

---

## Table des matières

---

### **Lettres de mission**

#### **Groupe de travail sur les biotechnologies 9**

#### **Introduction 11**

### **Première partie**

#### **Diagnostic 15**

##### La révolution des biotechnologies entre promesses et risques 17

Les promesses des biotechnologies sont nombreuses 17

Certains risques existent. Ils peuvent et doivent être maîtrisés 19

##### Les enjeux économiques des biotechnologies 21

Potentiel économique et impact de santé publique :  
des perspectives très importantes 21

États-Unis versus Europe : prééminence américaine et incertitudes  
européennes 23

La situation de la France : un retard qui reste à combler 28

### **Deuxième partie**

#### **Propositions 33**

##### Accroître l'effort de la nation en faveur de la recherche publique et améliorer ses performances 35

Accroître l'effort public en faveur de la recherche,  
en particulier dans le domaine des sciences de la vie 35

Dynamiser la recherche publique 36

Inciter les entreprises à conserver des liens forts avec les structures  
académiques dont sont originaires leurs chercheurs 36

##### Valoriser l'innovation et faciliter le transfert de technologies 37

Construire un environnement réglementaire européen  
favorable à l'innovation 37

Former les hommes et les femmes  
à la valorisation et au transfert de technologie 39

Renforcer et harmoniser les politiques de valorisation  
des organismes de recherche 40

Structurer le transfert de technologie dans le cadre de pôles  
d'excellence régionaux 41

Consolider les bio-incubateurs d'entreprises 41

##### Assurer le financement de l'innovation 42

Assurer les financements nécessaires à la phase initiale  
de création d'une jeune pousse de biotechnologie 42

Multiplier les fonds nationaux et régionaux d'amorçage	<b>43</b>
Financer les fonds d'amorçage par la création d'un fonds réservoir et renforcer la capitalisation des entreprises	<b>43</b>
Affecter une dotation exceptionnelle à l'ANVAR sous réserve d'une profonde réforme de l'évaluation scientifique des projets innovants	<b>43</b>
Dégager de nouveaux financements pour la recherche privée	<b>44</b>
Envisager une réforme du statut des fondations privées	<b>44</b>
Soutenir les projets innovants et la création d'entreprises	<b>45</b>
Étendre les réseaux de recherche et d'innovation technologiques	<b>45</b>
Fédérer les aides publiques en faveur de l'innovation en créant un réseau des sciences du vivant au niveau national	<b>45</b>
Généraliser les bonnes pratiques administratives (BPA)	<b>46</b>
Aider les sociétés biotech françaises	
à solliciter plus efficacement les aides européennes	<b>46</b>
Accompagner le développement des jeunes pousses par des modes de rémunération adaptés	<b>46</b>
Évaluer l'opportunité de mesures juridiques et fiscales dérogatoires pour la jeune entreprise innovante	<b>47</b>
Sauvegarder les valeurs citoyennes	<b>47</b>
Ouvrir la voie aux recherches sur l'embryon tout en leur fixant un cadre éthique	<b>47</b>
Préserver le droit à la vie privée et le principe de non-discrimination	<b>47</b>
Mieux définir la place des OGM dans l'agriculture et dans l'alimentation	<b>49</b>
Construire les solidarités Nord-Sud	<b>51</b>
OGM, brevetabilité du vivant et rapports Nord-Sud : garantir les droits des pays du Sud	<b>51</b>
Dégager des nouvelles ressources pour le traitement des pandémies qui frappent les pays du Sud	<b>52</b>
Renforcer l'action en faveur des collections biologiques et préserver la biodiversité	<b>53</b>

### **Troisième partie**

#### **Libres propos** **55**

#### **Principe et procédures de précaution**

(François Ewald) **57**

#### **Les enjeux éthiques des recherche**

#### **sur les cellules souches (Alain Fischer) 59**

Utilisation de cellules souches de tissus ou d'organe **60**

Utilisation de cellules souches « adultes » **60**

Cellules souches embryonnaires ou fœtales **60**

« Clonage thérapeutique », « transplantation nucléaire » **61**

Enjeux éthiques de la transplantation nucléaire **62**

<b>Mondialisation et réseaux fédérateurs pour les biotechnologies : un atout majeur pour la France</b> (Jean-Alexis Grimaud)	<b>65</b>
Situation	<b>65</b>
Les ressources biologiques dans le monde représentent un enjeu majeur pour les biotechnologies	<b>65</b>
Valoriser le capital d'expertise des réseaux et des entreprises de biotechnologies françaises	<b>67</b>
<b>Recherche publique biomédicale et développement des biotechnologies</b> (Christian Bréchet)	<b>69</b>
Trois constats essentiels	<b>69</b>
Quelques propositions	<b>70</b>
<b>Les nanobiotechnologies, un très grand défi pour la prochaine décennie</b> (Jean-Paul Thiery)	<b>73</b>
Définition et objectifs	<b>73</b>
Les apports de la biologie cellulaire	<b>74</b>
Les atouts	<b>75</b>
Les handicaps	<b>76</b>
Les recommandations	<b>76</b>
<b>Conclusion : un plan d'action 2002-2007</b>	<b>77</b>
Définir un programme d'action pour les sciences de la vie	<b>77</b>
Le gouvernement pourrait lancer un large débat public sur la place des biotechnologies dans l'économie et la société	<b>78</b>
Enfin, le gouvernement pourrait prendre des initiatives internationales	<b>78</b>
Certaines propositions paraissent prioritaires	<b>78</b>
<b>Synthèse des principales propositions</b>	<b>81</b>

<b>Annexes</b>	<b>87</b>
Annexe 1	
<b>Histoire brève des biotechnologies</b>	<b>89</b>
Annexe 2	
<b>Quelques applications des biotechnologies</b>	<b>91</b>
Annexe 3	
<b>Brevets en biotechnologie</b>	<b>95</b>
Annexe 4	
<b>Les actions menées par les pouvoirs publics pour favoriser et accélérer l'essor des biotechnologies françaises</b>	<b>99</b>
Annexe 5	
<b>Analyse de quelques facteurs clés du succès de Génopole</b>	<b>105</b>
Annexe 6	
<b>Étapes du développement des jeunes pousses de biotechnologies</b>	<b>109</b>
Annexe 7	
<b>Mesures d'aides à l'innovation et à la création d'entreprises de biotechnologies en Allemagne</b>	<b>113</b>
Annexe 8	
<b>Glossaire</b>	<b>123</b>
Annexe 9	
<b>Bibliographie</b>	<b>131</b>
Annexe 10	
<b>Sélections de sites internet relatifs aux biotechnologies</b>	<b>137</b>

Paris, le 11 mars 2002

*Monsieur le Ministre,*

*Après avoir mis en œuvre des mesures utiles de soutien aux entreprises innovantes et plus particulièrement au secteur des biotechnologies dans le cadre du budget 2002, vous avez souhaité engager une réflexion sur la place des sciences de la vie dans notre économie.*

*Vous souhaitiez notamment que les multiples enjeux liés aux biotechnologies soient clarifiés et que les initiatives attendues des pouvoirs publics soient précisées.*

*Dans ce but, vous avez bien voulu me demander de réunir un groupe de travail associant des personnalités de la recherche et de l'entreprise.*

*Fruit d'une libre réflexion, le présent rapport :*

*1 – dresse un état de lieux des enjeux liés aux biotechnologies et de la situation de la France dans ce domaine ;*

*2 – vous propose des pistes d'actions visant à : accroître l'effort de la nation en faveur de la recherche publique et améliorer ses performances ; valoriser l'innovation et faciliter le transfert de technologies ; assurer le financement de l'innovation ; soutenir les projets innovants et la création d'entreprises ; sauvegarder les valeurs citoyennes ; construire des solidarités Nord/Sud ; renforcer l'action en faveur des collections biologiques ;*

*3 – suggère de coordonner l'ensemble de ces initiatives dans le cadre d'un programme d'action gouvernemental qui pourrait être mis en œuvre dès le début de la prochaine législature.*

*J'insiste enfin sur la nécessité de mieux débattre dans notre société de cette nouvelle révolution. C'est aussi l'un des buts de ce rapport. La large diffusion que vous avez désiré lui accorder y participera.*



*Noëlle Lenoir*

Monsieur Laurent Fabius  
Ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie  
139, rue de Bercy  
75012 Paris

Le 13 mai 2002

*Madame,*

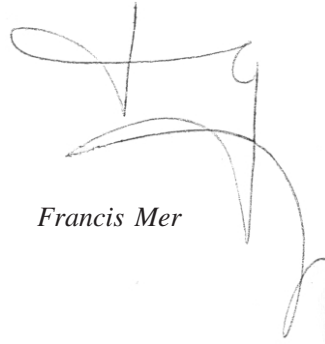
*J'ai pris connaissance avec intérêt du rapport sur les biotechnologies, « Relever le défi des biotechnologies », que vous avez rendu public le 11 mars 2002 à la demande de mon prédécesseur. Comme vous, je suis convaincu que les biotechnologies représentent un enjeu majeur et que leur développement réclame une forte mobilisation des pouvoirs publics.*

*Afin d'éclairer les choix du gouvernement en la matière, je souhaite que ce rapport soit publié dans la collection des rapports officiels de La Documentation française.*

*Je vous serais reconnaissant de bien vouloir y apporter les aménagements que vous jugerez utiles dans cette perspective. Je vous demande en particulier de préciser certaines propositions et de rassembler les éléments à même d'éclairer nos concitoyens sur les différents enjeux, notamment éthiques et économiques, du développement des biotechnologies dans notre pays et en Europe. Je vous propose que le professeur Jean-Alexis Grimaud vous assiste dans cette mission.*

*Je souhaite que vous me remettiez votre rapport définitif avant la fin du mois de juillet et qu'il fasse l'objet d'une publication en septembre 2002.*

*Je vous prie de croire, Madame, à l'expression de ma considération distinguée.*

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized representation of the name Francis Mer.

*Francis Mer*

Madame Noëlle Lenoir  
Ancien membre du Conseil constitutionnel  
Conseil au Cabinet Herbert-Smith  
15, rue Quentin-Boucharde  
75008 Paris

---

## **Groupe de travail sur les biotechnologies**

**Noëlle Lenoir**, avocate, senior conseil au cabinet Herbert Smith, conseiller d'État, ancien membre du Conseil constitutionnel

**François Ewald**, professeur au CNAM

**Alain Fischer**, professeur de médecine, groupe hospitalier Necker-Enfants malades

**François Guinot**, directeur général de Bio Mérieux

**Bernard Mesure**, président de la Fédération française des industries de santé, président d'honneur de Novartis France

**Pierre Tambourin**, directeur général de Génopole Évry

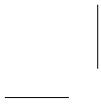
**Jean-François Barthe**, conseiller auprès du ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie

**David Schwarz**, conseiller technique auprès du ministre de l'Industrie

**Jean-Alexis Grimaud**, professeur de médecine (co-rapporteur)

**Stéphane Israël**, auditeur à la Cour des comptes (co-rapporteur)

Les personnes dont les noms suivent ont accepté d'apporter leur expertise au groupe de travail : **Olivier Amédée-Manesme**, président de Paris Biotech, professeur de médecine à l'hôpital Cochin, **David Appia**, sous-directeur des affaires multilatérales, direction des relations économiques extérieures, MINEFI, **Philippe Brunet**, chef d'unité, unité des produits pharmaceutiques, DG Entreprises, Commission européenne, **Bruno Clément**, directeur de recherche INSERM, **Jacques Cohen**, professeur de médecine, Reims, **Isabelle Diaz**, chargée de mission, ministère de la recherche, **Marc de Garidel**, directeur d'AMGEN France, **Jean Grimaldi**, directeur à la Société générale, **Florent Gros**, Novartis, **Yves Juillet**, directeur général du Syndicat national des industries pharmaceutiques, **Philippe Lorec**, chef du bureau veille économique stratégie, direction des relations économiques extérieures, MINEFI, **Philippe Pouletty**, président de France Biotech, **Chris Viehbacher**, PDG de Glaxosmithkline. Qu'elles en soient remerciées.





---

## Introduction

La France ne doit pas rater le train de la révolution biotechnologique. Tel est le message du présent rapport. Fruit de la réflexion du groupe de travail que le Ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, Monsieur Laurent Fabius, m'avait demandé d'animer entre novembre 2001 et février 2002, ce rapport mise sur le grand avenir des biotechnologies en France. Lors de son arrivée à Bercy, Monsieur Francis Mer a confirmé le souhait de son prédécesseur de voir publier ce rapport dans les meilleurs délais. Dans ce but, il m'a demandé de préciser certaines propositions et de rassembler une série de libres propos à même d'éclairer nos concitoyens sur certains des enjeux des biotechnologies. Je tiens à l'en remercier.

Le pari de ce rapport est que notre pays a les atouts nécessaires pour devenir en peu de temps l'un des leaders de ce secteur en Europe et dans le monde. Le cas de l'Allemagne qui a pu, grâce à l'action résolue des pouvoirs publics, se hisser, avec la Grande-Bretagne – pays traditionnellement en pointe dans les domaines de la biologie et de la génétique – au premier rang des pays européens, est exemplaire. Il prouve qu'il serait possible de rattraper rapidement un retard préjudiciable au rayonnement de notre recherche et de notre technologie. Patrie de Louis Pasteur, la France ne peut pas rester à l'écart du grand mouvement aujourd'hui à l'œuvre dans les sciences de la vie. Elle ne peut délaisser un secteur dont le potentiel d'innovation est considérable et qui, de surcroît, porte sur des enjeux de société fondamentaux. La naissance, la vie, la mort, il n'est pas un aspect de l'existence humaine qui ne soit concerné. Procréation, médecine, agriculture, alimentation, production énergétique, fabrication de nouveaux textiles, bio-informatique, lutte contre la pollution, les biotechnologies vont tout changer.

Comment s'y préparer ? Comment faire mieux prendre conscience aux responsables politiques de l'intérêt stratégique du développement des biotechnologies ? Comment convaincre de la nécessité d'une recherche et d'une industrie des biotechnologies suffisamment fortes pour permettre à la France de peser de tout son poids sur les progrès à venir, notamment dans le domaine médical ? Comment préserver le prestige intellectuel de notre recherche en facilitant l'activité scientifique en

France et en garantissant aux chercheurs une réelle possibilité de valoriser les résultats qu'ils obtiennent ? Comment favoriser les coopérations entre notre recherche et celle de nos voisins européens et américains ? Comment promouvoir une véritable industrie européenne de la santé à la dimension des besoins et des aspirations de nos concitoyens ?

Pour répondre à ces questions, le rapport propose la mise en œuvre d'un plan d'action sur les cinq ans à venir. Son objectif ? Faire de la France en 2007 l'un des sites de référence européens et mondiaux du secteur et y assurer ainsi l'épanouissement de ses capacités de recherche et d'innovation.

Les mesures financières prises en faveur des biotechnologies dans le cadre de la loi de finances pour 2002 ont été une amorce. Il est nécessaire de lancer un programme d'ensemble impliquant tous les acteurs et tous les outils du développement des biotechnologies : État, collectivités locales, chercheurs – du secteur public comme privé –, grandes, petites et moyennes entreprises, fonds d'investissement, bio-incubateurs, fonds d'amorçage, fondations. Les personnalités que le groupe de travail a entendues ou consultées ont toutes insisté sur la nécessité d'une action coordonnée pour mobiliser le potentiel de la France dans ce secteur. Il a été par ailleurs convenu que l'enjeu majeur était celui des biotechnologies dans le domaine de la santé et de la médecine. C'est pourquoi, le rapport insiste avant tout sur cet aspect particulièrement prometteur des progrès en cours des biotechnologies.

Au sein du groupe de travail un consensus s'est dégagé autour d'idées essentielles qui font la matière de ce rapport :

- chacun a convenu de l'impérieuse nécessité d'un engagement fort de l'État en faveur des biotechnologies. Leurs promesses sont grandes, certes. Mais les recherches en génétique, en génomique ou en protéomique sont coûteuses et leurs résultats sont aléatoires. La rentabilité économique n'est pas toujours au rendez-vous, elle met du temps à venir. La collectivité publique doit donc impérativement intervenir pour créer les conditions d'un environnement – juridique, financier et fiscal – propice à ces recherches et aux considérables investissements qu'elles exigent.
- nous avons tous été d'accord pour estimer que, loin d'opposer le secteur public au secteur privé, il convenait au contraire d'encourager les partenariats « public/privé » entre, notamment, les grandes entreprises pharmaceutiques et la recherche académique. Ce partenariat constitue d'ailleurs l'une des clés du succès des États-Unis et de leur avance depuis les années 90 sur l'Europe ;
- le groupe s'est montré unanime pour déplorer la fragilisation en France des grandes entreprises pharmaceutiques. Acteurs majeurs de la recherche, qu'elles financent à hauteur de 20 à 25 % de leur chiffre d'affaires (recherche et développement), ces industries s'appuient sur un tissu de petites et moyennes entreprises et sur la recherche académique, excellente en France. Leur stratégie industrielle les conduit à externaliser de plus en plus leur recherche. Représentant, il y a peu, 4 % des recherches menées par ces grandes entreprises, cette externalisation est aujourd'hui proche de 25 %. Ce phénomène risque de conduire les entreprises françaises ou

européennes à délocaliser leurs activités de recherche. Il est significatif qu'une des plus grandes entreprises pharmaceutiques européennes, dont le siège est en Suisse, ait récemment annoncé sa décision d'implanter son principal centre de recherche outre-Atlantique. Une telle décision risque malheureusement de ne pas rester isolée ;

– autre constat : les financements de la recherche doivent être diversifiés, amplifiés, coordonnés. Pour ce faire, il est urgent d'envisager en France une loi accordant aux fondations un statut suffisamment attractif pour répondre aux besoins de la recherche portant notamment sur les maladies rares. L'exemple du Welcome Trust britannique, l'un des promoteurs avec les Instituts nationaux de santé américains du « Human Genome Project » (programme de séquençage du génome humain), doit faire école dans notre pays. Il serait même éminemment souhaitable que voit le jour un statut de « Fondation européenne » permettant de rendre visible les investissements pour la recherche ou la mutualisation des moyens engagés ;

– cinquième idée-force du rapport : la création d'une entreprise de biotechnologie ne devrait plus être un parcours d'obstacles. Les chercheurs qui ont fait une découverte intéressante doivent pouvoir la valoriser et accompagner eux-mêmes son transfert vers l'industrie. Depuis quelques années, notamment grâce à la loi de juillet 1999 sur la valorisation de l'innovation technologique, un changement culturel est à l'œuvre. Les chercheurs des instituts publics n'hésitent plus à se faire entrepreneurs. Encore faut-il, lorsqu'ils font ce pas, que leurs projets ne se heurtent pas à des obstacles bureaucratiques insurmontables. Les fonds d'amorçage et les bio-incubateurs, récemment mis en place, constituent un progrès indéniable. Mais il faut aller au-delà en sécurisant les financements de l'amorçage, voire en instaurant des mesures fiscales *ad hoc* pour les jeunes entreprises innovantes ;

– enfin, un grand pays scientifique ne peut se dispenser de valoriser son savoir. Le brevet permet cette valorisation. Quoi de plus précieux que la connaissance ? Les biotechnologies représentent un gisement extraordinaire d'inventivité. Or à cet égard, on peut regretter que les débats sur la brevetabilité des inventions biotechnologiques en France restent souvent opaques. Le sujet est, il est vrai, difficile. Mais rien ne justifie d'entraver une pratique clé pour encourager la recherche et l'innovation. La France est le premier pays avec les États-Unis à avoir élaboré un droit moderne des brevets à l'aube de la révolution industrielle en 1791. Et Louis Pasteur est l'un des premiers savants au monde à avoir obtenu un brevet sur la matière vivante (la levure de bière) qu'il avait d'ailleurs déposé – déjà ! – auprès de l'office américain des brevets.

