comme d'effectuer des choix économiques, scientifiques et technologiques qui dépendent de la détermination des objectifs sociaux.

Enjeux d'indépendance stratégique aussi compte tenu de l'origine géographique des approvisionnements énergétiques qui, en plus de plomber la balance commerciale, rendent dépendant de zones où de possibles conflits peuvent devenir disruptifs pour le bon fonctionnement de la vie économique.

Tous ces enjeux soulèvent des questions formidables puisqu'ils s'intègrent dans des paradigmes différenciés, difficilement unifiables tout en se situant dans des schémas systémiques qui imposent de les combiner, sauf à manquer des synthèses nécessaires pour guider l'action.

Bref, nous avons devant nous des difficultés analytiques majeures et, en conséquence, un déficit de synthèses.

Je vais vous en donner deux illustrations :

- certains paramètres peuvent à peu près être appréhendés dans des termes marchands (le prix de l'énergie fossile, avec difficulté toutefois), d'autres sont à construire car ils sont essentiellement non marchands (le coût humain de la pollution de l'air sur lequel se penche le Sénat ou encore le coût d'opportunité de l'inaction) ;

- par ailleurs, les échelles de temps et de territoire sont très variées, ce qui pose un problème aigu de choix d'autant que les différentes parties prenantes peuvent ne pas partager les mêmes préférences. Les industriels peuvent, par exemple, privilégier le temps court tandis que les pouvoirs publics pourraient être plus partagés comme le montre le dossier des biocarburants.

Il est illusoire, sans doute, d'espérer réconcilier toutes ces questions avant d'agir. Et, de fait, nous n'avons pas attendu. Vous savez que dans le cadre de la transition énergétique, la contribution de la valorisation de la biomasse aux objectifs fixés (23 % d'énergies renouvelables dans la consommation finale en 2020 et 32 % en 2030) doit atteindre le seuil de 50 %.

Cet objectif implique une véritable stratégie, qui fait défaut aujourd'hui, mais constitue également un élément à part entière d'une stratégie plus globale de développement des biens et services biosourcés qui, elle-même, reste à définir.

Le Sénat a appelé à la définition d'une telle stratégie dans le cadre de l'examen du projet de loi sur la transition énergétique et cette stratégie dépassera certainement le champ strictement énergétique.

Ce processus va prendre un certain temps et il va devoir répondre à des questions qui ne sont peut-être pas toutes envisagées à ce stade.

Il va falloir dessiner le « système biomasse » souhaitable notamment en fonction des différents enseignements que nous pourrons tirer des analyses de cycle de vie des productions correspondantes, ce qui impliquera sans doute des choix de combinaisons de filières mais aussi des choix de pilotage scientifique.

Il va également falloir assurer la cohérence entre les objectifs et les moyens, ce qui, très certainement, supposera des choix d'intervention réglementaire et économique nouveaux une fois que seront mieux cernées les contraintes d'action à respecter dans les environnements variables.

Ces considérations me conduisent à apporter une réponse aux exigences d'une étude de faisabilité présentée à l'OPECST.

Dans l'étude écrite, je recense les travaux disponibles qui comportent des connaissances appréciables ; mais vous sentez bien qu'il y a encore beaucoup à faire pour élaborer une stratégie vraiment charpentée qui devra mettre à jour une doctrine d'action autour de choix de priorités tenant compte des bilans carbone des différentes ressources et du couple ambitions-contraintes, notamment économiques, des filières. Il faudra également déterminer les instruments de la stratégie et, par exemple, parvenir à mieux couvrir

l'ensemble de la chaîne de l'innovation, ce qui suppose sans doute de rénover nos outils aujourd'hui probablement trop centrés sur la recherche et développement d'amont, et insuffisamment préoccupés des outils d'industrialisation, essentiels dans un domaine où il s'agit de disposer d'outils industriels adaptés.

Je pense que l'OPECST devra suivre le chantier qui est ouvert et favoriser son bon déroulement. En revanche, j'incline à estimer que nous ne pouvons-nous substituer aux entités où les travaux de définition de la stratégie nationale biomasse s'engagent, ni ne devons dupliquer ce qui s'y fera.

Dans cet esprit, je vous suggère que l'Office marque son implication dans un chantier qui doit pouvoir bénéficier des contributions quelque peu plurielles qu'on peut anticiper en organisant prochainement une audition publique, qui est un de nos savoir-faire reconnu. À sa suite, je vous présenterai un rapport qui pourrait comporter, outre la recension des débats, quelques informations complémentaires sur les éléments les plus pertinents tirés du constat des meilleures pratiques observables.