Les propositions formulées dans le rapport concernent au premier chef la France. Cependant, elles ne prendront tout leur sens que résituées dans le contexte international et singulièrement européen. La France ne vit pas en autarcie. Sa recherche est étroitement liée à celles des autres pays et ses chercheurs sont très présents aux États-Unis. La recherche française est partie intégrante de l'Espace européen de la recherche, dont les contours ont été heureusement définis à l'initiative de Philippe Busquin, Commissaire européen à la recherche. C'est sur la recherche que repose l'économie de la connaissance que l'Europe entend promouvoir dans la

ligne des conclusions du sommet de Lisbonne en juillet 2000. Et il est encourageant qu'une priorité soit accordée aux sciences de la vie et aux biotechnologies dans le programme cadre de recherche communautaire en cours d'adoption pour les années 2002-2006. Plus encore, la Commission européenne a publié une communication en date du 23 janvier 2001 intitulée « Sciences du vivant, une stratégie pour l'Europe » qui est une véritable profession de foi dans l'avenir de ce secteur. Si, comme l'indique la Commission européenne, le potentiel économique des biotechnologies au plan mondial peut être estimé à plus de 2000 milliards d'euros à la fin de la présente décennie, c'est leur potentiel en termes sociaux et humains qu'il faut surtout considérer, compte tenu des progrès médicaux auxquels elles ouvrent la voie.

Bien que cela ne soit pas son objet principal, le rapport n'évite pas la question éthique. La recherche sur le vivant recèle des risques. La volonté affichée et médiatisée d'un médecin italien de peupler la planète de clones humains nous le rappelle. De même, faut-il être conscient de l'ampleur des problèmes de protection de la vie privée et du secret médical posés par l'utilisation qui pourra être faite demain des prédispositions génétiques des individus. La recherche sur l'embryon, notamment celle dont l'intérêt vient d'être mis en lumière à propos des récentes découvertes sur les cellules souches, constitue un sujet sensible. Le rapport soulève ces interrogations éthiques et en appelle à l'organisation de débats ouverts et contradictoires, par exemple sur des sujets comme le clonage thérapeutique, dont les implications méritent d'être clairement appréhendées.

Enfin le rapport aborde la dimension Nord-Sud du développement des biotechnologies, le partage équitable des ressources biologiques et la préservation de la biodiversité. Plusieurs pays du Sud, tels que la Chine et l'Inde, se sont investis dans les biotechnologies. Mais la majorité de pays du Sud restent à l'écart de leurs bénéfices, comme de tout autre progrès. Le scandale est ici plus grand encore puisque les biotechnologies peuvent aider à répondre aux problèmes les plus cruciaux de ces pays en matière d'alimentation et de santé.

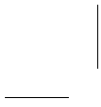
Telles sont les principales orientations d'un rapport qui entend avant tout proposer des solutions concrètes, réalistes et opérationnelles pour que la France relève, au cours des cinq années à venir, le défi des biotechnologies. Pour ce faire, la volonté politique et la qualité du débat public sont indispensables.

Je voudrais pour conclure insister sur le travail collectif dont ce rapport est le fruit et sur la part prise par les deux rapporteurs généraux, Messieurs Stéphane Israël et Jean-Alexis Grimaud pour qu'il puisse aboutir. J'aimerais aussi dire ma confiance dans l'avenir des biotechnologies en France. Non, vraiment, notre pays ne peut manquer le tournant historique de la révolution biotechnologique.

Première partie

---

# Diagnostic



---

## **La révolution des biotechnologies entre promesses et risques**

Le xx<sup>e</sup> siècle fut celui de l'atome. Le XXI<sup>e</sup> siècle pourrait être celui du gène et du vivant.

Technologies nouvelles à l'instar des technologies de l'information et de la communication, les biotechnologies sont porteuses de changements culturels et sociaux au moins aussi décisifs : changements dans notre façon de donner la vie, de nous soigner et d'aborder la vieillesse, changements dans les méthodes de production agricoles et industrielles, dans notre conception de la protection de notre environnement, et, à terme sans doute, évolution de notre alimentation. Les biotechnologies sont un outil et non une fin. Elles soulèvent des problèmes éthiques particuliers pour une raison évidente : elles confèrent à l'homme des pouvoirs sans précédent sur le vivant, qu'il doit savoir maîtriser. En outre, à un moment où le désir de sécurité s'accroît, le droit à la sécurité sanitaire et à un environnement sain doit être rangé parmi les droits de l'homme, au sens moderne du terme. Là aussi, les biotechnologies soulèvent des interrogations spécifiques, entre promesses et menaces, entre espoir et risque.

Comme tout progrès, les avancées des biotechnologies sont ambivalentes. Dresser ce constat ne doit pas inviter à l'inaction. Il faut au contraire relever le défi des biotechnologies, en leur faisant tenir leurs promesses et en dominant les risques dont elles peuvent être porteuses. Principe de progrès et procédures de précaution doivent aller de pair dans le cadre d'un humanisme éclairé.

### **Les promesses des biotechnologies sont nombreuses**

*Par définition, les biotechnologies se réfèrent à l'ensemble des méthodes ou des techniques qui utilisent des éléments du vivant (organismes, cellules, éléments subcellulaires ou molécules du vivant) pour produire des biens ou rendre des services. On peut aussi les considérer comme une discipline qui s'intéresse aux applications industrielles des connaissances acquises en sciences du vivant, associées ou non à d'autres technologies.*

*Les applications des biotechnologies concernent surtout le domaine de la santé humaine (nouveaux médicaments, thérapie génique et cellulaire, vaccins, tests diagnostics, cellules souches, médecine régénérative, etc.). Mais bien d'autres domaines font d'ores et déjà appel et feront de plus en plus souvent référence aux biotechnologies : l'agroalimentaire humaine et animale, l'agronomie (zootechnie, productions végétales, protection des cultures), l'agrochimie, la chimie fine, la chimie industrielle lourde, le monde des matériaux, l'industrie des pâtes et papier, les éco-industries, l'informatique, la cosmétique...*

---

## En matière de santé, une véritable révolution est désormais à notre portée

Le déchiffrement du génome humain, en conjonction avec celui d'autres espèces, ouvre des perspectives médicales d'une ampleur encore récemment insoupçonnée. Il n'est pas exagéré de comparer cette révolution à celle promue par Louis Pasteur à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Diagnostic et prévention des maladies, mise au point de thérapeutiques nouvelles, découverte de nouvelles familles de médicaments et thérapie génique et cellulaire, c'est tout cela qui est en jeu. Toutes les pathologies sont concernées : l'ensemble des maladies génétiques rares, les maladies à déterminisme complexe, à la fois génétique et environnementale (asthme, diabète), ainsi que les pathologies graves les plus fréquentes : cancers, maladies cardiovasculaires et affections neuro-dégénératives.

Les recherches en génétique permettent ainsi d'envisager le passage d'une médecine fondée sur une approche de la maladie à une médecine personnalisée et préventive fondée sur la prédisposition génétique, le dépistage ciblé, le diagnostic et des traitements médicamenteux « sur mesure » fondés sur la diversité génétique des patients. La pharmacogénomique, qui utilisera les informations issues des recherches sur le génome humain pour concevoir de nouveaux médicaments, accélérera cette évolution.

Les traitements et les médicaments de demain ne seront pas seulement plus efficaces. Leur sécurité sanitaire sera aussi accrue. À titre d'exemple, l'hormone de croissance humaine recombinante pourra être utilisée sans risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob. Les recherches sur les cellules souches, quant à elles, ouvrent la voie à la médecine régénérative du futur. Les applications en seront nombreuses : remédier à des lésions occasionnées par des accidents cérébraux vasculaires et à des lésions de la moelle épinière ou encore traiter la maladie d'Alzheimer ainsi que la maladie de Parkinson.

## Les applications agro-industrielles des biotechnologies n'en sont pas moins importantes

Dans le domaine agro-industriel, les biotechnologies ont permis d'améliorer les plantes d'intérêt agronomique et la sélection d'espèces animales d'élevage. Les enjeux sont ici mondiaux et le succès des efforts entrepris conditionnent dans une large mesure l'indépendance nationale en matière d'innovation.

Les ressources biologiques représentées par les espèces végétales fournissent des molécules pour les industries pharmaceutiques et de transformation de l'énergie. Les expérimentations en cours concernent notamment les hydrates de carbone, les huiles, les graisses, les protéines et les fibres textiles. La biomasse pourrait fournir des énergies de substitution telles que le biodiesel et le bioéthanol. La science des matériaux bénéficiera pour sa part des propriétés étonnantes de certaines macromolécules



biologiques, comme le montre l'exemple de la soie d'araignée plus résistante que l'acier.

### **Les biotechnologies offrent enfin de nouveaux moyens pour protéger et améliorer l'environnement**

Les pistes de recherche actuellement explorées sont celles de la bioremédiation de l'air, des sols, de l'eau et le traitement des déchets pollués. Les nouvelles méthodes biotechnologiques facilitent, en effet, le développement de produits et de procédés industriels plus propres. Dans un proche avenir, une véritable éco-industrie biotechnologique apparaîtra dans les pays industrialisés. Elle constituera l'une des solutions à la pollution causée par le développement industriel et par l'urbanisation. Les technologies de biosurveillance ont un avenir industriel certain ; il s'agit d'un service économiquement rentable et socialement utile, qui sera l'un des outils du développement durable.

### **Certains risques existent. Ils peuvent et doivent être maîtrisés**

Comme tout basculement scientifique, les biotechnologies comportent des risques, connus ou inconnus, supposés ou avérés. Les ignorer serait une faute. Les maîtriser est une nécessité. Comment ? L'exercice est d'autant plus délicat que les biotechnologies suscitent à la fois fascination et inquiétude. Maîtriser le risque aujourd'hui, c'est d'abord gérer l'incertitude et éclairer les choix de nos concitoyens par une information aussi exacte et exhaustive que possible.

### **Des incertitudes sanitaires et environnementales pèsent sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'agriculture et l'alimentation**

S'agissant de l'alimentation, seuls des risques mineurs, comme des allergies, ont pu être identifiés, selon les conclusions concordantes des rapports les plus récents de l'AFFSA en France et de la Royal Society en Grande Bretagne <sup>1</sup>. Dans un contexte de crises alimentaires récurrentes, ces conclusions ne suffisent pas à apaiser certaines craintes. Les opposants aux OGM insistent sur l'absence de recul et l'insuffisance des connaissances sur les effets à long terme de ces aliments.

Le risque environnemental des OGM végétaux est mieux appréhendé. C'est celui lié à la dissémination involontaire des gènes de cultures génétiquement modifiées vers les autres cultures et surtout vers la biosphère. Aussi est-il vivement recommandé de ménager un espace entre les champs ouverts de culture OGM et les autres. D'aucuns invoquent des risques différents comme celui de l'atteinte à la biodiversité. Il est pourtant

1. Pour les références précises, voir en annexe la bibliographie et les sites internet.

loin d'être démontré que les biotechnologies portent en elles-mêmes atteinte à la biodiversité. Elles peuvent au contraire aider à la conservation d'espèces ou de variétés en voie de disparition. Le débat n'est donc pas tranché. Cette question mérite d'être examinée dans le cadre du suivi de la convention de Rio des Nations unies sur la biodiversité de 1992 en impliquant les pays du Sud qui sont concernés au premier chef.

### Les interrogations éthiques suscitées par la génétique et la biologie humaine mettent en jeu des valeurs fondamentales

Clonage humain, modification de la lignée germinale au stade de l'embryon, diagnostic pré-implantatoire pour choisir le sexe du futur enfant : au regard de tels enjeux, il est compréhensible que les biotechnologies appliquées à l'homme provoquent autant de débats philosophiques et de controverses politiques.

La génétique humaine concerne l'avenir même de notre espèce. Pour la première fois l'homme se fait ingénieur de l'homme. Il est nécessaire de déterminer aujourd'hui, dans l'état actuel de nos connaissances, jusqu'où il est possible d'aller. L'absence de véritables repères ne permet pas de donner de réponse définitive, mais le droit fournit déjà certains garde-fous. Dans sa décision sur la loi de bioéthique de 1994, le Conseil constitutionnel a ainsi reconnu la valeur constitutionnelle du principe de dignité de la personne humaine. Ce principe se retrouve au tout premier plan des valeurs européennes définies par la Charte des droits fondamentaux des citoyens européens, adoptée fin 2000, lors du sommet de Nice. La Charte consacre un article à la bioéthique qui rappelle certains impératifs éthiques.

Le débat bioéthique est désormais un débat citoyen. De l'Europe à l'Asie en passant par l'Amérique du Nord, peu nombreux sont les dirigeants politiques qui n'ont pas pris position sur telle ou telle pratique recouvrant des enjeux non seulement économiques mais moraux. Appelés à éclairer la prise de décision, les comités d'éthique sont devenus parties prenantes de ces discussions. On le voit en Allemagne où le Comité d'éthique récemment installé par le chancelier Schröder a proposé d'autoriser l'importation, pour la recherche, de cellules souches embryonnaires alors que le pays reste hostile à la recherche sur l'embryon. La prise en compte de considérations éthiques dans le cadre de la recherche est indispensable. Il appartient à la collectivité dans son ensemble de préciser jusqu'où aller et quelles limites ne pas franchir.

## Parmi les dérives possibles de la biotechnologie appliquée à l'homme, il ne faut pas sous-estimer le risque de discrimination

L'information génétique humaine n'est pas une information médicale comme les autres. Le plus souvent, elle ne donne pas d'indications sur l'état de santé de la personne. Elle se borne à signaler une différence génétique qui la rend plus exposée à une maladie qu'une autre. Elle peut faire peser une véritable épée de Damoclès sur la personne concernée. Elle doit toujours s'accompagner d'une explication individuelle et d'un travail de pédagogie par le médecin. Cette dimension est aujourd'hui insuffisamment prise en compte. Mais surtout, sa révélation à des tiers – employeurs ou assureurs par exemple – peut susciter de nouvelles formes de discrimination et d'exclusion sociales tout à fait condamnables.

En outre, les données génétiques médicales ont la particularité de ne pas concerner la seule personne sur laquelle elles sont collectées. Ce sont des données familiales, les gènes constituant les caractères héréditaires transmis par les parents à leurs enfants. Ainsi une anomalie génétique qui révèle chez une personne une prédisposition à un cancer déterminé à toutes les chances d'affecter également d'autres membres de sa famille. Faut-il, dans ces conditions, révéler à un individu le diagnostic peu favorable porté sur l'un de ses proches ? La question est posée, et il conviendra d'y apporter une réponse.

La révélation à des tiers des informations génétiques doit donc obéir à des règles qui respectent les droits fondamentaux de la personne et notamment son droit à ne pas faire l'objet de discrimination.

---

## **Les enjeux économiques des biotechnologies**

### **Potentiel économique et impact de santé publique : des perspectives très importantes**

Les estimations de la Commission européenne :  
un marché de plus de 100 Mds €  
à l'horizon 2005

Le marché européen de la biotechnologie pourrait, selon la Commission européenne, valoir plus de 100 Mds € d'ici à 2005. À la fin de la décennie, les marchés mondiaux où les sciences du vivant et les biotechnologies constituent la majeure partie des nouvelles technologies appliquées, pourraient représenter, estime-t-elle, plus de 200 Mds €.

Le tableau ci-dessous précise ces estimations.

**Marché potentiel direct et indirect des sciences du vivant et de la biotechnologie**

<b>Industrie de l'environnement et du développement durable</b>	Marché mondial de 1500 Mds € dans la technologie industrielle et environnementale durable en 2010 (en partie seulement dans le domaine de la biotechnologie), la technologie environnementale étant estimée à 90-120 Mds €
<b>Produits pharmaceutiques</b>	Marché mondial de 500 Mds € en 2004 (800 Mds € en 2010 en admettant une progression constante)
<b>Agriculture</b>	Bien qu'on enregistre une augmentation régulière des terres ensemencées avec des produits génétiquement modifiés, il est difficile de prévoir la future valeur de marché, qui dépendra de l'évolution potentielle d'un marché des aliments non génétiquement modifiés pour animaux. En millions d'hectares au niveau mondial, les cultures OGM représentent 53 millions en 2001 contre 28 en 1998.

Source : Commission européenne, janvier 2002

**Du point de vue français, les enjeux les plus immédiats concernent l'avenir de notre industrie pharmaceutique et le niveau d'excellence de notre système de soins**

L'industrie pharmaceutique est à présent la plus concernée par la révolution des biotechnologies, aujourd'hui. D'ores et déjà, plus de 60 % des nouveaux médicaments sont liés aux biotechnologies <sup>1</sup>.

Si la France devait manquer le tournant des biotechnologies, son industrie pharmaceutique, aujourd'hui fragilisée, serait condamnée. Or, ce secteur emploie en France plus de 100 000 personnes dont 15 000 en R & D. Son chiffre d'affaires était en 2000 de 36 Mds €, dont près de 10 Mds € à l'export <sup>2</sup>.

Le recul de l'industrie pharmaceutique française ne pèserait pas seulement sur l'économie. Ses conséquences négatives sur notre système hospitalo-universitaire seraient également importantes. Il hypothéquerait les relations de coopération qui existent entre les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les laboratoires implantés en France dans le cadre des programmes de recherche et des essais cliniques pour les nouveaux médicaments. Comme l'indépendance de l'expertise clinique garantit sa crédibilité vis-à-vis de la société, à terme il en résulterait un appauvrissement, voire une fuite des compétences (médecins, biologistes) mais aussi un transfert des pôles et des infrastructures de recherche vers l'étranger et en particulier les États-Unis. Ce risque est accru par la faible attractivité des formations et des carrières scientifiques qui se traduit par une nette diminution des vocations de chercheurs dans notre pays.

1. Source : Food and Drug Administration.

2. Source : ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, SESSI.

## États-Unis versus Europe : prééminence américaine et incertitudes européennes

L'industrie des biotechs est plus puissante aux États-Unis qu'en Europe

Le secteur des biotechnologies a démarré plus tôt aux États-Unis qu'en Europe. Il génère trois fois plus de revenus et emploie 160 000 personnes contre 60 000 en Europe. Les sociétés américaines sont mieux capitalisées. De façon révélatrice, la valorisation de la société américaine Amgen (première compagnie de biotechnologie au monde qui s'oriente pour partie aujourd'hui vers les activités d'une industrie pharmaceutique) est supérieure à celle des dix premières entreprises européennes de biotechnologies réunies.

Les données rassemblées dans le tableau suivant attestent du fossé qui sépare les États-Unis de l'Europe dans l'exploitation du potentiel économique des biotechnologies.

	Europe	États-Unis	EU/USA
Nombre d'entreprises de biotechnologie	1 560	1 273	123 %
Nombre d'emplois	61 000	162 000	38 %
<b>Financement des entreprises biotech (2000)</b>			
Capitalisation totale du secteur (€ millions)	42 000	376 000	11 %
Nombre d'entreprises cotées	61	207	29 %
Nombre d'introductions en Bourse en 2000	39	64	61 %
Montant levés des IPO en 2000 (€ millions)	2 950	6 698	44 %
Capital-risque investi en biotech en 2000	1 154	3 207	36 %

Sources : rapport 2001 Kopp pour Objectif 2010, France Biotech ; Ernst & Young ; ABN Amro.

### Les raisons du succès américain : une économie tournée vers l'innovation...

La raison principale du dynamisme américain se résume en quelques mots : une culture de l'innovation et du risque entrepreneurial.

La recherche académique est très puissante aux États-Unis. À titre d'exemple, et bien que les périmètres de ces institutions ne soient pas identiques, le budget des National Institutes of Health (NIH) représente 57 fois le budget de l'INSERM. Il croît d'au moins 14 % par an depuis quatre ans et même de 16 % en 2002. De plus, les relations entre recherche académique et sociétés de biotechnologie sont étroites.

La culture de la propriété industrielle et l'esprit entrepreneurial sont développés chez les chercheurs américains. C'est le cœur du débat engagé entre l'Europe et les États-Unis sur la question des brevets sur le vivant, dès lors que la pratique du dépôt de brevets est intégrée dans la culture des scientifiques américains. Aux États-Unis, le droit à la protection

de la propriété intellectuelle a été consacré par la Constitution de 1787. En Europe, ce droit ne figure que dans la Charte des droits fondamentaux des citoyens européens, adoptée en l'an 2000.

L'environnement culturel et fiscal encourage l'esprit d'entreprise et valorise la prise de risque. L'échec d'un entrepreneur est d'autant moins stigmatisant aux États-Unis que l'on sait que ce dernier a en général une chance de rebondir en recréant autre chose ou en prenant d'autres initiatives.

Certains services hospitaliers sont bien formés aux essais cliniques. Les procédures administratives pour conduire ces essais sont en général moins lourdes et moins bureaucratiques qu'en France, qui est de ce point de vue considérée comme un pays peu attractif.

Les fonds de capital risque sont plus nombreux outre-Atlantique. De manière générale, les institutions financières américaines (fonds de pensions, banques, compagnies d'assurance, groupes industriels, gestions de fortunes) placent environ 4 à 7 % de leurs investissements en titres de sociétés non cotées, contre moins de 1 % en France.

L'industrie pharmaceutique américaine entretient depuis l'origine des relations étroites avec les sociétés de biotechnologie et avec la recherche publique. La contractualisation des rapports entre ces partenaires est de pratique ancienne et parfaitement acceptée sur le plan culturel.

### ... et un environnement réglementaire propice aux brevets qui conforte ces orientations

Depuis qu'en 1980 la Cour suprême des États-Unis a autorisé Ananda Chakrabarty (arrêt Chakrabarty), chercheur américain à la Compagnie générale électrique, à breveter une bactérie dont il avait découvert les intéressantes propriétés (sa capacité à digérer les nappes de pétrole), le débat sur la « brevetabilité du vivant » n'a cessé de prendre de l'ampleur. Le revirement de jurisprudence de la plus haute juridiction américaine était de taille. Pour la première fois, un organisme vivant existant dans la nature était assimilé à une invention créée de toutes pièces par la main de l'homme. Tout produit naturel, tout organisme vivant, devenaient potentiellement brevetables pour leurs propriétés utiles à l'industrie. De sorte que la frontière conceptuelle entre ressources naturelles et outil industriel tendait à s'estomper.

La lecture de l'arrêt de la Cour suprême américaine fait clairement apparaître la motivation de cette nouvelle conception du droit des brevets : assurer aux chercheurs en biologie et en génétique – deux domaines considérés comme stratégiques – que leurs efforts intellectuels et matériels dans la recherche seront récompensés et garantir du même coup à ceux qui les financent un juste retour sur leurs investissements.

Cet arrêt a donné le coup d'envoi à une série de mesures qui confèrent aujourd'hui aux États-Unis une position de domination incontestée dans ces domaines. Les instituts publics de la recherche médicale américaine – les NIH, initiateurs du programme de recherche sur le

génomique humaine – restent les premiers détenteurs de brevets sur les gènes ou séquences partielles de gènes humains dans le monde.

L'une des mesures les plus marquantes ayant dynamisé la recherche publique américaine est aussi le « Bay-Dole Act » de 1980. Cette loi autorise les universités américaines, comme toute autre organisation à but non lucratif, à s'approprier les brevets sur les inventions réalisées par leurs chercheurs, en dépit des subventions du gouvernement fédéral dont elles ont bénéficié. Elle a ainsi favorisé l'esprit de compétition dans la recherche publique. Les chercheurs eux-mêmes se sont vu reconnaître la faculté de valoriser leurs inventions en créant des sociétés privées. L'effet de cette législation a été immédiat sur le nombre des brevets déposés par les universités avec l'aide parfois de compagnies privées de biotechnologies ou d'industries pharmaceutiques.

Des plantes génétiquement modifiées, des animaux comme la fameuse souris oncogène de Harvard, des cellules et des gènes humains ou non humains ont fait l'objet de brevets. Au point qu'il a été reproché à l'Office américain des brevets de ne pas se montrer suffisamment rigoureux et d'accepter de breveter des éléments génétiques ou cellulaires dont l'utilité est peu probante et dont la viabilité économique et commerciale n'est pas possible.

Cette fuite en avant risquait de conduire à un dépôt inconsidéré de brevets. Bill Clinton et Tony Blair ont décidé de réagir au début de l'année 2000. Ils ont déclaré que les séquences partielles de gènes issues du programme de recherche sur le génome humain et dont la fonction reste inconnue étaient « patrimoine commun de l'humanité ». En d'autres termes, ces séquences ne sont pas brevetables. Cette décision a pu obéir à une volonté de préserver les intérêts de la recherche publique américaine, menacée par les démarches commerciales de certains scientifiques et de sociétés privées. Mais elle sert aussi des considérations éthiques pleinement justifiées. Elle témoigne en outre des nécessités d'éviter les effets de bulle spéculative autour du vivant qui ne pourraient à terme qu'entamer la confiance dans la croissance des biotechnologies.

## Les incertitudes européennes

Face au dynamisme de la recherche américaine, l'Europe n'est pas restée inactive. Prenant acte du retard de la biotechnologie européenne, la Commission européenne – alors présidée par Jacques Delors – a décidé à la fin des années 80 de prendre une série de directives pour favoriser le développement du secteur. Deux directives sur les OGM, leur usage confiné et leur dissémination volontaire, notamment la culture en champ ouvert de plantes génétiquement modifiées, ont été adoptées en 1990 <sup>1</sup>. Une troisième sur « la protection légale des inventions biotechnologiques » a été adoptée en 1998 <sup>2</sup> après des débats qui ont duré plus de dix ans.

1. Directive 90/219/CEE et 90/220/CEE
2. Directive 98/44/CE

Malgré ces initiatives, la situation européenne est loin d'être stabilisée. Le secteur des biotechnologies reste d'autant plus fragile qu'il est contesté dans ses fondements mêmes :

– d'abord, si la directive 90/220/CEE sur la dissémination volontaire des OGM a été sensiblement modifiée en 2001<sup>1</sup> pour tenir compte des exigences en matière de traçabilité des produits, les opinions publiques européennes ne sont pas convaincues du bien-fondé de cette technologie appliquée à l'agriculture. Certaines actions violentes de destruction de champs expérimentaux en témoignent ;

– quant à la directive 98/44/CE, qui consacre la brevetabilité du vivant dans la ligne de la jurisprudence Chakrabarty, elle est critiquée dans plusieurs pays européens. C'est le cas au Parlement allemand et en France même. Le projet de loi en cours de discussion à l'Assemblée nationale ne prévoit ainsi qu'une transposition partielle de la directive, entraînant une certaine confusion autour de ce qui est brevetable et de ce qui ne l'est pas.

Ces controverses ne sont pas sans conséquences sur le nombre des brevets déposés et accordés en Europe. Son augmentation n'est pas véritablement significative, dans la mesure où ces brevets concernent pour la moitié d'entre eux des sociétés américaines désireuses d'opérer sur le marché européen.

L'Europe souffre encore de sérieux handicaps en matière de propriété intellectuelle :

– le coût du brevet européen est trop élevé. Il est de trois à cinq fois plus élevé qu'aux États-Unis et au Japon. Le ticket d'entrée (30 000 € en moyenne) peut être dissuasif pour de nombreuses petites entreprises. Une des raisons en est le coût des traductions (40 %) exigées par chacun des pays membres du système européen des brevets ;

– les jurisprudences des offices nationaux et des juridictions ne sont pas suffisamment harmonisées. Dans l'attente d'une transposition uniforme dans les États membres de la directive de 1998, la situation restera inchangée. De même, en l'absence d'un tribunal spécialisé en matière de brevets, la sécurité juridique restera insuffisante.

Ces faiblesses ne concernent pas uniquement le secteur des biotechnologies. Elles s'inscrivent dans un contexte plus général de trop faible mobilisation en faveur de la recherche et du développement. Pris globalement, les États de l'Union européenne consacrent 1,85 % du PIB européen à la recherche et développement (R & D), les États-Unis 2,65 % et le Japon 3 %<sup>2</sup>.

### Rattraper les États-Unis : le mandat du Conseil européen de Stockholm et les ambitions de celui de Barcelone

En mars 2001, le Conseil européen de Stockholm a invité la Commission en concertation avec le Conseil « à examiner les mesures requises pour exploiter pleinement le potentiel des biotechnologies et

1. Directive 2001/18/CE
2. Source : OCDE, année 1999.



renforcer la compétitivité de l'Europe dans ce secteur, afin de pouvoir rivaliser avec les grands concurrents, tout en veillant à ce que le processus s'effectue d'une manière qui garantisse la santé et la sécurité des consommateurs, préserve l'environnement et respecte les valeurs fondamentales et les principes éthiques communs. ».

La Commission européenne a récemment présenté un plan d'action <sup>1</sup>.

Le prochain programme commun de recherche européen (6<sup>e</sup> PCRD 2003-2006) consacrera 2,15 Mds € aux biotechnologies médicales, dont 200 à 300 M € pour la recherche sur les cellules souches.

Plus généralement, lors du Conseil européen de Barcelone de mars 2002, les pays se sont fixés comme objectif de porter les dépenses de recherche et développement à 3 % du PIB européen d'ici 2010.

---

### **Conclusions du Conseil européen de Barcelone (15 et 16 mars 2002)**

*« Les technologies d'avant-garde sont un des piliers de la croissance future. Le Conseil européen demande au Conseil d'examiner, avant le mois de juin 2002, la communication de la Commission intitulée "Sciences du vivant et biotechnologie : Une vision stratégique". Il demande au Conseil et à la Commission d'élaborer des mesures et un calendrier qui permettent aux entreprises de la Communauté d'exploiter les possibilités offertes par les biotechnologies, tout en tenant dûment compte du principe de précaution et en répondant aux préoccupations éthiques et sociales. La Commission est invitée à faire rapport sur les progrès accomplis avant le Conseil européen de printemps de 2003. »*

(...)

*« Il importerait également de poursuivre les efforts visant à créer un cadre cohérent et efficace en faveur des **nouvelles technologies**. Cela permettra aux entreprises de la Communauté d'exploiter toutes les possibilités offertes par le secteur clé qu'est la biotechnologie, tout en tenant dûment compte du principe de précaution, en respectant les valeurs fondamentales et en répondant aux préoccupations éthiques et sociales. À cet égard, le Conseil se félicite de la récente communication de la Commission sur les sciences de la vie et la biotechnologie. En outre, la contribution que les nouvelles technologies peuvent apporter dans le domaine de l'emploi, de la compétitivité et de la croissance dans l'Union mériterait une plus grande attention. »*

(...)

1. Communication de la Commission au Conseil, « Sciences du vivant et biotechnologie, une stratégie pour l'Europe » (23 janvier 2002).

« Le Conseil de l'Union européenne invite la Commission à présenter rapidement sa proposition concernant la ratification du protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques au nom de la Communauté européenne et demande instamment aux États membres qui ne l'ont pas encore fait d'achever les procédures nationales de ratification, de façon que ce protocole puisse entrer en vigueur avant le Sommet mondial sur le développement durable (août/septembre 2002). »

## La situation de la France : un retard qui reste à combler

### Troisième en Europe pour ses industries de biotechnologies, la France reste vulnérable

Selon les analyses du cabinet Ernst et Young, la France se placerait en 2000 au troisième rang européen pour l'importance de ses sociétés de biotechnologies <sup>1</sup>. En tête, le Royaume-Uni se distingue surtout par une meilleure capitalisation, qui traduit la maturité de ses entreprises de biotechnologie. Il est suivi par l'Allemagne, qui occupe même la première position en nombre d'entreprises, tirant ainsi les bénéficiaires d'un programme national et régional d'aide à la création de jeunes pousses (1 mark d'aides publiques pour chaque mark d'aide privée) <sup>2</sup>.

Pays	Nombre d'entreprises	Employés	Chiffre d'affaires (M €)
Royaume-Uni	280	18 400	2 066
Allemagne	340	10 700	786
France	240	4 500	757
Suisse	110	5 600	1 313
Reste Europe	590	21 800	3 757
<b>Total</b>	<b>1 560</b>	<b>61 000</b>	<b>8 679</b>

Source : Ernst and Young, 2001

La France comble son retard. Le nombre des sociétés de biotechnologie a doublé entre 1997 et 2001 <sup>3</sup>. Les sociétés françaises ont réalisé en 2000 des levées de fonds sans précédent auprès des sociétés de capital risque, atteignant près de 200 M €.

1. Sont considérées comme telles les « sociétés qui utilisent des organismes vivants avec des outils de haute technologie pour une recherche hautement innovante dans le but de commercialiser des produits ou des services ».
2. Voir annexe « Mesures et aides à l'innovation et à la création d'entreprises de biotechnologies en Allemagne ».
3. Sources « Biotechnologie France » : <http://biotech.education.fr>

Toutefois, la France compte très peu de sociétés cotées en bourse : Genset (génomique), Transgène (thérapie génique), Cerep (plate-forme technologique de découverte de nouveaux médicaments), Chemunex (microbiologie), NiCOx (médicaments associés à l'acide nitrique), Q-Biogen (biologie moléculaire et systèmes de délivrance) et Eurofins (bio-analyse, détection d'OGM).

En outre, la conjoncture de 2001, nettement en retrait, a rendu difficile l'accès au financement des jeunes pousses de biotechnologie. En particulier, le financement des phases d'amorçage est devenu critique.