Je vous remercie.

**M. Jean Yves Le Déaut.** – Je remercie le sénateur Courteau. Je partage sa recommandation de procéder à *une audition publique*. Nous devons trouver une date. Je crois que vous suggérez la date du 25 juin au matin qui me semble judicieuse. Je souhaiterais que l'audition publique soit étendue à la chimie verte. Je relève que la chimie verte pourrait modifier assez profondément la perception qu'on tend à avoir de cette branche. La chimie biosourcée a un intérêt majeur en termes de biodégradabilité. Bien entendu, nous devons nous attendre à ce que les conflits d'usage soient assez largement évoqués. Ce sera aussi l'occasion de faire le point sur les perspectives scientifiques des biocarburants de deuxième et de troisième génération. Sont-ils des projets lointains ou existe-t-il déjà des réalisations tangibles ?

**M. Gérard Longuet, sénateur.** – Je me réjouis de la proposition du rapporteur d'organiser une audition publique sur les potentiels de la biomasse. Il est important qu'elle soit l'occasion d'entendre des intervenants dotés d'une réelle indépendance. Nous sommes face à un thème très fort sur le plan politique et il faut avancer sur ce sujet avec plus de sérénité. Les oppositions sont lourdes, frontales, dans un contexte de très grande complexité des chaînes de production. Une forme de solidarité doit intervenir entre les acteurs, mais elle n'est pas facile à susciter. Sur le plan industriel, les filières peuvent être fragilisées par des évolutions qui créent de l'instabilité fiscale et, sur le plan agricole, les équilibres sont fragiles. Je n'évoque que d'un mot le rôle de la logistique pour souligner la très forte dépendance du système envers les ports. Bref, nous devons envisager ce qu'on appelle un système complexe qui voit parfois arriver des invités surprises comme certaines palmes indonésiennes. L'audition publique devra mettre en évidence les conflits multiples qui devront apparaître clairement. Par ailleurs, il apparaît que le contexte est d'emblée mondial. À titre d'anecdote, je citerai les effets de l'abandon de la papeterie aux États-Unis dont une des suites a été l'amplification des exportations des matières premières devenues disponibles vers l'Europe et, en particulier, vers la France.

**M. Roland Courteau.** – Je voudrais ajouter une considération qui porte sur la notion de bio-économie. Bien sûr, nous allons devoir définir une stratégie nationale pour la biomasse, mais il ne faut pas oublier que ce n'est qu'un élément d'un projet plus vaste qui est de développer la bio-économie. Il y en a plusieurs approches, mais on peut résumer le concept

en indiquant qu'il s'agit de la seule possibilité d'assurer la sécurité alimentaire en faisant face à un ensemble de besoins économiques courants. L'OCDE estime que, en 2030, ses activités pourraient représenter près de 3 % du PIB mondial. L'Allemagne a déjà publié deux plans de développement de la bio-économie et les États-Unis ont une stratégie nationale en ce domaine. La France n'a pas encore formalisé ses objectifs qui peuvent concerner beaucoup de domaines, parmi lesquels la chimie et la santé.

**M. Jean-Yves Le Déaut.** – Oui cela justifie pleinement d'inclure ces aspects dans l'audition publique. Il sera bon d'associer largement les membres de l'OPECST à cette réunion le 25 juin prochain.

*Compte tenu des conclusions de l'étude de faisabilité présentée, l'Office décide, à l'unanimité, de ne pas donner à la question des diverses utilisations de la biomasse de suite autre que l'organisation d'une audition publique dans les meilleurs délais suivie du compte rendu de cette audition assortie de conclusions.*

**– Présentation de l'étude de faisabilité de MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés, sur « Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique » ;**

**M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST.** Maintenant, nous abordons la présentation par MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte de leur étude de faisabilité sur les perspectives et les enjeux de l'épigénétique.

C'est par un courrier du 23 juin 2014 que Mme Catherine Lemorton, présidente de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, a saisi l'OPECST d'une demande d'étude sur les perspectives et les enjeux de l'épigénétique.

L'épigénétique désigne l'étude de l'influence de l'environnement cellulaire et physiologique sur l'expression des gènes. On a découvert, en effet, depuis une vingtaine d'années, que la séquence nucléotidique ne peut expliquer à elle seule le fonctionnement du génome. Les travaux de François Jacob et Jacques Monod sur l'opéron avaient annoncé les recherches sur la régulation des gènes en épigénétique.