### L'industrie pharmaceutique est en recul mais ses perspectives sont réelles

Phénomène révélateur du retard français en matière de biotechnologies, l'industrie pharmaceutique française recule. La part de marché des sociétés françaises est passée de 7,5 % à 5,5 % sur les cinq dernières années. Ce reflux s'explique par les difficultés de nos industries pharmaceutiques à s'adapter aux mutations de ce secteur.

En effet, jusqu'aux années 1990, les firmes pharmaceutiques assuraient l'intégralité des étapes de leur métier, de la recherche pharmacologique à la vente de médicaments en passant par leur développement, leur validation et leur promotion. La très faible rentabilité du criblage systématique, la sévérité du filtre toxicologique et la durée de développement d'un produit ont conduit à des concentrations d'entreprise. Parce qu'elle n'atteignait pas la masse critique, l'industrie française a alors perdu une partie de son indépendance.

Mais la transformation radicale du paysage pharmaceutique à l'échelle mondiale donne une nouvelle chance à notre pays. En effet, les firmes pharmaceutiques traditionnelles se sont repliées sur le secteur de la vente de médicaments qu'elles ne développent plus en interne mais qu'elles acquièrent dans leur développement en amont. Ainsi, le circuit d'amont est devenu l'étape stratégique du développement des entreprises pharmaceutiques. C'est la raison pour laquelle les *start-up* jouent désormais un rôle clé. Un premier type de *start-up*, que l'on pourrait qualifier de « monothématique » ou « monoproduit », est le résultat de l'essaimage de l'activité de recherche de laboratoire universitaire. Un deuxième type de *start-up* relaie l'activité de développement en chimie raisonnée ou en criblage à haut débit pour déboucher sur la définition d'un médicament potentiel.

Au regard du nouveau cycle de développement de l'industrie pharmaceutique, deux évolutions assez divergentes sont prévisibles, sans qu'il soit possible de trancher lequel des deux modèles représentera le futur du tissu biotechnologique :

– **modèle 1, dit « intégré »** : à l'image des premières sociétés qui ont occupé un champ encore vierge, il est probable que certaines sociétés survivront, grossiront et couvriront tout le champ de développement d'un médicament pour devenir ainsi les futurs géants du secteur ;

– **modèle 2, dit « segmenté »** : on peut au contraire penser que ne survivront que les sociétés qui s'assureront l'expertise d'un métier dans le cycle d'innovation, qu'il s'agisse du criblage, de la protéomique, de la toxicologie, ou encore de la mise en place réglementaire.

Les évolutions en cours offrent de réelles perspectives de rebond à notre industrie pharmaceutique, à condition qu'elle sache s'engager dans ce nouveau cycle de l'innovation.

### La valorisation du savoir est insuffisante

Si l'on admet que le dépôt et la délivrance de brevets donnent une mesure de ce savoir et de ce savoir-faire, force est de constater la position de relative faiblesse de la biotechnologie française. La part mondiale de la France en brevets européens dans le domaine des biotechnologies présente, en effet, trois caractéristiques : elle est plus réduite que dans les autres domaines technologiques ; elle a diminué entre 1995 et 1999 ; elle est particulièrement faible en ce qui concerne les aspects thérapeutiques <sup>1</sup>.

### Fondement de tout, la recherche française est aujourd'hui confrontée à certaines difficultés

L'effort de la nation (public +privé) consacré à la recherche ne s'élève qu'à 2,2 % de notre PIB. La Suède, la Finlande, le Japon, les États-Unis, la Suisse et l'Allemagne consacrent une part plus élevée de leur PIB à la recherche.

De 1995 jusqu'à 2000, le budget civil de la recherche et développement (BCRD) est resté stable en francs constants alors que le PIB s'est accru de 3,2 % en valeur.

Malgré un réel effort depuis deux ans, le budget public de recherche en sciences de la vie est, par habitant, de 1 en France pour 3,3 aux États-Unis. Un tel déséquilibre n'est pas attesté dans d'autres secteurs (comme ceux de l'espace et de l'aéronautique).

Le corps des chercheurs et enseignants chercheurs vieillit, en conséquence des recrutements importants du début des années 1980, puis de l'absence de création d'emplois jusqu'à 1998 et du faible taux de départ en retraite jusqu'en 2005.

On assiste à une crise des vocations des jeunes élèves à l'égard des carrières scientifiques, sans doute liée à l'inadéquation du rapport difficulté-compétitivité/attractivité des salaires.

1. Voir annexe « Statistiques relatives aux brevets ».

## **Un exil, même temporaire, des cerveaux est constaté**

À ce jour, aucun indicateur fiable ne permet de prendre la mesure de ce phénomène. En effet, le solde des entrées et des sorties de jeunes chercheurs et de cadres innovants est inexistant. De plus, certains départs ne sont que temporaires.

En l'absence de chiffres agrégés, il convient de s'en remettre à des données partielles. Par exemple, le consulat de France à San Francisco a calculé que le nombre de Français occupant des postes importants dans la Silicon Valley était passé de 3 500 à 4 500 entre 1997 et 2000, soit un accroissement de 30 %. La moitié ont de 20 à 30 ans, 45 % sont issus de grandes écoles. Surtout, les deux tiers travaillent en Recherche & Développement. Ces chiffres ont été rassemblés avant le krach des valeurs des technologiques, mais ils donnent une indication sur l'attractivité des États-Unis.

## **Malgré ces difficultés, la France dispose heureusement de réels atouts**

Ces atouts sont les suivants :

- la qualité de la formation scientifique ;
- la qualité du système de santé (rapport OMS pour 2000) ;
- la bonne tenue de notre recherche fondamentale en biologie ;
- l'impact des publications françaises dans certaines disciplines dans des revues scientifiques internationales a diminué au cours de ces dix dernières années <sup>1</sup>. En revanche, en biologie fondamentale, l'impact moyen (à deux ans) est passé en France de 1,45 à 1,62 pour la période de 90 à 99 <sup>2</sup>.

## **En outre, la mobilisation des pouvoirs publics en faveur des biotechnologies commence à porter ses fruits <sup>3</sup>**

Le but des actions menées par les pouvoirs publics depuis 1998 est de :

- favoriser les passerelles recherche-industrie-création d'entreprises (loi sur l'innovation de 1999) ;
- renforcer les crédits de la recherche publique (BCRD) et de la recherche et développement industrielle destinés aux sciences de la vie (mouvement engagé dès la loi de finances 2000) ;
- faire émerger des réseaux et des pôles d'excellence dans le domaine des sciences du vivant, à l'image de Génopole Évry <sup>4</sup> ;

1. *Source : La Recherche*, 362, avril 2002.

2. *Source : SCI-OST UNIPS-CNRS*.

3. Voir annexe « Actions entreprises par les pouvoirs publics depuis 1998 ».

4. Voir annexe « Analyse de quelques facteurs clés de succès de Génopole ».

- encourager la création de jeunes pousses innovantes par des financements *ad hoc* (fonds publics de soutien au capital-risque, mesures du plan de consolidation de la croissance présenté en octobre 2001).

### Plusieurs handicaps restent à surmonter

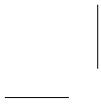
Ce sont les suivants :

- ***un déséquilibre préjudiciable***, au sein des budgets des établissements publics scientifiques et techniques, entre les sommes consacrées aux dépenses de personnel (70 % des budgets) et celles dédiées à un soutien des projets scientifiques. Les instituts et universités n'ont plus la capacité financière d'une réelle politique de recherche ambitieuse. Ils se limitent à une répartition aussi honnête que possible de leurs moyens. À titre de comparaison, les instituts du « Max Planck Institute » allemand s'efforcent de rester dans une proportion 50/50 entre salaires d'un côté, fonctionnement et investissement de l'autre ;
- ***une culture du partenariat insuffisante***. En dépit de progrès récents, le monde de la recherche publique peine à construire des projets avec le secteur privé. Il demeure le plus souvent dans une logique de subvention. Cette déficience de partenariat a pour corollaire le manque de synergies entre les grandes firmes et les jeunes pousses. La clef du succès des biotechs dans ce domaine résiderait pourtant dans la capacité à associer des pôles médicaux, scientifiques et industriels pour intégrer la recherche dans un maillage économique et pour mettre en relation jeunes pousses et grandes industries pharmaceutiques ;
- ***un cadre réglementaire peu propice à la protection et à la valorisation de l'innovation***. La politique de valorisation de la recherche dans les différents organismes publics (INSERM, CNRS, INRA) et les universités est très contrastée d'un établissement à l'autre. Elle n'est pas suffisamment développée et ne dispose pas des capacités humaines et financières nécessaires. En outre, aucun de ces établissements ne possède la culture et la souplesse de gestion nécessaires au développement d'un secteur nouveau comme celui des biotechnologies, alors même qu'une part non négligeable des sociétés de biotechnologies se créent sur la base d'un brevet en co-propriété avec un organisme public. Le débat français sur la brevetabilité telle que prévue par la directive européenne de 1998 apporte, comme cela a déjà été souligné, une incertitude supplémentaire. Il risque d'accréditer l'idée d'un pays méfiant à l'égard des sciences du vivant, alors même que le souci de la France est d'éviter qu'une conception trop extensive de la brevetabilité ne conduise à accentuer la domination de la recherche américaine. Une solution conforme à l'éthique comme aux intérêts des pays de l'Union européenne doit être trouvée rapidement ;
- ***un financement trop étroit***, en particulier durant la phase d'amorçage et des aides publiques trop cloisonnées ;
- ***un manque de visibilité globale*** de l'action de l'État dans le domaine des sciences de la vie.

Deuxième partie

---

# Propositions





À l'image de ce qui a été réalisé par le gouvernement au cours de la législature 1997-2002 avec le programme d'action gouvernemental pour la société de l'information (PAGSI), le nouveau gouvernement doit relever le défi des biotechnologies en mettant en œuvre un plan d'action interministériel.

Ce plan d'action interministériel devra inventer des modes participatifs à même d'impliquer la société civile. Les choix en matière de recherche et de développement biotechnologique doivent s'effectuer en toute transparence. Ce plan devra s'inscrire dans une ambition plus large : favoriser l'innovation pour permettre à notre pays de rester un pôle d'excellence scientifique et de créativité industrielle dans le cadre d'une véritable économie du savoir.

Les propositions suivantes pourront inspirer le plan d'action préconisé par ce rapport.

---

## **Accroître l'effort de la nation en faveur de la recherche publique et améliorer ses performances**

### **Accroître l'effort public en faveur de la recherche, en particulier dans le domaine des sciences de la vie**

La qualité des chercheurs et les moyens attribués sont décisifs pour le développement des biotechnologies. Le constat établi ci-dessus montre que la recherche française manque de financement.

Il est donc souhaitable d'**augmenter dans un cadre pluriannuel (loi de programmation) le budget de la recherche civile et de développement (BCRD)** consacré aux sciences de la vie, en ciblant :

- la *recherche fondamentale*, principale source de progrès créateur de transfert de technologie à moyen terme. De la recherche fondamentale d'aujourd'hui dépend l'entreprise de biotechnologie de demain ;
- un *rééquilibrage* entre la masse budgétaire consacrée aux rémunérations des personnels et celle consacrée au fonctionnement, investissements et grands programmes mobilisateurs. Sans ce rééquilibrage, les moyens de recherche resteront inadéquats ;
- le *développement des plates-formes technologiques* indispensables au niveau national, régional et local. Ces plates-formes doivent être mises en place y compris au sein des hôpitaux où doivent voir le jour les centres de méthodologie nécessaires aux essais thérapeutiques ;
- le *recrutement de chercheurs et ingénieurs*. La France ne compte en effet que 6 chercheurs pour 1000 actifs contre 7,4 aux États-Unis et 8,3 au Japon ;
- la *rénovation du parc immobilier*. Cette action de réhabilitation s'impose surtout dans les universités.

## **Dynamiser la recherche publique**

En parallèle à ces actions, **l'effort pour améliorer les performances et le dynamisme de notre système de recherche doit être poursuivi et amplifié.** La France a besoin d'une organisation simplifiée et surtout assouplie de son appareil de recherche publique. Il est urgent de favoriser la multiplication de projets ambitieux et de rendre plus attractifs les campus de recherche. Il faut se donner les moyens d'inciter les étudiants les plus brillants à s'orienter vers les métiers de la recherche, notamment en sciences du vivant, ainsi que d'attirer chercheurs étrangers et post-doctorants français.

Cela implique de :

- rapprocher effectivement les universités et les établissements publics à caractère scientifique et technique (EPST) ;
- mieux prendre en compte les résultats de l'évaluation dans l'attribution des dotations et des subventions ;
- favoriser la recherche de l'originalité, notamment les projets interdisciplinaires et encourager la prise de risque ;
- rendre le parcours français plus attrayant pour les chercheurs étrangers et inciter les post-doctorants français partis à l'étranger à revenir en France, notamment par la mise en place d'un programme de post-doctorat en France impliquant un soutien des jeunes équipes de recherche ;
- développer une véritable politique de mobilité entre les métiers de la recherche, entre les organismes et les universités, entre la France et l'étranger ;
- favoriser les carrières alternées entre les structures publiques et les structures privées.

Un important effort de conviction et de communication reste nécessaire au sein de la communauté scientifique. Pour que les chercheurs soient mieux conscients de leur mission de valorisation, il faut sécuriser leurs premiers pas. Les diverses initiatives prises depuis la fin de la décennie quatre-vingt-dix (loi de 1999 sur l'innovation, concours de création d'entreprises) ont contribué à créer cette sensibilisation. Il faut continuer dans cette voie. Il faut également faciliter le passage du privé vers le public. Les obstacles ne sont pas seulement financiers. Les barrières d'entrée (diplôme, âge, prérequis émis par les Conseils nationaux des universités) rendent actuellement impossibles ces passages.

## **Inciter les entreprises à conserver des liens forts avec les structures académiques dont sont originaires leurs chercheurs**

La mise en place d'un **chèque innovation service (CIS)** serait de nature à inciter les entreprises à conserver des liens forts avec les structures dont sont originaires leurs chercheurs et à développer une activité de service de qualité, à coût réduit pour les laboratoires publics. Les directeurs ou responsables de laboratoires de recherche seraient bénéficiaires,

une fois par an, d'un chéquier innovation/service à utiliser auprès des entreprises qui emploient des chercheurs ou des ingénieurs issus des EPST et universités. En effet, la biologie à grande échelle génère une activité standardisée et répétitive dont le coût dépend du volume. L'externalisation de cette activité permet d'obtenir un coût réduit et une meilleure qualité d'exécution technique. Il est attendu l'éclosion de *spin-off* privés de laboratoires publics.

Au total, il s'agit d'**accroître la performance et la compétitivité de la recherche publique**. Comme le prévoit la nouvelle loi organique relative aux lois de finances, des contrats pluriannuels devraient être passés entre l'État et les établissements publics impliqués en recherche (universités, EPST, EPIC, hôpitaux universitaires). L'accroissement des moyens de ces organismes doit être lié à la réalisation de leurs objectifs de performance.

---

## **Valoriser l'innovation et faciliter le transfert de technologies**

### **Construire un environnement réglementaire européen favorable à l'innovation**

Comme les États-Unis l'ont montré, ce serait une erreur stratégique de renoncer aux brevets, malgré toutes les difficultés rencontrées. La propriété intellectuelle reste le moins mauvais des systèmes pour inciter au développement de la recherche, et d'une recherche devenue éminemment coûteuse. Attractif pour les chercheurs à qui le brevet assure des financements extérieurs et donc une forme d'indépendance, le brevet est surtout très incitatif pour les investisseurs. Les processus de recherche, notamment dans la médecine, sont très longs : le brevet est le seul moyen de garantir un retour sur investissement à défaut duquel il n'y aurait pas de financement privé de la recherche. Enfin, le brevet est un gage de transparence, puisque c'est à ce prix que les inventeurs acceptent de livrer le secret de leurs découvertes.

À ce jour, **l'écart est trop grand entre l'environnement réglementaire des brevets aux États-Unis et celui existant en Europe**. Plusieurs mesures peuvent être envisagées dans un horizon assez rapproché.

La France se doit d'abord de faciliter l'adoption de la directive sur le **brevet communautaire** et de contribuer à une réflexion indispensable sur la **réduction du coût des brevets** en Europe.

La **transposition de la directive communautaire** sur la brevetabilité des inventions biotechnologiques devrait se fonder sur le principe suivant : si la brevetabilité du génome en tant que tel ne peut être acceptée, la brevetabilité d'un gène est en revanche envisageable dès lors que la

notion d'invention est démontrée et que ses potentialités d'applications industrielles sont explicitées. Ce principe ménage la possibilité d'une deuxième invention comportant de nouvelles applications industrielles sur un gène qui fait déjà l'objet d'un brevet pour d'autres applications.

---

### **Protection des inventions biotechnologiques (communiqué du Conseil des ministres)**

*Le secrétaire d'État à l'Industrie a présenté en Conseil des ministres du 31 octobre 2001 un projet de loi relatif à la protection des inventions biotechnologiques.*

*Ce projet de loi assure la transposition de la directive communautaire n° 98/44, à l'exception de son article 5, relatif à la brevetabilité d'inventions portant sur des éléments du corps humain, qui continue de faire l'objet d'un débat approfondi avec la Commission européenne. L'actuel projet de loi maintient donc en l'état les dispositions de l'article L. 611-17 issu des lois bioéthiques de 1994 qui prévoient que « le corps humain, ses éléments et ses produits ainsi que la connaissance de la structure totale ou partielle d'un gène humain ne peuvent, en tant que tels, faire l'objet de brevets ».*

*Le domaine des biotechnologies représente l'un des principaux champs de découvertes et d'innovations qui s'ouvre au génie humain en ce début du XXI<sup>e</sup> siècle. Les enjeux qu'il recouvre sont considérables, aux plans éthique, économique ainsi que de santé publique. Dans ce domaine essentiel, les pays européens ont pris du retard par rapport aux États-Unis et au Japon, faute d'une approche juridique harmonisée. La directive 98/44/CE, adoptée par le Parlement européen et par le Conseil, comble cette lacune en définissant des principes et des règles communs aux États membres de l'Union européenne en ce qui concerne les conditions et les limites dans lesquelles la protection par brevet peut être obtenue pour les inventions biotechnologiques.*

*En application de la directive, le projet de loi poursuit deux objectifs :*

- assurer la protection des inventions portant sur la matière biologique, sous réserve des exclusions liées à l'ordre public, et en déterminer les conditions et les limites ;*
- assurer le respect des règles protégeant la vie animale et végétale, notamment en conciliant la non-brevetabilité des races animales et des variétés végétales avec la brevetabilité d'inventions portant sur des éléments biologiques d'origine animale ou végétale à condition de remplir un certain nombre de conditions précisément définies.*

*En outre, le Gouvernement a jugé nécessaire de renforcer les dispositions relatives aux licences obligatoires et d'office qui permettent d'écarter, lorsque l'intérêt de la santé publique l'exige, les conséquences néfastes des situations de dépendance technologique, de faire prévaloir l'intérêt général sur le droit commun des brevets et de corriger un éventuel abus de droit que confère le brevet à son titulaire. À cette fin, le projet de loi étend notablement le champ des licences qui peuvent être octroyées par arrêté ministériel. Désormais, ce mécanisme, qui ne s'applique actuellement qu'aux seuls médicaments, pourra concerner tous les dispositifs médicaux, y compris les dispositifs de diagnostic in vitro, leurs procédés d'obtention ainsi que les méthodes de diagnostic ex vivo.*

---

Enfin, **des règles internationales plus transparentes et plus justes** permettraient d'éviter une concurrence déloyale entre les trois principales économies (États-Unis, Japon, Europe). La France devrait ainsi suggérer que se tiennent annuellement des « **conférences internationales d'harmonisation** » entre les États-Unis, l'Europe et le Japon, sur le modèle de celles concernant les « bonnes pratiques cliniques ». Le but en serait d'harmoniser les pratiques en matière de brevetabilité du vivant évitant ainsi les abus éventuels de position dominante de la part de certains inventeurs, abus qui finissent par nuire à la recherche. Dans un premier temps, les lignes directrices adoptées n'auront pas un caractère juridiquement contraignant afin de convaincre les États-Unis de s'engager dans une telle démarche.

### **Former les hommes et les femmes à la valorisation et au transfert de technologie**

Le déficit de compétences et de personnels qualifiés (tant d'un point juridique que financier) est réel. L'enjeu de la formation est donc essentiel. Pour faciliter le dépôt et l'instruction des brevets ainsi que l'appréciation de leur validité, des **actions spécifiques de formation** des chercheurs, des experts de l'office français des brevets (INPI) et des juristes (avocats et magistrats) doivent être rapidement mises en place. Des **cours de propriété intellectuelle** dispensés conjointement par des scientifiques et des juristes devraient être développés dans les facultés de sciences et dans les écoles doctorales.

En effet, les universités devraient être le site privilégié de la valorisation par des missions de formation et de recherche. La dotation des universités doit prendre en compte les filières de formation des chercheurs à la propriété industrielle. Dans le cadre de la réorganisation des enseignements supérieurs en France en vue d'une harmonisation européenne (3-5-8), l'introduction de matières économiques, juridiques et de

propriétés industrielles est à réaliser dans les sciences de la vie. Ainsi l'identification d'une filière d'excellence dans une université sera reconnue par l'attribution d'une dotation ciblée et reconduite sur les marqueurs de performance : entreprise, emplois, brevets et retours financiers des licences d'exploitation pour l'université. Cette dotation pourrait prendre la forme d'une **prime de valorisation pour les universités pilotes**.

Dans le même esprit, il conviendrait d'**enseigner des notions de management et de gestion financière** à l'attention des scientifiques formés en biologie.

### **Renforcer et harmoniser les politiques de valorisation des organismes de recherche**

Aujourd'hui, les politiques de valorisation de la recherche menées dans les organismes publics et les universités ne sont pas convergentes. Chaque organisme et de nombreuses universités ont créé des structures de valorisation privée. Chaque structure correspond à une porte d'entrée différente. Les moyens financiers et décisionnels qui sont donnés aux différentes structures de valorisation sont également peu cohérents.

De plus, la mixité du dispositif de recherche (chercheur CNRS travaillant dans une unité INSERM associée à l'université) multiplie les interlocuteurs de l'industriel désireux de valoriser le produit de la recherche (contrat simple, prise de brevet, échange d'échantillons biologiques, autorisation d'importation).

La réunion interorganismes et universités pour la valorisation (RIO-U-Valo) pourrait servir de soutien logistique à une politique de rationalisation. C'est, en effet, de cette politique et de ces moyens que dépend la création de futures jeunes pousses, notamment dans le cadre de brevets déposés par des chercheurs appartenant à ces organismes.

**Des unités de valorisation de haut niveau** doivent être créées ou développées au sein des EPST, notamment le CNRS et l'INSERM. Les « **bureaux des brevets** » des universités doivent aussi être renforcés, tant techniquement que financièrement.

Il convient également d'**harmoniser les conditions de partage des droits entre les établissements publics et les chercheurs**. Lorsqu'un employé du secteur public (hôpitaux, universités, INSERM, CNRS) est en position de déposer un brevet, une négociation s'engage entre l'inventeur et son organisme d'appartenance pour définir la part qui doit revenir à chacun. Si le chercheur est employé par plusieurs organismes, la discussion doit se tenir avec l'ensemble des organismes. Or, à ce jour, les règles de partage des droits ne sont pas établies formellement. Il serait opportun que de telles règles soient précisées. S'il est, en effet, légitime que les organismes récupèrent le fruit de leurs investissements, la création d'entreprises ne doit pas être découragée. Il convient donc de reconnaître et de sécuriser les droits de l'inventeur.

## **Structurer le transfert de technologie dans le cadre de pôles d'excellence régionaux**

Comme le montre l'exemple réussi de Genopole Évry, il convient de favoriser **l'émergence de pôles d'excellence régionaux**. À vocation européenne ou internationale, ces pôles doivent se spécialiser et associer structures de recherche, laboratoires publics et privés et tissu d'entreprises.

Plusieurs pôles d'excellence existent déjà en France. Les mesures de soutien proposées dans ce rapport ont vocation à les consolider. Mais il convient de procéder à un **recensement exhaustif des structures existantes et d'évaluer leurs performances respectives**. Deux écueils doivent être évités : un saupoudrage qui priverait la France de pôles à véritable dimension européenne et internationale ; un centralisme excessif qui nuirait au dynamisme des initiatives locales. La solution consiste à dresser une cartographie stratégique de ces pôles et à distinguer deux niveaux : ceux qui ont la taille critique pour affronter la compétition internationale ; ceux qui, d'ambition plus modeste, s'inscriront dans le sillage des précédents.

## **Consolider les bio-incubateurs d'entreprises**

Les incubateurs d'entreprises sont des structures destinées à faciliter le transfert technologique du public vers le privé. Elles délivrent des aides techniques (accompagnement juridique et fiscal) et financières aux porteurs de projet. Les incubateurs interviennent donc lors de la première phase de création d'une jeune pousse innovante. Le relais est ensuite pris par les « pépinières d'entreprises » et les « hôtels d'entreprises », pour lesquels le rôle de l'action publique est moins déterminant.

Les incubateurs qui interviennent en soutien des entreprises de biotechnologies sont appelés « bio-incubateurs ».

L'appel à projet « incubateurs d'entreprise et fonds d'amorçage » lancé par le gouvernement en mars 1999 auprès des établissements d'enseignement supérieur et des organismes de recherche a permis la création de trente et un incubateurs publics. Ils bénéficient d'environ 24 M € de subventions. Toutefois, les incubateurs centrés sur le domaine des sciences de la vie ne sont qu'une dizaine regroupés au sein de la Fédération française des bio-incubateurs, dont : Genopole d'Évry, Paris Biotech, Eurasanté à Lille, Créalys à Lyon, Semia à Strasbourg, Atlanpole à Nantes, Emergys à Rennes, les incubateurs de Nîmes et de Franche-Comté, Busi en Auvergne. De nouvelles initiatives sont indispensables pour **améliorer le fonctionnement des incubateurs** en général **et des bio-incubateurs** en particulier :

– l'État doit d'abord *pérenniser le dispositif des incubateurs publics au terme d'une évaluation rigoureuse*. S'il est vrai que les incubateurs publics doivent avoir pour objectif de fonctionner durablement sans aide de l'État, l'interruption de tout financement public, prévu actuellement au



bout de trois ans, aurait pour conséquence la disparition de la quasi-totalité de ces structures. Pour pérenniser le dispositif, l'augmentation de la participation financière des collectivités territoriales à côté du maintien d'un financement de l'État serait la meilleure solution. Il convient donc de prendre rapidement les mesures législatives ou réglementaires pour que les collectivités territoriales puissent subventionner les incubateurs publics ;

- les sommes allouées aux incubateurs servent principalement à l'aide au fonctionnement des nouvelles sociétés. L'absence de financement du fonctionnement des incubateurs eux-mêmes pose des difficultés. Pour y remédier, *le fonctionnement des incubateurs devrait faire l'objet de subventions spécifiques* ;
- les biotechnologies nécessitent des moyens importants en terme de locaux et d'équipements. L'offre de bâtiments et de services généraux revêt une importance décisive. Mais, au-delà des aspects matériels, l'environnement « managérial » (aide juridique et financière, aide au *business plan*) des jeunes entreprises est également fondamental. Il fait défaut aujourd'hui dans la mesure où l'encadrement des incubateurs incombe majoritairement à des chercheurs. Il importe de *professionnaliser la qualité des prestations offertes par les incubateurs* en y développant des activités de conseil financier, juridique et de gestion, ce qui exige, là encore, des financements appropriés.

---

## **Assurer le financement de l'innovation**

### **Assurer les financements nécessaires à la phase initiale de création d'une jeune pousse de biotechnologie <sup>1</sup>**

Avant de mobiliser des fonds du capital risque, une jeune pousse de biotechnologies connaît une phase initiale dite de pré-amorçage et d'amorçage. C'est lors de cette phase que les bio-incubateurs jouent un rôle décisif dans la consolidation du projet.

Durant cette période, en complément de l'aide apportée par les bio-incubateurs, la jeune société a besoin d'un soutien financier. Or, il y a en France **un déficit d'amorçage public**. Les structures d'amorçage existent – le fonds national BioAm et sept fonds d'amorçage pluridisciplinaires régionaux – et elles exercent leurs capacités de financement auprès de très jeunes entreprises. Souvent même, l'accompagnement démarre au stade du projet d'entreprise et les structures d'amorçage font alors de l'accompagnement de projet. Cependant elles ne peuvent pas financer le projet à un stade antecréation. Seuls certains conseils régionaux, comme

1. Cf. annexe « Étapes du développement des jeunes pousses de biotechnologie ».



ceux d'Auvergne ou d'Île-de-France, ont mis en place un outil de financement en capital amorçage.

### **Multiplier les fonds nationaux et régionaux d'amorçage**

Il est donc nécessaire de :

- favoriser la mise en place de *fonds investissant dès le début du processus de création de l'entreprise et spécialisés dans des apports limités* (entre 0,5 et 2 M €, alors qu'un premier tour de capital risque apportera entre 2 et 10 M €) ;
- *prévoir*, dans le cadre d'un prochain élargissement de la décentralisation, *un rôle accru des régions dans le financement de l'amorçage et de l'innovation*.

### **Financer les fonds d'amorçage par la création d'un fonds réservoir et renforcer la capitalisation des entreprises**

La mise en place d'un *nouveau « fonds de fonds »*, destiné à abonder le capital des fonds d'amorçage, pourrait être envisagée dans le cadre d'un partenariat entre l'État et la Caisse des dépôts.

En outre, *le dispositif dédié aux biotechs* mis en place par la SOFARIS (filiale de la Banque de développement des petites et moyennes entreprises, BDPME) dans le cadre du plan de consolidation de la croissance (budget 2002) *devra être évalué et le cas échéant prorogé*. L'avantage de ce dispositif est notamment d'apporter une garantie aux banques qui prêtent de l'argent aux jeunes pousses et ainsi de réduire la prise de risque du prêteur privé. De ce fait, il peut contribuer à accroître la capitalisation des jeunes pousses.

### **Affecter une dotation exceptionnelle à l'ANVAR sous réserve d'une profonde réforme de l'évaluation scientifique des projets innovants**

L'ANVAR qui dispose d'une enveloppe annuelle d'environ 220 M € consacre près de 60 M € au secteur des sciences de la vie (biomédical, pharmacie, agroalimentaire, agriculture). L'action de l'Agence en terme de création d'entreprises est essentielle car elle intervient dans les phases les plus amont, pour lesquelles les financements privés sont les plus difficiles à mobiliser. Pour amplifier son action en faveur des biotechnologies, il est proposé d'**affecter à l'ANVAR une dotation exceptionnelle de 100 M € sur trois ans exclusivement réservée aux sciences du**

**vivant.** En contrepartie, l'Agence s'engagerait sur un montant minimum de 100 M € d'investissement annuel dans ce secteur. Une évaluation scientifique indépendante des projets, en lien avec le ministère chargé de la Recherche, est la garantie de la crédibilité de l'opération.

### **Dégager de nouveaux financements pour la recherche privée**

Instauré en 1983, le **crédit d'impôt recherche (CIR)** est un outil reconnu de promotion de la recherche industrielle, surtout auprès des PME/PMI. Il a représenté en 1999 une dépense fiscale pour l'État de 510 M €, pour un montant total de recherche industrielle de près de 11 Mds €.

Depuis quelques années, les montants drainés par le CIR diminuent. Il convient de relancer ce dispositif. Ce qui suppose, d'une part, de l'actualiser et, d'autre part, d'étaler les dépenses éligibles dans le cadre du CIR.

Il convient d'actualiser le crédit d'impôt recherche :

1. recentrer sur d'authentiques activités de R & D comportant une recherche et un risque ;
2. asseoir sur l'ensemble de cette activité en fraction du chiffre d'affaires de l'entreprise et non pas sur sa variation dans le temps ;
3. encourager par une assiette modulée les coopérations de l'industrie avec les structures académiques en permettant aux entreprises de financer réellement les programmes de R & D menés en commun avec des structures publiques, académiques ou EPST.

Une mesure utile serait l'**étalement sur trois ans** (au lieu de deux actuellement) **des dépenses éligibles dans le cadre du CIR**. Cette proposition, qui figure dans le rapport du député Michel Destot et dont le coût est évalué à 150 M €, devrait être retenue. En outre, dans le cadre de la sensibilisation des PME/PMI à l'importance de leur politique de valorisation, **les dépenses liées aux brevets pourraient être mieux prises en compte dans l'assiette du CIR**. Une augmentation du pourcentage de l'accroissement des dépenses de R & D pour les entreprises de moins de sept ans (critère d'âge des entreprises éligibles au fonds de co-investissement) pourrait être proposée.

### **Envisager une réforme du statut des fondations privées**

Le statut juridique et fiscal des fondations n'est guère favorable en France. Cette question dépasse le seul enjeu des biotechnologies, mais il est évident qu'un statut plus attrayant permettrait d'attirer des financements importants en faveur de la recherche médicale.

L'étude d'impact d'une telle réforme – incluant sa complémentarité avec un effort accru en faveur de la recherche publique et son coût en termes de dépense fiscale – devrait être menée rapidement. En cas de conclusion positive, un **projet de loi sur les fondations** pourrait être soumis au Parlement.

---

## **Soutenir les projets innovants et la création d'entreprises**

### **Étendre les réseaux de recherche et d'innovation technologiques**

Les réseaux de recherche et d'innovation technologiques ont produit depuis leur première installation en 1997 des résultats démontrant un changement culturel fort en matière de partenariat recherche publique/entreprise. Ces réseaux doivent s'adapter aux contraintes économiques et réglementaires mondiales. Si l'évaluation internationale est acquise, l'ouverture à des partenariats européens reste insuffisante. La politique nationale de recherche doit garder le contrôle de l'effet incitatif et apporter le ciblage complémentaire du 6<sup>e</sup> PCRD par une action à la fois structurante et rapidement adaptable aux biotechnologies. Citons l'exemple des nanobiotechnologies qui ne peuvent se développer que dans l'interdisciplinarité <sup>1</sup>.

### **Fédérer les aides publiques en faveur de l'innovation en créant un réseau des sciences du vivant au niveau national**

Les aides à l'innovation biotechnologique dépendent d'institutions multiples (ANVAR, ministère de la Recherche, avec le réseau Gen-Homme, MINEFI), dont l'intervention n'est pas suffisamment coordonnée.

Les conséquences en sont connues : lourdeur et manque d'harmonisation des procédures de demandes d'aides pour le jeune créateur ; gestion peu dynamique des crédits par les différents organismes ; objectifs hétérogènes qui favorisent le saupoudrage des crédits publics.

Sans aller jusqu'à la création d'un guichet unique, à tout le moins convient-il de **mettre en réseau les acteurs du système d'aides publiques**. Un ministère chef de file pourrait être désigné à cet effet.

1. Cf. Libres propos, « Les nanobiotechnologies, un très grand défi pour la prochaine décennie ».

## **Généraliser les bonnes pratiques administratives (BPA)**

De façon plus spécifique, il est nécessaire de **réduire les délais de versement** des aides publiques. La règle générale de versement annuel sur service fait n'est pas opérationnelle pour des sociétés de biotechnologie qui ont des soucis de trésorerie. Il conviendrait donc de prévoir des règles mieux adaptées à la situation de ces jeunes entreprises. L'attribution de subventions doit être rapide et placée *a priori* dans une relation de confiance : 30 % d'aide au lieu de 5 % actuellement pourrait permettre aux entreprises de s'engager immédiatement dans un projet (souvent unique) dont dépend la survie de l'entreprise. Il serait opportun de contractualiser l'engagement réciproque de l'État et du chef d'entreprise pour l'instruction des dossiers, la notification, le versement de l'avance des 30 % et les paiements échelonnés.