Tout en prolongeant la génétique classique, l'étude des mécanismes épigénétiques permet ainsi aujourd'hui une approche renouvelée de certaines maladies telles que le cancer, le diabète ou encore l'obésité.

Pour autant, l'épigénétique, science émergente, fait encore l'objet d'importantes controverses scientifiques. Malgré les innovations thérapeutiques, les résultats des thérapies épigénétiques demeurent encore mitigés.

**M. Alain Claeys, député, co-rapporteur.** Épigénétique – dont l'étymologie signifie au-delà de la génétique – est un terme qui a été redéfini en 1942 par le biologiste britannique Conrad Waddington.

À travers cette notion, Waddington avait souhaité rapprocher la génétique – science de l'hérédité des caractères, créée à la suite de la redécouverte des lois de Mendel sur l'hérédité à l'aube du XXe siècle – de l'épigénèse, théorie élaborée par Aristote. Pour ce dernier, la complexité des organismes émerge progressivement au cours du développement, ce

qui l'avait opposé à la théorie de la préformation selon laquelle l'embryon est un individu miniature – l'*homonculus* – possédant déjà tous ses organes.

C'est ainsi que Waddington vit l'épigénétique comme la possibilité de comprendre comment un même jeu de gènes – le génotype –, en interagissant avec l'environnement, conduit à des phénotypes, différents dans chaque cellule.

Si, postérieurement à Waddington, la notion de régulation des gènes s'est substituée au terme d'épigénétique, celui-ci est toutefois revenu en force sur la scène scientifique depuis une vingtaine d'années, du fait de l'essor considérable des travaux de recherche intervenus en ce domaine.

Les auditions que nous avons conduites jusqu'à présent nous ont certes permis de constater – comme le rappelle la lettre de saisine – que ces travaux de recherche ont contribué à renouveler la compréhension, le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies et pouvaient être porteurs d'importantes innovations thérapeutiques.

Toutefois, nos auditions ont également fait apparaître que cet essor des recherches s'accompagnait de controverses soulevant d'importants enjeux scientifiques et sociétaux.

Dans ce contexte, notre étude de faisabilité, après avoir examiné les liens qui existaient entre la génétique classique et l'épigénétique, a abordé les enjeux scientifiques et technologiques, d'une part, et les enjeux sociétaux, d'autre part.

La question des liens entre la génétique et l'épigénétique est loin d'être négligeable, car elle pose celle de savoir si l'épigénétique peut être considérée comme une nouvelle discipline. À cet égard, nos auditions nous ont permis de constater que la génétique a produit des connaissances considérables sur le vivant, tout en n'étant toutefois pas parvenue à répondre à certaines questions.

Dans l'étude, nous rappelons les étapes principales du progrès continu de ces connaissances, progrès auquel ont également contribué différentes technologies. Celles-ci ont, en effet, permis de revisiter le dogme central de la biologie moléculaire.

Ces innovations technologiques ont reposé notamment sur le séquençage du génome humain.

Jean-Sébastien Vialatte et moi-même avons évoqué, dans le rapport sur la médecine de précision que nous avons présenté l'an dernier, l'ampleur des évolutions issues du séquençage et la baisse drastique des coûts qu'elles ont permis.

Ces progrès ont été poursuivis à travers le projet ENCODE. La revue *Nature* a publié en 2012 les résultats de ce projet, qui avait été lancé en 2003 par les États-Unis.

Les principaux résultats concernent notamment la notion d'*ADN poubelle* (en anglais, *Junk DNA*). Celle-ci désignait jusqu'alors essentiellement la portion d'ADN dont la fonction était encore inconnue, et restait à découvrir.

En effet, le séquençage du génome humain effectué au début des années 2000 avait montré que la fraction d'ADN codant pour des protéines n'excédait pas 1,5 % à 2 % selon les estimations.

Or, ce sont ces estimations que les équipes du projet ENCODE ont très fortement corrigé, puisqu'elles sont parvenues à déterminer une fonction pour 80 % de l'ADN.