## **Aider les sociétés biotech françaises à solliciter plus efficacement les aides européennes**

Les instituts de recherche, les incubateurs et les entreprises sont moins bien organisés que leurs homologues européens pour obtenir des subventions dans le cadre des programmes communautaires.

**L'installation d'un bureau permanent à Bruxelles**, dépendant du MINEFI, et chargé de faciliter l'accès des sociétés aux aides européennes, **serait très utile**.

Il aurait entre autres pour mission de mieux associer les projets français aux initiatives des principaux partenaires européens.

## **Accompagner le développement des jeunes pousses par des modes de rémunération adaptés**

La création des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) a joué un rôle positif pour inciter à la création d'entreprises. Cet outil permet aux jeunes entreprises dont la masse salariale est limitée d'attirer des collaborateurs de haut niveau et de les fidéliser. Mais **ce dispositif** est soumis à des contraintes spécifiques. Il **doit être assoupli**. Il pourrait par exemple être envisagé d'en élargir le bénéfice, d'une part, aux entreprises issues de l'essaimage et, d'autre part, aux collaborateurs non salariés (membres du conseil scientifique notamment pour les sociétés de biotechs).

## **Évaluer l'opportunité de mesures juridiques et fiscales dérogatoires pour la jeune entreprise innovante**

Parmi les propositions fréquemment avancées pour encourager la création d'entreprises, figure celle consistant à accorder des avantages fiscaux significatifs aux jeunes entreprises innovantes.

S'agissant des jeunes entreprises de biotechnologies, cette piste semble d'autant plus adaptée que ces sociétés obéissent à un cycle de rentabilité économique assez long, de l'ordre d'une dizaine d'années. **Leur accorder des avantages fiscaux** transitoires tels que des exonérations de charges sociales, une exonération de taxe professionnelle ou encore une franchise d'impôt sur la société est sans doute la solution à privilégier car elle **les aiderait à franchir un premier cap**.

Pour préciser les contours d'une telle mesure, **une étude sur les avantages fiscaux consentis** aux jeunes entreprises par nos principaux partenaires **pourrait être confiée à l'ANVAR**. Cette étude pourrait donner lieu à la définition de différents indicateurs d'attractivité et « d'incitativité » économique en matière de création d'entreprises innovantes.

---

## **Sauvegarder les valeurs citoyennes**

### **Ouvrir la voie aux recherches sur l'embryon tout en leur fixant un cadre éthique**

La loi française de bioéthique de 1994 interdit la recherche sur l'embryon. **Il convient de lever cette interdiction**, tout en ayant conscience des problèmes éthiques que cela soulève, si l'on veut que la France puisse participer aux recherches sur les cellules embryonnaires qui sont décisives pour l'avenir de la médecine.

Dans le même but, **l'autorisation d'importer des cellules souches embryonnaires humaine est un enjeu important et d'actualité**<sup>1</sup>.

Enfin, **un débat public clair et ouvert doit s'engager en France sur la question du clonage thérapeutique**.

### **Préserver le droit à la vie privée et le principe de non-discrimination**

Les recherches sur le génome humain et en génétique médicale s'inscrivent dans le contexte de la société d'information, dont elles utilisent les techniques informatiques pour stocker, exploiter, rapprocher et

1. Cf. Libres propos, « Les enjeux éthiques des recherches sur les cellules souches ».

transmettre au-delà des frontières nationales les milliards de données accumulées depuis ces dernières années. C'est au vu de ces modalités qu'il faut trouver les moyens de concilier les besoins de la recherche et de la médecine avec l'impératif de protection des droits de l'homme et des valeurs éthiques.

Protéger la vie privée et le secret médical est un impératif éthique. Une nouvelle réflexion sur l'accès aux données génétiques utiles à la recherche médicale s'impose. Comment concilier cet impératif avec le besoin grandissant de la recherche d'accéder aux données médicales et en particulier génétiques ? De la réponse à cette question dépendent les progrès des sciences de la vie dans le domaine de la santé. Par exemple, la France doit-elle s'engager, comme entend le faire la Grande Bretagne, à constituer une banque nationale publique de données génétiques individuelles qui servirait de base aux recherches avancées sur le génome humain ? Il faut pouvoir évaluer le pour et le contre. De ces recherches sont attendus les progrès les plus marquants de la pharmacogénétique. C'est la raison pour laquelle une nouvelle réflexion sur l'accès aux données génétiques utiles à la recherche médicale s'impose. Elle devra être éclairée par un large débat citoyen, à l'occasion par exemple des discussions sur la transposition en France de la directive communautaire de 1995 sur la protection des données.

Quelle que soit la réponse apportée à ces questions, la France devrait proposer **une directive d'adaptation de cette directive de 1995 sur la protection des données, concernant plus spécifiquement les données médicales y compris génétiques**. Il y aura lieu à cette occasion de trancher la question de l'information du malade lorsqu'une information collectée dans un but de recherche permet de poser ou de corriger utilement un diagnostic.

S'agissant du droit à la non-discrimination <sup>1</sup>, il convient de distinguer le problème des assurances et celui de l'emploi.

Les **tests génétiques dans l'emploi** peuvent conduire à exclure du marché du travail des salariés qui sont parfaitement aptes à leur travail, et ne tomberont peut-être jamais malades. Pour l'instant, ces tests ne sont pas pratiqués en Europe, contrairement aux États-Unis où le secteur privé les utilise. Mais les syndicats en Europe sont très sensibilisés au problème. Le Groupe européen d'éthique des sciences et des technologies nouvelles auprès de la Commission européenne (GEE) a engagé depuis deux ans une réflexion sur cette question, en liaison avec les partenaires sociaux. La question est typiquement de celles qui **intéressent le dialogue social au niveau européen**. La France pourrait proposer que cette réflexion soit poussée au niveau de la Commission.

Les tests génétiques, par le type d'information qu'ils délivrent, invitent à réfléchir sur **les conditions d'assurabilité des personnes**. Les compagnies d'assurance ont d'ailleurs décidé d'un moratoire sur

1. Consacré par la Charte des droits des citoyens européens qui pose en principe que nul ne peut faire l'objet de discrimination fondée sur ses caractéristiques génétiques.

l'utilisation des données génétiques. Quant à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, elle interdit également toute utilisation de données issues de tests génétiques par l'assurance.

## **Mieux définir la place des OGM dans l'agriculture et dans l'alimentation**

### **Un débat à assumer, des enjeux à clarifier**

Il n'est pas rare que l'utilisation des OGM dans l'alimentation et l'agriculture fasse les titres de l'actualité. Beaucoup s'étonnent de l'insistance des grands groupes multinationaux de l'agroalimentaire à vendre des produits que ni les consommateurs, ni même la plupart des fermiers en Europe, ne paraissent considérer comme indispensables.

**Le débat sur les OGM est légitime. Il doit être pleinement assumé par les pouvoirs publics.**

Il faut plus clairement faire la part des avantages et des dangers des OGM. Certains avantages consistent dans la réduction de l'utilisation des pesticides ou encore dans l'accroissement de la productivité agricole. Les inconvénients, déjà évoqués dans la première partie de ce rapport, résultent de risques mal appréhendés sur le plan de la sécurité alimentaire et plus encore environnementale. Traumatisés par certaines crises récentes (vache folle, poulets à la dioxine, listériose), les Européens n'ont pas la même confiance que les Américains dans les nouveaux modes de production alimentaire. Ils exigent un surcroît de prudence, fondé sur le fameux principe de précaution<sup>1</sup>.

Le débat dépasse d'ailleurs le cadre français : il touche au commerce international et à sa régulation en fonction de préoccupations non directement liées au commerce. La France a un rôle essentiel de médiateur à jouer pour réconcilier les points de vue et assurer que la régulation du commerce international se fonde sur des critères appropriés et respecte les aspirations des consommateurs européens.

### **Les actions possibles pour garantir la transparence et pour préparer l'avenir**

Quatre actions pourraient être envisagées :

– la nécessité de faire admettre en particulier par les Américains une obligation de surveillance permanente *des cultures en champs ouverts* d'OGM, cultures disséminantes et non disséminantes. Ce suivi n'est nullement effectué aux États-Unis où plus du tiers des cultures est pourtant en OGM. Il a été recommandé par un panel de la très prestigieuse Académie américaine des sciences ;

1. Cf. Libres propos, « Principe et procédures de précaution ».

- la nécessité de promouvoir un droit à l'information du consommateur incluant un *étiquetage des nouveaux aliments*, indépendamment de toute suspicion de risque alimentaire ;
- la question des OGM engageant des relations globales entre les pays de l'Union européenne et leurs partenaires dans le cadre de l'OMC, il faudra s'orienter vers la création d'*une véritable agence européenne* dont la future Autorité alimentaire européenne ne constitue qu'une amorce ;
- mais la position de la France ne sera défendable que si l'on reconnaît *l'utilité des recherches sur les OGM* et surtout *d'une recherche publique* dont les résultats puissent être rendus publics pour permettre aux citoyens d'être dûment informés. Ceci implique que les instituts de recherche (INRA et CIRAD notamment) puissent procéder à ces expériences sans s'exposer à des actes de vandalisme.

### Éclairer les choix scientifiques par le débat démocratique

L'**information du citoyen** constitue un enjeu majeur pour faire face aux pressions, qu'elles soient favorables ou hostiles aux OGM. C'est une véritable professionnalisation des débats que le gouvernement doit favoriser. Or, la France n'a guère l'expérience de la démocratie participative, pourtant indispensable pour de telles questions.

L'**Académie des technologies**, qui rassemble des scientifiques, des ingénieurs, des spécialistes de nombreuses disciplines et dont le but premier est de soutenir l'esprit d'innovation et de le faire partager, devra donner à ses travaux une publicité et une ouverture suffisantes pour éclairer l'opinion publique.

---

### **L'Académie des technologies**

*L'Académie des technologies a succédé en 2000 au conseil pour les applications de l'Académie des sciences (le CADAS), créé en 1982 à l'initiative de l'Académie des sciences, et qui a su dresser une passerelle entre la science et ses applications.*

*Elle est constituée de deux cents membres actifs ainsi que de membres émérites et de membres étrangers. Un réseau national et international d'experts consultants l'assiste dans ses travaux.*

*Ses membres examinent les technologies selon trois axes qui correspondent à trois catégories d'interlocuteurs : les pouvoirs publics, les entreprises et la société civile. L'Académie des technologies appréhende les technologies d'un point de vue transverse et systémique ; elle déploie une réflexion prospective et anticipe sur l'évolution, l'usage et l'impact des technologies dans le futur.*



*L'Académie des technologies répond à des questions posées par les pouvoirs publics ou se saisit elle-même de thèmes cruciaux. Son autorité morale s'appuie sur des règles de bonnes pratiques.*

*Centre d'animation, elle ouvre et anime des débats relatifs aux enjeux économiques et sociaux des technologies afin que chaque citoyen soit à même de se forger une opinion fondée. Elle est également amenée à honorer par l'attribution de prix les auteurs de réalisations remarquables en matière de technologies.*

*Elle travaille en relations privilégiées avec l'Académie des sciences, dont elle est issue, tout en nouant des liens avec d'autres institutions académiques, aux plans national et international.*

---

Le **Parlement**, où s'était déroulée en 1998 une journée d'étude sur les OGM, a aussi un rôle à jouer dans la structuration du débat public. Ce rôle doit être assumé de façon mieux structurée qu'aujourd'hui.

Le **Conseil stratégique des sciences du vivant** que nous proposons de créer devra recueillir les avis des ONG et de la société civile.

Il faut enfin **améliorer la culture scientifique des dirigeants politiques, de l'administration et des entreprises** afin d'obtenir une meilleure prise en compte de l'importance de la recherche dans le développement d'une nation.

---

## **Construire les solidarités Nord-Sud**

### **OGM, brevetabilité du vivant et rapports Nord-Sud : garantir les droits des pays du Sud**

Quel est l'apport des OGM pour les pays du Sud ? Constituent-ils une chance ou un risque ? Il serait illusoire de croire que les OGM sont capables par eux-mêmes de remédier au sous-développement et à la pauvreté. Les difficultés sont plus profondes. Elles touchent à l'absence de démocratie, à la mauvaise utilisation des ressources existantes dans ces pays ainsi qu'à l'inadaptation fréquente de l'aide dispensée par les pays plus riches et les organisations internationales. C'est donc une **révision globale des rapports Nord-Sud** qu'il faut souhaiter <sup>1</sup>.

1. Cf. Libres propos, « Mondialisation et réseaux fédérateurs pour les biotechnologies : un atout majeur pour la France ».

Dans cette attente, il convient toutefois de resituer la question des OGM au cœur des débats Nord – Sud. Les pays du Sud, comme ils l’ont montré lors des négociations au sein de l’ONU sur la Convention sur la biodiversité, sont conscients des potentialités de leurs ressources génétiques. Ils sont soucieux de ne pas être dépendants des brevets que les opérateurs des pays riches ont obtenus sur leurs ressources. Enfin, certains pays comme l’Inde mettent en avant la nécessité de reconnaître la valeur inventive et l’utilité de leurs méthodes agricoles traditionnelles dont ils réclament la brevetabilité.

La France est bien placée pour jouer un rôle d’arbitre et faire prévaloir une conception du **développement durable** qui corresponde aux valeurs du monde présent.

Dans cette perspective, la France doit jouer un rôle moteur dans les réflexions menés actuellement au sein de l’OMC sur les accords en matière de propriété intellectuelle, dits accords TRIPS. Une adaptation des règles de la brevetabilité aux contraintes particulières des pays du Sud est justifiée.

### **Dégager des nouvelles ressources pour le traitement des pandémies qui frappent les pays du Sud**

Plusieurs millions de personnes meurent chaque année de maladies peu répandues en Occident, comme le paludisme (1 à 2 millions de morts par an) et la tuberculose. Les sociétés pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie ont peu de motivations à développer des vaccins et des médicaments, compte tenu de l’absence de marché solvable.

Or les technologies existent pour développer de nouveaux traitements. Une incitation financière encouragerait les sociétés de biotechnologie à consacrer des efforts à ces besoins essentiels : subventions pour la R & D et achat de produits pour la distribution. Les seuls programmes en cours sont financés par l’OMS, ou par des fondations privées, dont l’exemple le plus marquant est la Bill & Melinda Gates Foundation qui finance des programmes sanitaires pour les enfants de pays sous-développés. Les fondations privées américaines et anglaises sont un vecteur essentiel du financement de la recherche médicale, grâce à leurs incitations fiscales non plafonnées.

Pour encourager le développement de médicaments et de vaccins dans ce domaine, il pourrait être envisagé de :

- **réformer le statut des fondations**, comme cela est proposé par ailleurs ;
- **créer des réseaux européens de recherche précliniques et cliniques sur les grandes pandémies**, financés par la Commission européenne, avec la création d’un institut sur le paludisme. À tout le moins, des opérations binationales ou multinationales devraient être menées ;
- **créer** avec l’Agence européenne d’agrément de médicaments (EMA) **un statut similaire à celui des médicaments orphelins pour des médicaments destinés à des patients non solvables dans les pays en voie de**

**développement**, « médicaments sponsorisés », qui, en même temps que l'agrément de mise sur le marché, obtiendraient une exclusivité de cinq ans et des commandes garanties par le Fonds. Cela permettrait de stimuler la recherche, sur le même principe que le statut de médicament orphelin ;

- **constituer un fonds européen pour l'achat des médicaments innovants et destiné à des populations non solvables** qui seront développés dans les quinze prochaines années pour lutter contre les grandes pandémies des pays en voie de développement. Avec une dotation annuelle sur dix ans (objectif : 5 milliards d'euros en 2010), ce fonds sera prêt à acheter les centaines de millions de doses nécessaires en 2010-2020 ;
- **créer un concours européen annuel** pour le[s] meilleur[s] projet[s] de recherche « grandes pandémies » réservés aux sociétés européennes de biotechnologie, doté de 10 à 30 M € par projet.

Ces propositions ne suffiront pas à régler à elles seules l'enjeu sanitaire dans les pays du Sud. Mais elles doivent s'intégrer dans la panoplie d'actions prévues en faveur d'un meilleur accès aux soins (nouveau cycle de l'OMC, meilleure gestion sur place de la distribution des médicaments).

---

## **Renforcer l'action en faveur des collections biologiques et préserver la biodiversité**

Les sciences du vivant traversent une mutation, celle de la biologie à grande échelle. Celle-ci s'appuie sur une multiplicité d'échantillons biologiques, collections d'organismes vivants ou d'éléments de ces organismes d'origine animale, végétale, microbienne et humaine. Ces échantillons biologiques génèrent une grande quantité d'informations (annotations) produites par les plateaux techniques : centres de séquençage, génotypage, protéomique... Les centres de ressources biologiques (CRB) assurent la qualité, la traçabilité et l'accessibilité de ces échantillons et des informations.

---

*Les centres de ressources biologiques regroupent trois types d'infrastructure :*

- **les collections de proximité** qui répondent à des projets de recherche définis et sont présents dans la plupart des laboratoires académiques ;
- **les centres de service** qui acquièrent et distribuent des échantillons biologiques avec un contrôle qualité reconnu : DSMZ à Braunschweig, Millenium Seed Bank à Londres, Jackson Laboratory à Bar Harbor, collection de l'institut Pasteur (ISO 9001). Ces centres peuvent être organisés en réseaux : réseau WFCC, base de données mondiale et réseau CABRI euro-

*péen d'initiative française qui réunit les principales collections ex situ, à partir d'un portail d'accès commun (base de données, catalogue...);*

*– les centres conservatoires : ces sites sont destinés aux collections de référence et aux duplicatas pour les recherches à venir : centre de Chiba (Japon) pour la conservation des micro-organismes.*

---

La mise à disposition de collections biologiques d'identité et de qualité garanties par les CRB conditionne la R & D dans les entreprises de biotechnologies de **la santé** (découvertes de nouvelles cibles thérapeutiques), de **l'agro-alimentaire** (espèces végétales et animales dont la qualité et la résistance aux maladies sont améliorées) et de **l'environnement** (dépollution par des micro-organismes).

Les centres de ressources biologiques :

- conservent la **biodiversité** selon des critères d'assurance qualité/traçabilité pour répondre à des besoins aujourd'hui difficilement prévisibles ;
- rendent **accessible** cette diversité génétique dans un contexte financier et réglementaire qui tend à restreindre l'accès à ces ressources biologiques (législations nationales et européennes, brevets, conventions internationales) ;
- contrôlent la **biosécurité** et la dissémination d'agents pathogènes (bioterrorisme) ;
- permettent une **protection de la découverte** et garantissent la propriété intellectuelle qui dépend de la description et de la validation de l'échantillon biologique d'où est issue cette découverte. Concernant les échantillons d'origine humaine prélevés pour le diagnostic, une requalification par le CRB pour la recherche sera mise en place après le décès du patient.

Il convient de **pérenniser** et de **renforcer** l'action en faveur des CRB :

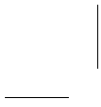
- la France est le premier pays à avoir mis en place un système national de labellisation des CRB, dont la responsabilité est confiée depuis février 2001 au **comité consultatif des ressources biologiques** qui coordonne le lancement d'appels à propositions conjoints entre le ministère de la Recherche et les grands organismes de recherche. L'identification des CRB nationaux préfigure la mise en place d'une **très grande infrastructure** (TGI), à vocation européenne. Le soutien aux collections labellisées, aux collections reconnues internationalement (institut Pasteur, ADN pour les maladies rares, collections végétales du CIRAD et du MNHN, collections gérées par le bureau des ressources génétiques....) et aux tumorothèques, tissuthèques, sérothèques dans les CHU et les centres de soins, doit être renforcé et inscrit dans la durée.

La France doit être une force de propositions dans les négociations pour **l'harmonisation des conventions** qui devront régir les échanges internationaux en matière d'éthique, de sécurité et de traçabilité des échantillons biologiques.

Troisième partie

---

# Libres propos



---

# Principe et procédures de précaution

François Ewald  
*Professeur au Conservatoire  
national des arts et métiers*

Le débat français sur le principe de précaution s'est engagé dans une impasse dans la mesure où l'on a voulu en faire une sorte de fétiche – il y aurait « un » principe de précaution, sublime et majestueux – dont on pourrait et devrait, extraire l'essence à travers une définition solennelle, à laquelle chacun serait tenu d'obéir, et cela quel que soit son domaine d'activité. Cette voie quelque peu métaphysique est aussi vaine qu'elle méconnaît le nature dudit principe.

Elle est vaine, parce qu'un principe se caractérise par le fait qu'on ne peut guère le définir abstraitement – il est alors l'objet de controverses infinies –, mais seulement dans sa mise en œuvre sur des terrains diversifiés, qui lui donnent un visage à chaque fois différent. Dans les faits, le principe de précaution donne lieu à une multitude de politiques de précaution. Elle est vaine aussi parce que la notion de principe de précaution est d'abord une notion de droit international et que sa définition ne saurait être de compétence nationale, à moins d'introduire des cacophonies qui le rendraient inefficace. La bonne voie est celle indiquée par la *Communication* de la Commission de l'Union européenne du 2 février 2000, elle-même reprise par le Conseil européen de Nice qui décrit le principe comme une série de procédures portant sur la recherche scientifique, la définition des mesures de protection adéquates, la communication.

En effet, plutôt de gloser sur le principe de précaution – dont désormais plus personne ne conteste la légitimité –, l'enjeu est de savoir comment le mettre en œuvre dans les différents secteurs de sa compétence, dans les différents contextes où il peut trouver à s'appliquer. Le principe de précaution, dans aucun des textes où il est mentionné, ne fonctionne de façon binaire, en terme de tout ou rien, de permis ou défendu ; il invite plutôt à déterminer ce qui est convenable, approprié, adapté à la nature des risques en présence. Jusqu'où doit-on pousser la recherche sur les risques en cause ? Doit-on aller jusqu'à anticiper de nouveaux paradigmes scientifiques ? Quelles sont les mesures de prévention et de protection qui paraissent adaptées ? Précisément, par précaution, il s'agit à chaque fois de définir ce qui est adapté et cela en fonction d'une évaluation qui combine des éléments concernant le risque comme des composantes économiques et sociales. C'est ainsi, par exemple, qu'une activité qui ne concerne que peu

de personnes, parfaitement informées, avec une grande utilité et une importante dangerosité ne conduira pas aux mêmes décisions qu'une activité présentant un danger faible pour une très grande population, sans information et avec une faible utilité.

Le sens commun propose des formulations succinctes, en apparence contradictoires, de l'attitude de précaution : « Trop de précaution nuit » ; « Dans le doute, abstiens-toi » ; « Deux précautions valent mieux qu'une ». Un travail utile, qui pourrait fournir un outil commode à la décision, serait de construire une matrice des différentes situations de précaution, avec les conséquences rationnelles qu'il faudrait en tirer, en fonction des différents critères sollicités : nature des risques, état des connaissances, population concernées, utilité économique et sociale, temporalité plus ou moins longue des effets, etc. Un tel travail fournirait un complément nécessaire aux travaux engagés naguère par l'Académie des sciences américaine sur la définition de l'exposition aux risques.



---

# Les enjeux éthiques des recherche sur les cellules souches

Alain Fischer  
Professeur à l'hôpital Necker

***Définition** : une cellule souche est une cellule de l'organisme capable de s'autoreproduire, souvent pendant toute la vie, et qui fournit selon les besoins des cellules plus différenciées fonctionnelles (par exemple : globules rouges, spermatozoïdes), parfois en très grand nombre.*

Le renouvellement de l'épiderme, des cellules du sang, la production des spermatozoïdes obéissent à ce schéma très économique puisqu'à partir d'un nombre assez faible de cellules souches, on peut obtenir un très grand nombre de cellules différenciées.

Une cellule souche qui ne donne qu'un type de cellules différenciées est dite unipotente (spermatogonies et spermatozoïdes). Une cellule souche capable de donner naissance à plusieurs types cellulaires est dite pluripotente (cellule souche du sang qui donne naissance aux divers globules blancs et aux globules rouges). Certaines cellules embryonnaires sont dites totipotentes car susceptibles de redonner **tous** les tissus adultes.

Les cellules souches constituent donc dans l'embryon et l'organisme adulte des réservoirs très précieux à partir desquels les organes fonctionnels se régénèrent en permanence.

L'utilisation thérapeutique des cellules souches apparaît aujourd'hui comme une option envisageable à terme pour le traitement de maladies héréditaires ou dégénératives. Cette nouvelle médecine – dite régénératrice – concerne un très grand nombre de pathologies comme les maladies du développement, les diabètes, la maladie de Parkinson, ou encore les insuffisances coronariennes. Il s'agit de l'utilisation de cellules présentes tout au long de la vie (embryonnaires ou adultes) capables de donner naissance à un très grand nombre de cellules matures d'un organe donné.

La preuve de principe de son efficacité a été apportée, il y a plus de trente ans, par l'utilisation des cellules souches du système hématopoïétique (moelle osseuse) dans le traitement de nombreuses maladies génétiques et acquises (leucémies).

Le progrès des connaissances permet aujourd'hui d'envisager différentes stratégies, chacune présentant avantages et inconvénients. Certains comportent des enjeux éthiques récapitulés dans le tableau ci-joint.

---

## **Utilisation de cellules souches de tissus ou d'organe**

Selon le même principe que la greffe de cellules souches hématopoïétiques, on peut concevoir l'utilisation autologue ou allogénique (cellules d'autres individus) de cellules souches d'un organe donné. Cette approche soulève des difficultés scientifiques majeures liées au faible nombre de telles cellules souches et à leurs difficultés d'accès. Cette technique s'applique déjà, par exemple, à la peau et améliore ainsi considérablement le traitement des brûlures graves et des maladies génétiques de la peau. Elle ne soulève pas de question éthique particulière.

---

## **Utilisation de cellules souches « adultes »**

Fondé sur des résultats récents obtenus dans des modèles animaux (souris), l'objectif est d'obtenir la différenciation de cellules souches disponibles (essentiellement hématopoïétiques ; *cf. supra*) d'un individu en cellules d'autres tissus (foie, os, cartilage, muscle, tissu nerveux...).

Ce concept de pluripotence (ou plasticité) offre des perspectives très larges sans soulever de question d'éthique spécifique. Malheureusement, sa mise en pratique est loin d'être acquise. Il existe des doutes sur la capacité effective des cellules souches d'un organe à donner naissance à des cellules d'autres organes – sauf, semble-t-il, en ce qui concerne l'obtention de cellules hépatiques à partir des cellules souche de la moelle osseuse.

Cette voie de recherche doit être activement poursuivie. La restriction aurait pour effet de compromettre les chances de développement de la médecine régénératrice en France.

---

## **Cellules souches embryonnaires ou fœtales**

Ces cellules issues d'embryons au stade dit de blastocyste (128-256 cellules), ou de fœtus, sont susceptibles de se différencier en cellules souches de tissus et ainsi en un très grand nombre de cellules matures

d'un tissu donné. Ce concept est avéré par de très nombreux travaux expérimentaux. Sa maîtrise technique en vue d'application humaine n'est pas encore acquise mais cette recherche ne comporte pas *a priori* d'obstacle insurmontable.

L'intérêt thérapeutique est donc considérable : réparer un tissu insuffisamment développé ou gravement lésé (muscle cardiaque, pancréas). Cette technique implique cependant une transplantation de cellules issues d'un donneur (l'embryon) génétiquement distinct du receveur. Elle expose donc au rejet de greffe comme les transplantations d'organes.

Sur le plan éthique, elle soulève selon certains la question liée à une violation du « droit sacré à la vie » d'un embryon. Notre société a déjà dans le passé légiféré dans un sens contraire – en accordant, dans des conditions réglementées, le droit à l'avortement.

L'utilisation des embryons congelés disponibles sans projet parental, comme source de cellules pour cette recherche, paraît légitime. C'est ce que propose la loi adoptée en première lecture par le Parlement au début de cette année. Néanmoins, son adoption définitive ne pourra pas intervenir avant 2003. Il serait souhaitable que les recherches puissent commencer sans retard en autorisant l'importation de lignées de cellules souches embryonnaires disponibles.

---

## **« Clonage thérapeutique », « transplantation nucléaire »**

Cette approche vise à obtenir des cellules souches pluripotentes compatibles avec le receveur, donc non rejetées par son système immunitaire. Elle consiste en la génération de cellules souches embryonnaires à partir du transfert du noyau issu d'une cellule somatique d'un individu dans un ovocyte énucléé. Une « reprogrammation » difficile du génome de ce noyau permet, dans de rares cas, la « remise en marche » des étapes de développement. La technique de transfert a été utilisée pour l'obtention de clones de batraciens, il y a plus de trente ans, puis récemment de mammifères (mouton, vache, souris...).

Cette méthode comporte deux avantages :

- en utilisant le noyau d'une cellule d'un individu atteint d'une maladie génétique affectant le développement de tel ou tel tissu, il devient possible d'étudier le mécanisme précis de ces maladies et sans doute d'envisager à terme des solutions thérapeutiques ;
- les cellules générées *in vitro* à partir de cellules souches embryonnaires (CSE) obtenues par transfert de noyau ne peuvent être rejetées par le système immunitaire du receveur (contrairement aux CSE issues d'embryons surnuméraires).

Il existe cependant encore de très grandes inconnues sur la faisabilité de cette approche. Les questions posées sont en partie communes avec celles soulevées par l'emploi de CSE issues d'embryons (maîtrise de la prolifération cellulaire, des étapes de différenciation). Une publication scientifique récente (mars 2002) apporte la démonstration pour la première fois, chez la souris, de l'efficacité de la transplantation nucléaire combinée à une thérapie génique pour corriger une maladie héréditaire.

Cette stratégie soulève plusieurs questions éthiques. Avant de les aborder, la qualification sémantique de « clonage thérapeutique » doit être discutée. La notion de clonage pour les scientifiques se réfère au fait de copier une entité biologique (de l'ADN, une cellule, un organisme). Le grand public assimile clonage à clonage reproductif (reproduction d'un être vivant à l'identique). La technique de transfert de noyau dans un ovocyte énucléé permet la création d'un amas de cellules souches dans une boîte de Pétri. L'objectif de son emploi est la médecine régénératrice. Il serait de ce fait plus juste et source de moins de confusion de dénommer cette approche « transplantation nucléaire » plutôt que « clonage thérapeutique », comme récemment proposé par des scientifiques américains (*Science* 2002, 295, p. 1237).

---

## **Enjeux éthiques de la transplantation nucléaire**

La technique mise en jeu peut aussi conduire au clonage reproductif destiné à reproduire un individu à l'identique – procédure unanimement rejetée. Toute recherche destinée à mieux maîtriser cette technique comporte donc ce risque. Mais la rejeter à ce titre condamnerait bien d'autres recherches, car nombre d'innovations technologiques, sources de progrès majeur, peuvent être utilisées à d'autres fins, certaines condamnables. Enfin, c'est suspecter nos sociétés d'être incapables de maîtriser ces progrès et de les orienter vers le bien commun, ce qui n'est pas acceptable.

L'implication éthique est la même que pour l'utilisation d'embryons congelés surnuméraires. Cette technique nécessite le don d'ovules par des femmes. Dans quelles conditions l'autoriser ? Le risque de dérive commercial est réel.

Compte tenu de ces réserves et de l'état global d'avancement de la recherche sur l'utilisation thérapeutique de cellules souches, l'autorisation de cette recherche a été jugée prématurée.

Faisons cependant remarquer que le principe de sa faisabilité a aujourd'hui été démontré chez la souris. De ce fait, une recherche scientifique sur des cellules humaines devient pertinente. C'est la position prise par quelques pays (Grande-Bretagne, Israël, Autriche et bientôt Suède).

Les risques de dérive (utilisation non thérapeutique et autour de l'obtention des ovules) impliquent une réglementation très stricte qui définirait étroitement les conditions d'autorisation de recherche, leur contrôle

ainsi que les règles d'obtention des ovocytes. Cette réglementation évolutive devrait sans doute être initialement très restrictive, n'autorisant qu'un petit nombre de projets de recherche, utilisant peu d'ovocytes, et conçu en concertation par les membres de la communauté scientifique intéressée.

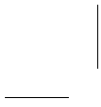
La recherche d'une harmonisation de la réglementation européenne doit être par ailleurs encouragée.

**Tableau synthétique sur les cellules souches et la transplantation nucléaire**

Source de cellules	Produit	Rejet	Faisabilité	Problèmes éthiques
Cellules souches de tissus « adultes »	Cellules du tissu	+* ou -**	+ ou -	-
	Cellules d'un autre tissu	+ ou -	???	-
Cellules souches embryonnaires (fœtales)	Très nombreux tissus	++	?	+
Transplantation nucléaire (ovocyte énucléé)	Très nombreux tissus	-	??	+

\* greffe autologue

\*\* greffe allogénique



---

# **Mondialisation et réseaux fédérateurs pour les biotechnologies : un atout majeur pour la France**

Jean-Alexis Grimaud

*Directeur du département bio-ingénierie,  
ministère de la Recherche et des nouvelles  
technologies*

---

## **Situation**

L'identification des biotechnologies comme domaine économique industriel à part entière est directement liée aux nouvelles possibilités offertes par la biologie à grande échelle et le traitement massif des données du vivant. Les pays à fort potentiel industriel ont rapidement pris la mesure de l'impact espéré des biotechnologies sur la vie de l'homme, la santé, la nutrition et la protection de l'environnement et massivement investi dans ce secteur. Or, cette croissance ne peut perdurer que si elle est capable d'intégrer dans son équation les paramètres fondamentaux suivants : globalisation de l'économie, démographie croissante des pays émergents, développement durable et biodiversité.

La France a aujourd'hui une position unique parmi les pays industrialisés : elle a su conserver un réseau mondial de laboratoires de recherche (IRD, CIRAD, institut Pasteur, CNRS, INRA, IFREMER), de centres cliniques et de veille sanitaire, d'expertise agro-alimentaire et en biodiversité sur les ressources biologiques.

---

## **Les ressources biologiques dans le monde représentent un enjeu majeur pour les biotechnologies**

La diversité génétique des espèces et des individus fonde la richesse du monde vivant que les biotechnologies transforment. Pressées par des besoins de plus en plus complexes, nos sociétés développent des méthodes rationnelles conduisant à une maîtrise génétique toujours plus

rigoureuse et une utilisation à grande échelle de souches microbiennes plus performantes, de variétés végétales plus homogènes. En conséquence, la diversité génétique régresse et, avec elle, la réserve génétique dans laquelle il faudra éventuellement puiser pour satisfaire aux changements sociétaux et aux besoins d'un avenir encore incertain mais global, car concernant tout le vivant. Les ressources biologiques fondent l'avenir des biotechnologies de demain car :

- elles constituent un *patrimoine*, par leur richesse et leur diversité. Ce *réservoir de gènes* que constituent les collections doit être reconnu et protégé ;
- elles sont un *objet d'étude exigeant des conditions de recueil*, de conservation et d'accessibilité *rigoureuses* ;
- elles soulèvent d'*importantes questions juridiques, éthiques*, s'étendant au plan international ;
- elles sont enfin à l'origine d'*innovations biotechnologiques* majeures en matière de santé.