Comme l'a rappelé une récente étude, deux questions fondamentales touchant à la fonction des gènes et aux modalités de leur régulation demeurent sans réponse, malgré les avancées issues du projet de séquençage du génome humain :

- la fonction des gènes est d'autant plus mal élucidée que, comme je l'avais déjà indiqué dans un précédent rapport de l'OPECST, la fonction de plusieurs milliers d'entre eux est peu ou pas connue aujourd'hui. Il y a là un enjeu d'autant plus essentiel que la génétique n'est pas parvenue à expliquer la diversité des phénotypes cellulaires. Car, alors que toutes nos cellules sont porteuses de la même information génétique, il existe toutefois plusieurs centaines de types cellulaires aux fonctions et propriétés différentes ;

- pour ce qui est de la régulation des gènes, celle-ci repose, depuis l'avènement de la biologie moléculaire, sur la régulation de la transcription des gènes en ARN messagers et la traduction de ces derniers en protéines, ces processus étant au cœur de la différenciation cellulaire. Or, il apparaît que cette théorie ne rend pas compte de la complexité du système cellulaire, en raison de la diversité du processus de régulation des gènes et de leurs modes d'action.

S'agissant de la compréhension et du traitement des maladies, là encore, la génétique rencontre des limites. Il existe, à l'heure actuelle, beaucoup de maladies présentant une composante héréditaire, dont les anomalies génétiques causales n'ont pas été identifiées. Il s'agit de pathologies appartenant à la catégorie des maladies à déterminisme génétique complexe ou multifactoriel. Au regard de ces limites rencontrées par la génétique classique, l'épigénétique apporte, en premier lieu, trois catégories d'informations supplémentaires sur la régulation de l'expression des gènes, lesquelles ont trait respectivement :

- à la modulation de l'expression des gènes n'entraînant pas de modification de la séquence d'ADN ;

- à la réversibilité des modifications épigénétiques ;

- au caractère transmissible des modifications épigénétiques.

La notion de réversibilité est sans doute ce qui caractérise le plus intrinsèquement une modification épigénétique, et la différence conceptuellement d'une modification génétique. Cette propriété ouvre de grands espoirs de thérapie, pour une restauration ciblée de profils de méthylation normaux, notamment dans le cas du cancer. Mais il s'agit surtout d'une notion essentielle au développement. Cette flexibilité permet, en effet, le retour d'un état différencié à un état pluripotent et d'accomplir un cycle de vie et l'enchaînement des générations. C'est pourquoi, au cours de nos auditions, nous avons fréquemment évoqué les travaux du généticien japonais Shinya Yamanaka, qui lui valurent le prix Nobel de médecine en 2012. Ces travaux ont montré qu'il est possible de « reprogrammer » des cellules différenciées en cellules souches pluripotentes et, cela, en recourant à la combinaison de seulement quatre facteurs de transcription.

S'agissant de la question du caractère transmissible des modifications épigénétiques, les réponses qui nous ont été apportées lors de nos auditions sont plutôt contrastées. M. Vincent Colot, directeur de l'institut de biologie de l'École normale supérieure, se référant



à ses travaux, nous a cité un exemple intéressant de transmission héréditaire de caractères complexes chez la plante.

C'est à propos de l'homme que les analyses sur la possibilité d'une hérédité épigénétique sont les plus contrastées. Car certains déclarent que, jusqu'à présent, il n'existe aucun cas prouvé chez l'homme de transmission de caractères acquis à la descendance. En revanche, d'autres se réfèrent à l'étude sur la famine intervenue aux Pays-Bas durant l'hiver 1944. Les femmes enceintes touchées par cette famine ont ensuite accouché d'enfants de taille inférieure à la moyenne, lesquels, tout au long de leur vie, ont vécu les séquelles de ce manque de nutrition *in utero* et, malheureusement, l'ont ensuite transmis à leurs enfants. Cette étude – dont les résultats ont été néanmoins contestés – a ainsi suggéré que la nutrition pouvait induire des modifications épigénétiques importantes, celles-ci pouvant, dans certains cas, se transmettre d'une génération à l'autre.

En ce qui concerne l'apport clinique de l'épigénétique, l'étude examine l'identification du rôle des mécanismes épigénétiques dans plusieurs maladies, ainsi que le développement des thérapies épigénétiques. S'agissant tout particulièrement du cancer, il est maintenant admis que les mécanismes épigénétiques y jouent un rôle aussi important que les mécanismes génétiques.

Pour ce qui est du traitement des cancers ou des maladies neurodégénératives, le caractère réversible des mécanismes épigénétiques permet d'envisager la possibilité de corriger certains effets délétères de perturbations antérieures.

**M. Jean-Sébastien Vialatte, député, co-rapporteur.** Il m'appartient d'exposer maintenant les enjeux scientifiques et technologiques, ainsi que les enjeux sociétaux, qui sont abordés dans l'étude.

S'agissant des enjeux scientifiques, nous avons fait un double constat :

- d'une part, l'essor de l'épigénétique s'accompagne de débats sur son statut scientifique ;
- d'autre part, les connaissances dans les domaines fondamental et clinique restent à parfaire, malgré l'importance des moyens technologiques mis en œuvre.

L'essor que connaît l'épigénétique depuis une vingtaine d'années est le fruit d'un dynamisme incontestable au plan académique.

D'un côté, les publications se sont accrues de façon exponentielle : 150 publications étaient consacrées à l'épigénétique en 1990, contre 13 000 en 2011, selon les indications de Pubmed.

De l'autre, les filières d'enseignement et les équipes de recherche se sont développées tout aussi remarquablement.

En ce qui concerne les filières d'enseignement, il y a lieu notamment de relever l'attribution, en 2012, de la chaire du Collège de France « Épigénétique et mémoire cellulaire » à Mme Edith Heard, membre du Conseil scientifique de l'OPECST, confirmant ainsi l'essor pris par l'épigénétique dans l'enseignement supérieur.

Le développement des équipes de recherche est évoqué par une note de l'alliance de recherche *Aviesan*, qui souligne la position éminente occupée au plan mondial par les équipes françaises dans plusieurs domaines. Parmi elles figurent celles de l'Institut Curie, symbole de l'excellence de la recherche, avec cinq équipes spécialisées dans l'épigénétique, dont un laboratoire d'excellence.

Parallèlement à cet essor académique de l'épigénétique, il existe un premier débat touchant à la question de savoir si l'épigénétique est une nouvelle discipline. Cette question est loin d'être neutre puisque la réponse qui y est apportée commande, au plan juridique, différentes solutions selon qu'on voit dans l'épigénétique un prolongement de la génétique ou plutôt une discipline entièrement nouvelle.

Au plan scientifique, trois réponses à cette question peuvent être identifiées :

- la première – le plus souvent défendue par certains chercheurs nord-américains – tend à souligner la nouveauté de l'épigénétique qui serait ainsi une nouvelle discipline, voire, qui introduirait une révolution en biologie. Dans l'étude, nous rappelons, en ce qui concerne la France, que l'Académie des sciences avait organisé, en 2008, un colloque intitulé : « *Épigénétique et mémoire cellulaire, une nouvelle discipline au cœur du développement des pathologies* » ;

- tout en ne remettant pas en cause le paradigme de l'évolution élaboré par Darwin ni celui des mutations de l'ADN, une deuxième position considère toutefois que l'épigénétique joue un rôle essentiel en complétant la génétique ;

- une troisième et dernière position refuse de voir dans l'épigénétique un nouveau paradigme.

Ainsi, comme l'a rappelé le président Jean-Yves Le Déaut, la génétique a joué un rôle précurseur dans la problématique de la régulation des gènes, à travers la publication, en 1961, du modèle d'opéron par François Jacob et Jacques Monod. Ces derniers ont, en effet, démontré l'existence chez la bactérie, de gènes dits « régulateurs », dont la fonction principale est de moduler l'expression, au niveau de la transcription d'autres gènes.

Il y a un second débat sur les difficultés inhérentes à la quête permanente d'une définition.

Comme nous l'ont déclaré plusieurs de nos interlocuteurs, il existe une réelle inflation des *définitions de l'épigénétique*, qui varient selon les chercheurs et sont, de ce fait, très différentes de celles de Waddington.

C'est pourquoi l'Académie des Sciences se proposerait de définir l'épigénétique, ce que certains de nos interlocuteurs ont jugé opportun, estimant que la science ne pouvait bien fonctionner qu'à l'aide de notions et de concepts rigoureusement définis. D'autres, tout en doutant que l'Académie des sciences parvienne à instaurer un consensus, considèrent que seule la discussion fera avancer la réflexion. D'autres encore font valoir la nécessité de situer le débat non pas dans le seul cadre de la France, mais au plan international du fait du poids de la langue anglaise en la matière.

Malgré le réel essor de l'épigénétique auquel ont contribué d'importants moyens technologiques, les connaissances dans les domaines fondamental et clinique restent toutefois à parfaire.

Nous citons, parmi les différents projets de cartographie de l'épigénome depuis le début des années 2000, l'*Human Epigenome Project* et le projet *Blueprint*.

L'*Human Epigenome Project*, qui implique trente pays – s'est proposé de déchiffrer 1 000 épigénomes dans les sept à dix prochaines années, incluant 250 types de cellules humaines. À cette fin, les technologies employées doivent notamment permettre d'obtenir une analyse comparative des cartes de l'épigénome des modèles animaux significatives pour la santé humaine et les maladies.

Le deuxième projet – qui se déroulera de 2012 à 2016 – est le projet européen *Blueprint*. Partie prenante de l'*Human Epigenome Project*, il s'est donné comme objectif principal de déchiffrer l'épigénome hématopoïétiques de différents individus sains et de personnes atteintes de cancers malins.

Ces projets ont suscité certaines critiques. Ainsi, plusieurs chercheurs se sont opposés à l'*Human Epigenome Project*, non seulement en raison de son coût (200 millions de dollars) qu'ils ont jugé extrêmement élevé, mais aussi de sa non-pertinence car ils ont notamment estimé que le catalogage des modifications de la chromatine offrait peu d'informations nouvelles ou utiles. D'autres chercheurs que nous avons auditionnés ont souligné les difficultés liées à l'interprétation de la masse très considérable de données générées par de telles cartographies, dont la principale provient de la pénurie de bio-informaticiens.

Malgré un contexte technologique innovant, industriels et chercheurs sont conscients que le mode d'action des modifications épigénétiques n'est que partiellement connu.

En premier lieu, les marques épigénétiques sont-elles la cause ou la conséquence de la régulation des gènes ? Or, sur ce point, certains soutiennent que les marques épigénétiques ont le rôle premier. D'autres, en revanche, estiment que les marques épigénétiques ne font que stabiliser des états d'expression qui ont déjà été déterminés par d'autres facteurs et qu'elles ne sont qu'un verrou qui s'enclenche après que les événements régulateurs ont joué.

En second lieu demeure posée la question récurrente de l'héritabilité. Les échanges de vues organisés par la revue *Nature* sur l'importance de l'héritabilité épigénétique transgénérationnelle, que nous mentionnons dans l'étude, illustrent parfaitement la vigueur de ces controverses.

Comme le savoir fondamental, les thérapies épigénétiques restent également à parfaire, malgré les perspectives d'évolutions prometteuses de leur marché, dont le montant avait atteint 1,3 milliard de dollars en 2011, en ce qui concerne les ventes de médicaments anticancéreux.

Pour autant, les résultats des thérapies épigénétiques sont jugés plutôt mitigés. Par exemple, des chercheurs américains estiment que dans la gestion clinique du cancer, une claire preuve du concept de données sur l'efficacité des approches épigénétiques reste à établir.

Il apparaît que, comme nous l'a expliqué M. Michel Morange, professeur à l'École normale supérieure et à l'université Pierre et Marie Curie, les marques épigénétiques étant générales, les traitements risquent d'avoir d'importants effets secondaires, puisqu'actuellement, on ne sait pas cibler les cellules.

En ce qui concerne les enjeux sociétaux, un premier enjeu a trait au concours que l'épigénétique peut apporter à la définition des politiques publiques. Au sein de la communauté scientifique, certains chercheurs assignent des objectifs très ambitieux aux États car il leur incomberait de démontrer comment les données personnalisées sur les interactions entre gènes et environnement peuvent déboucher sur des résultats significatifs en termes de santé : va ainsi dans ce sens le projet IBISS (Incorporation biologique et inégalités sociales de santé), financé par l'ANR. Ce projet se propose d'étudier comment les expositions psychosociales précoces des processus biologiques impliqués dans le développement ultérieur des pathologies, ainsi que la prévalence socialement différenciée de ces expositions peuvent, en partie, expliquer les inégalités sociales observées.

D'autres chercheurs, en revanche, jugent que l'instrumentalisation de l'épigénétique ne serait pas exempte de dérives, en ce qui concerne, par exemple, les programmes d'éducation et d'information à la nutrition. Car, si les politiques de santé envoient le message selon lequel l'alimentation des parents peut être mauvaise pour les enfants, elles pourraient culpabiliser les individus sans tenir compte du fait qu'eux-mêmes héritent d'habitudes et de pratiques sociales.

Quant aux pouvoirs publics, ils prennent en compte tout ou partie des travaux des chercheurs, notamment dans le domaine de l'épigénétique environnementale. Nous citons ainsi les diverses mesures concernant le bisphénol A intervenues au cours de ces dernières années.

Sur les enjeux juridiques, on constate qu'il existe deux approches différentes :

- la première considère que l'épigénétique, s'inscrivant dans la continuité de la génétique, n'appellerait pas de nouvelles réglementations et pourrait ainsi se voir appliquer celles déjà prévues pour la génétique ;

- la seconde plaide pour une réflexion approfondie sur la nécessité de nouvelles réglementations, justifiées par la spécificité de l'épigénétique, comme nous l'a exposé M. Christian Byk, conseiller à la Cour d'appel de Paris et secrétaire général de l'association internationale « Droit, éthique et science ».

Relevant que l'épigénétique ouvre un nouveau champ, en particulier en ce qui concerne la collecte de données et d'échantillons, M. Byk a notamment considéré que l'épigénétique participe du *Big Data*, ce qui pose de façon amplifiée les questions des finalités de l'utilisation, de la protection des informations et de leur traçabilité.

Par conséquent, il importerait de procéder – de préférence à l'échelle de l'Union européenne – à l'analyse de la nature et de la spécificité des informations épigénétiques, et de leur particularité dans l'organisation actuelle de la protection des données.

Pour conclure, on constate que l'essor de l'épigénétique suscite des controverses et représente de très importants enjeux dans tous les domaines : la science fondamentale, les domaines clinique et médical et, enfin, dans le domaine sociétal.

C'est pourquoi, nous estimons qu'il serait très important que l'OPECST nous autorise à poursuivre notre étude, d'autant que, comme nous le rappelons, les équipes françaises occupent une position éminente dans plusieurs des secteurs concernés.

Toutefois, si l'OPECST décidait la poursuite de l'étude, il conviendrait d'en limiter le champ au domaine de la santé, qui est déjà, à lui seul, très vaste. En effet, il apparaît que la recherche en épigénétique a d'importantes retombées dans le domaine des biotechnologies, en particulier l'agriculture, comme nous l'a indiqué M. Vincent Colot, directeur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure.

**M. Jean-Louis Touraine, député.** Je tiens à féliciter les rapporteurs d'avoir entamé un travail sur un sujet de grande actualité et dont les répercussions sont importantes en biologie.

L'étude de faisabilité confirme la nécessité de réfléchir aux connaissances acquises. Car, effectivement, le projet ENCODE a montré que la notion d'ADN poubelle (*Junk DNA*) ne rendait pas compte du rôle joué par ces gènes.

Il en a été de même des lymphocytes, dont on a dénié également tout rôle actif jusqu'au jour où l'on a découvert leur importance.

Dans ce contexte, l'épigénétique complète et corrige la vision fautive défendue par les partisans du tout héréditaire et du tout acquis.

Reste à savoir maintenant s'il faut imaginer une législation qui serait différente de celle qui est appliquée à la génétique, ce qui mérite une étude approfondie. C'est pourquoi je rejoins les rapporteurs dans leur souhait de limiter le champ de l'étude à l'homme.

Je soutiens l'idée de poursuivre l'étude. L'épigénétique offre, en effet, de nombreuses possibilités pour l'avenir, en particulier en ce qui concerne les maladies chroniques. Toutefois, il importera de concilier exigences éthiques et recherches scientifiques, sans impatience excessive, afin d'éviter la déception suscitée par la thérapie génique.

Néanmoins, je ne me hasarde pas à formuler un pronostic au sujet des améliorations que l'épigénétique pourra apporter, même si c'est un secteur en pleine expansion présentant un intérêt évident aux plans de la connaissance et des applications médicales.

**M. Jean-Yves Le Déaut.** Cette étude est justifiée, non pas seulement du point de vue scientifique, mais parce qu'elle permet aussi d'examiner, comme le suggère le dernier chapitre de l'étude de faisabilité, les conséquences des progrès de la science sur la société, en particulier les questions éthiques susceptibles de se poser du fait de l'essor de l'épigénétique. C'est pourquoi vous avez eu raison de vouloir limiter le champ de l'étude au domaine de la santé.

Votre étude, tout en concernant le débat sur l'inné et l'acquis et la problématique de l'hérédité, montre les limites de la vision simpliste de la génétique classique, qui a prévalu après la découverte du code génétique, s'agissant en particulier des gènes qualifiés d'inutiles.

À cet égard, certains chercheurs ont mis en évidence la modification du génome au fil du temps, et même le fait que, à travers la seule modification de l'état du gène, un cancer pourrait être détecté, voire prédétecté, ce qu'ont indiqué les découvertes de Bernard Bihain sur l'infidélité de la transcription.

Je souhaiterais formuler deux remarques terminales.

D'abord, vous citez de nombreuses études anglo-saxonnes et en particulier américaines. Si, comme vous le rappelez, les équipes françaises occupent une position éminente dans plusieurs domaines, il n'en reste pas moins que, en matière d'épigénétique comme dans d'autres disciplines des sciences de la vie, les États-Unis continuent d'occuper une position de leader, ce qui légitime parfaitement le fait que, dans l'hypothèse où vous poursuivriez l'étude, vous effectuiez un déplacement aux États-Unis.

Au demeurant, les études comparatives sont la marque de fabrique des travaux de l'OPECST, par rapport à ceux d'autres institutions.

En second lieu, s'agissant du montant prévisionnel des demandes de crédits afférents à cette étude, dont le projet m'a été transmis par le secrétariat de l'OPECST, il respecte parfaitement les règles que l'OPECST s'est fixées.

À cet égard, je soulignerai que, de façon générale, les crédits ne sont jamais totalement dépensés. Dans le cas de la présente étude, il serait très opportun que le déplacement outre-Atlantique soit planifié suffisamment à l'avance pour pouvoir bénéficier des tarifs les plus avantageux.

**M. Jean-Sébastien Vialatte.** Pour ce qui est des gènes dits « poubelles », la génétique classique a, en effet, omis – sous réserve de certains travaux – de voir qu'il s'agissait de gènes actifs et qu'ils pouvaient avoir un rôle régulateur.

En ce qui concerne les problèmes éthiques et juridiques, j'ai assisté à un colloque à Atlanta où j'ai pu constater que le débat est très vif entre les scientifiques américains. Ceux de la côte Ouest sont, en effet, opposés à l'idée de régulation, à la différence de ceux du Sud, qui ont une position proche de la nôtre.

**M. Jean-Yves Le Déaut.** Je constate que, à l'unanimité, l'OPECST donne suite à la saisine de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, mais en la limitant au domaine de la santé. En conséquence, le titre de l'étude serait : « *Les enjeux et perspectives de l'épigénétique dans le domaine de la santé* ».

#### **– Question diverse : nomination au comité d'orientation de la recherche (COR) de l'IRSN**

**M. Jean-Yves Le Déaut, président.** Le Comité d'orientation de la recherche (COR) en sûreté nucléaire et en radioprotection est une instance consultative placée auprès du Conseil d'administration de l'IRSN. Il propose au Conseil d'administration de l'IRSN des avis en matière d'objectifs et de priorités pour les recherches à mener dans les champs de la sûreté nucléaire et de la radioprotection.

Il est prévu que ce comité comprenne un député et un sénateur membres de l'OPECST. M. Denis Baupin a été désigné en 2012 au titre de l'Assemblée nationale, et nos collègues Marcel Cleach, puis Jean-Pierre Leleux y ont représenté successivement le Sénat.

M. Jean-Pierre Leleux souhaite passer la main, notamment pour mieux se consacrer à son mandat au sein du Conseil national de la culture scientifique, technique et industrielle. Notre collègue de l'Hérault, M. François Commeinhes, accepte de lui succéder.

Je propose que nous entérinions ce dispositif, et que nous en informions l'IRSN.

*La séance est levée à 18 h 40*

### **Membres présents ou excusés**

#### **Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques**

Réunion du mardi 26 mai 2015 à 17 h 15

##### Députés

*Présents.* - M. Alain Claeys, M. Jean-Yves Le Déaut, M. Jean-Louis Touraine, M. Jean-Sébastien Vialatte

*Excusés.* - Mme Anne-Yvonne Le Dain, M. Alain Marty

##### Sénateurs

*Présents.* - Mme Delphine Bataille, M. François Commeinhes, M. Roland Courteau, M. Gérard Longuet

*Excusés.* - Mme Marie-Christine Blandin, M. Alain Houpert, Mme Fabienne Keller, M. Jean-Pierre Masseret, M. Pierre Médevielle, Mme Catherine Procaccia, M. Bruno Sido