Or, ces collections d'organismes (cellules microbiennes, végétales, animales et humaines) et d'éléments de ces organismes (fragments de tissus, acides nucléiques, protéines...) étaient jusqu'alors disséminés en différents endroits : centres de recherche, laboratoires ou hôpitaux. Leur accès était difficile et aléatoire, leur utilisation non régulée. Il convenait donc de les regrouper dans des centres de ressources biologiques qui les acquièrent, les valident, les étudient et les distribuent. Afin que ces opérations puissent se réaliser dans les meilleures conditions, quatre paramètres doivent être pris en compte :

- *la rigueur scientifique* : la recherche et l'étude des réseaux de gènes impliqués dans le fonctionnement et les dysfonctionnements cellulaires et tissulaires nécessitent des ressources biologiques dont l'origine et la qualité soient garanties ;
- *la sécurité* : la diversité et l'émergence non contrôlée de collections peuvent présenter des risques pour la santé et l'environnement (dissémination d'agents pathogènes, par exemple) ;
- *l'exigence éthique* : le cadre législatif et réglementaire pour l'utilisation à des fins scientifiques de collections biologiques existe, mais il n'est pas appliqué dans sa totalité (notamment pour les ressources biologiques d'origine humaine) ;
- *la régulation économique* : il existe aujourd'hui des échanges incontrôlés et des pertes patrimoniales irréversibles. Des règles claires concernant l'accès aux collections biologiques permettraient un meilleur développement scientifique et des applications industrielles raisonnées.

**Les centres de ressources biologiques constituent des infrastructures stratégiques pour les biotechnologies.** Les garanties d'assurance qualité et de traçabilité sont, en effet, indispensables, particulièrement en ce qui concerne le grand chantier qui s'est ouvert à nous récemment, l'analyse du génome et les études du post-génome : identification des gènes d'intérêt, modélisation, applications diagnostiques et thérapeutiques, biodiversité, maladies émergentes.



Le projet de piloter un réseau fédérateur de ressources biologiques (TGI/très grande infrastructure) est, depuis 2001, une réalité dans une action internationale d'envergure : le réseau global des centres de ressources biologiques (CRB), piloté par la France à l'OCDE. L'opportunité d'être instructeur des recommandations d'assurance qualité/traçabilité des échantillons biologiques donne une avance concurrentielle significative aux entreprises françaises et européennes qui s'engagent dans la labellisation des CRB. Elle permet aussi de veiller au respect des règles éthiques en matière de santé de l'homme et biodiversité de la nature.

---

## **Valoriser le capital d'expertise des réseaux et des entreprises de biotechnologies françaises**

Les dix dernières années de développement exceptionnel des biotechnologies en Europe et les cinq dernières années en France ont transformé la jeune génération de scientifiques entrepreneurs, détenteurs d'expériences, d'échecs mais aussi de succès parfaitement exportables dans le monde. Il est assez vite apparu que l'outil puissant offert par les biotechnologies permet d'optimiser les méthodes d'extraction ou de transformation dans les sciences du vivant, que de nouveaux bioprocédés peuvent conduire à des nouvelles gammes de bioproduits. L'amélioration de l'efficacité permet **d'utiliser plus largement les ressources renouvelables** sans les appauvrir, sans dégrader l'environnement et sans nuire à la qualité de la vie. Un nombre croissant d'entreprises trouvent de nouveaux procédés innovants en reproduisant des processus présents dans les écosystèmes naturels (bio-imitation), ou transforment une ressource, par exemple la biomasse, de sorte que les sous-produits de l'une servent de matière première à l'autre. L'énergie, notamment la chaleur produite par les déchets, peut être aussi directement utilisée.

Ceci est particulièrement appréciable dans les domaines les plus variés, pour la santé, l'alimentation, la qualité de vie de l'homme dans un monde plus raisonnable et porteur du projet :

– **d'un développement industriel durable**<sup>1</sup>, en permettant de réduire coûts et impacts sur l'environnement des activités de services et de production (*exemple pour l'agro-alimentaire* : mise au point dans une installation de transformation des légumes d'un système de traitement biologique de l'eau capable de réduire la consommation de 50 % doublée d'une baisse très sensible des coûts [système Pasfrost]. Utilisation de système enzymatique pour démuçilager les huiles végétales pendant la purification après l'extraction en se substituant aux acides sulfuriques et phosphoriques, à la soude caustique : ce procédé enzymatique permet de réduire de 92 % la quantité d'eau utilisée et de 88 % de boues résiduelles pour une réduction

1. Source : OCDE DSTI/STP/BIO (2002) 1REV1.

globale des coûts de 43 % [système Cereol]. *Exemple pour polymères et fibres* : l'acide polylactique économise l'énergie et les matières premières puisque issu d'une matière de base renouvelable, le maïs [système Cargill]. Les polyesters sont fabriqués maintenant par un bioprocédé qui utilise une enzyme, la lipase, issue de la levure *Candida antarctica* travaillant à 60° C et non plus à 200° C avec titane et étain obligatoires dans la réaction classique. Le gène de la lipase a été transféré dans une souche industrielle génétiquement modifiée de *E. Coli* permettant de réduire les coûts de production d'enzymes et d'éliminer l'utilisation des solvants organiques et des acides inorganiques [système Baxenden] ;

– *d'un développement d'une « cottage industry » pour les pays émergents* (par exemple, au Vietnam, l'expérience acquise, par le passé grâce aux instituts Pasteur et l'Institut national d'hygiène, a conduit à la mise en place d'une production de vaccin DT-Coq-hépatite qui répond aux besoins du pays).

Sans prétendre créer de toutes pièces des industries comparables à celles des pays industrialisés, il existe dans certains cas suffisamment de savoir-faire et de volonté pour développer certaines productions semi-industrielles de type coopératif répondant à des besoins importants et insatisfaits de produits biologiques difficilement accessibles pour des raisons de coût auprès des grandes firmes internationales.

L'application des biotechnologies au service du développement n'a pas encore donné la mesure des ambitions que l'on peut aujourd'hui raisonnablement espérer. L'humanitaire innovant qui sait privilégier le procédé biotechnologique approprié aux conditions d'accès et contraintes économiques des pays pauvres dépasse dans tous les cas l'humanitaire de substitution de court terme.

Enfin, le recours aux biotechnologies pour accroître l'éco-efficacité des produits et des procédés industriels peut favoriser l'adoption de modes de production plus durables dans les pays du Nord comme dans les pays du Sud. L'avantage décisif de la France dans ce domaine sera dans sa capacité à mobiliser ses réseaux fédérateurs dans le monde et dans l'excellence de son expertise académique au service de grands projets de développement, dans une perspective qui dépasse maintenant largement l'hexagone.

---

# Recherche publique biomédicale et développement des biotechnologies

Christian Bréchet

*Directeur général de l'Institut national de la santé  
et de la recherche médicale*

Cette analyse se veut complémentaire de propositions énoncées dans ce rapport. Elle vise à renforcer la compétitivité de la recherche biomédicale en France et son interaction étroite avec les biotechnologies.

---

## Trois constats essentiels

### **La recherche biomédicale est un « moteur » décisif pour le développement des biotechnologies en France**

La qualité de cette recherche et du transfert de connaissances vers le milieu industriel dépend de la réalité des passerelles entre la recherche fondamentale, la recherche clinique, thérapeutique et en santé publique, et l'industrie.

Cet objectif constitue la mission spécifique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Il doit être discuté dans le contexte de progrès technologiques majeurs, ce qui implique de raisonner, comme dans d'autres disciplines, en terme de « très grands équipements ». Ce point est capital dans des domaines comme l'imagerie, la génomique et postgénomique ainsi que pour le développement de nouveaux modèles expérimentaux chez l'animal. Il est donc essentiel de mettre en place de véritables « plates-formes technologiques », articulées en réseaux, interagissant de façon étroite avec les partenaires industriels, et permettant à l'ensemble de la communauté scientifique de bénéficier de ces technologies. Un enjeu spécifique de la recherche biomédicale sera d'intégrer dans les futures plates-formes les infrastructures de la recherche

clinique, comme les centres d'investigation clinique et les banques de cellules et tissus.

### **La recherche en biologie s'accélère**

Cette accélération impose de renforcer le renouvellement des unités de recherche, de favoriser ainsi l'émergence de nouveaux projets et d'améliorer la capacité de réactivité d'un organisme public de recherche. Cette accélération doit cependant prendre en compte la nécessité, en particulier pour des projets de recherche biomédicale impliquant la thérapeutique et la santé publique, de ne pas se limiter au court terme. La conciliation de ces deux exigences est un point clé du développement de la recherche biomédicale. Elle nécessite une réflexion de fond sur la souplesse de fonctionnement des organismes de recherche.

### **Les conditions de recrutement et de déroulement de carrière des chercheurs et ingénieurs techniciens**

Elles doivent être organisées de façon efficace afin de saisir l'opportunité des départs massifs à la retraite (23 % et 27 % de renouvellement des chercheurs et ITA INSERM d'ici 2010). Ce point est rendu complexe en matière de recherche biomédicale par les problèmes posés par l'évolution de la démographie médicale et l'organisation des soins à l'hôpital ; y répondre impose de préciser les possibilités de flexibilité des carrières de recherche biomédicale.

---

### **Quelques propositions**

- *Investir fortement dans la mise en place d'un nombre limité de plates-formes couvrant les différentes technologies nécessaires à la recherche biomédicale* (comme l'imagerie) ; organiser une structure en réseaux, renforcer sur ces plates-formes les activités de valorisation en biotechnologie, développer la bio-informatique et, donc, se donner la capacité de recruter à un niveau de salaire suffisant et de façon rapide le personnel qualifié. En l'absence d'un effort dans ces différentes directions notre pays perdra rapidement toute possibilité de rester compétitif.
- *Modifier les statuts d'un organisme de recherche comme l'INSERM afin de lui permettre de s'adapter à l'évolution de la recherche biologique et de contribuer à l'essor des biotechnologies.* La spécificité de la recherche clinique, thérapeutique et en santé publique doit être également prise en compte, ce qui impose de recruter à un niveau de salaire suffisant des attachés de recherche clinique et des chefs de projets. Dans le même esprit, la mise en place des grands projets européens imposera de

développer au sein des organismes de recherche des carrières de managers. Une évolution vers un statut d'EPIC devrait être ainsi envisagée pour un organisme comme l'INSERM.

• **Définir de nouveaux profils de carrière pour les chercheurs INSERM.** Établir une véritable interface entre la recherche menée dans les unités INSERM et les activités de soins des hôpitaux, d'enseignement des universités, et de valorisation de l'industrie.

Le statut de fonctionnaire de la recherche permet le maintien d'une recherche forte, axée sur des projets à moyen terme, nécessaires pour le renouvellement des concepts, pour leur application en santé et dans le domaine des biotechnologies. Cet avantage est cependant insuffisamment utilisé. La carrière de chercheur est actuellement rigide et peu attractive. De plus, bien qu'un recrutement précoce après la thèse de science puisse être envisagé pour certaines disciplines scientifiques (comme les mathématiques et la physique), un recrutement plus tardif, réalisé après le stage postdoctoral, est nécessaire pour sélectionner les meilleurs candidats pour la recherche biomédicale.

Cet objectif impose :

– **de repenser les conditions de recrutement.** Nous proposons d'assurer aux stagiaires postdoctorants, après une première présélection, un statut social stable, fondé sur des contrats temporaires leur garantissant un salaire décent et une couverture sociale effective. La suppression de la distinction entre chargés de recherche de seconde et de première classe permettra de recruter ces stagiaires entre 30 et 35 ans en moyenne, après qu'ils aient pu réellement démontrer leur maturité ;

– **de proposer un nouveau profil de carrière aux chercheurs statutaires.** L'INSERM a mis en place en 2002 une nouvelle politique fondée sur le maintien du statut de chercheur INSERM mais associant à ce statut des contrats temporaires (cinq ans), évaluables et renouvelables, qui représenteront le tiers de la rémunération globale. Ces contrats sont attribués dans le cadre d'un partenariat entre l'INSERM, l'hôpital, l'université, l'industrie et, dans certaines régions, les collectivités territoriales. En pratique, un CHU, une université ou une compagnie de biotechnologie rémunèrent de façon significative (1500 euros par mois) un chercheur INSERM (médecin ou non médecin) qui conserve son statut et, sur une base individuelle, bénéficie de ce contrat. Le critère d'attribution, outre l'excellence du *curriculum*, sera la capacité de transfert des résultats à la clinique (CHU), la mise en place d'un programme d'enseignement en recherche biomédicale (université) ou d'un projet de valorisation (industrie). Parallèlement, l'INSERM renforce sa politique de postes d'accueil en attribuant au CHU ou à l'université une subvention, permettant à un médecin (CHU) ou un enseignant chercheur (université) de travailler, au moins à mi-temps, dans une unité de recherche INSERM. Dans l'avenir, le versement d'une prime de recherche aux praticiens hospitaliers devrait être envisagé. Des formules du même type sont actuellement mises en place avec des partenaires industriels. Elles doivent être amplifiées.

- Cette politique est essentielle pour au moins trois raisons :
- elle devrait contribuer de façon forte au transfert rapide des résultats de la recherche biologique à la clinique, thérapeutique et santé publique, ainsi qu'aux liens entre la recherche, l'enseignement et la valorisation économique ;
  - elle conduit à définir un nouveau profil de carrière pour les chercheurs, associant au statut de fonctionnaire de la recherche une part importante (1/3 du salaire total) de rémunération basée sur des contrats temporaires et évaluables. Cela renforcera l'attractivité des carrières pour des chercheurs qui souhaitent s'engager dans ce métier mais en sont découragés non seulement par la faiblesse des rémunérations mais également par le manque de souplesse de ces carrières ;
  - elle permettrait de renforcer la visibilité des carrières de chercheur aux médecins, procurant une alternative à la seule promotion hospitalière et hospitalo-universitaire et contribuant ainsi à lutter contre la « démedicalisation » de la recherche en France.

---

# Les nanobiotechnologies, un très grand défi pour la prochaine décennie

Jean-Paul Thiery  
*Institut Curie*

---

## Définition et objectifs

Les nanobiotechnologies se définissent comme un ensemble de technologies ayant pour objectif de faire progresser notre connaissance des mécanismes régulant les grandes fonctions des systèmes biologiques au niveau submicrométrique. Ces technologies permettront aussi de sonder notre environnement dans le domaine de la biosécurité en détectant des agents microbiens potentiellement nocifs. Elles contribueront au développement de biosenseurs pour la détection et le suivi de désordres métaboliques et pourront être utilisées pour la posologie et le ciblage des médicaments. De nombreuses autres applications aujourd'hui verront le jour d'ici dix ans.

Cet ensemble de disciplines émergentes s'appuie sur les techniques de nano-microfabrication, la microélectronique, la chimie supramoléculaire, la physique de la matière molle et la biologie cellulaire. La maîtrise des techniques de photolithographies, des tampons élastomériques et de la micromécanique a déjà permis de faire des progrès considérables pour l'assemblage de microdétecteurs et de biopuces.

Les premières applications bénéficiant des approches de la biophysique et de la chimie des polymères voient déjà le jour. Des laboratoires miniaturisés (*lab-on-chip*) ont été mis au point pour le fractionnement et l'étude fonctionnelle de certaines macromolécules et sont commercialisées.

Le développement de méthodes de criblage à haute densité va désormais reposer en partie sur l'utilisation de puces ADN et de puces protéines. Ainsi les laboratoires de recherche fondamentale et d'application voient leur stratégie de recherche considérablement modifiée par l'utilisation de ces techniques miniaturisées permettant le criblage à haut débit. Les premiers résultats obtenus avec des puces ADNc, puces ADN génomiques, ou puces oligonucléotides sont extrêmement encourageants. Il devient possible d'analyser de façon exhaustive des dizaines de milliers de paramètres tels que les transcrits (ARNm) à partir d'un fragment de tissu de quelques mm<sup>3</sup>.

Ces techniques ont permis un bond en avant de plusieurs logarithmes en terme de capacité d'analyse de ces transcrits. Pour certains eucaryotes modèles comme la levure *Saccharomyces cerevisiae*, il est désormais possible de faire une analyse exhaustive dans de très nombreuses conditions environnementales et d'étudier l'influence de chacun de ses 6400 gènes dans les grandes fonctions métaboliques. Les biopuces permettent de détecter des quantités très faibles de molécules avec une grande reproductibilité, pour un coût relativement réduit.

De plus, elles contribuent de façon significative à une économie de temps et à une diminution des tâches répétitives. Les premières applications cliniques verront le jour très prochainement dans le domaine de la cancérologie où elles interviendront dans le diagnostic et le pronostic ; ainsi des groupes de gènes identifiants ont-ils déjà été mis en évidence pour la rechute métastatique. Ces méthodes d'analyse doivent aussi contribuer de façon significative à la décision thérapeutique, en particulier pour mieux prévenir la résistance aux traitements de chimiothérapie et de radiothérapie. Il en ira de même pour de nombreuses autres pathologies.

---

## **Les apports de la biologie cellulaire**

La cellule, qui est le plus petit élément fonctionnel du monde vivant, est composée de structures et organites constituées de macromolécules de dimension nanométrique. Les structures subcellulaires assurent leur fonctionnement en mettant en œuvre des machines moléculaires complexes qui servent aujourd'hui de modèles pour les nanobiotechnologies. Le dialogue constant entre différents compartiments cellulaires implique des transports de macromolécules ou de cargos sous forme de vésicules membranaires. Ces transports sont assurés par des réseaux microfilamenteux qui occupent l'espace tridimensionnel de la cellule (microtubules et microfilaments d'actine). Ces réseaux subissent eux-mêmes des remodelages très rapides au cours du cycle cellulaire, pendant la mobilité cellulaire.

L'analyse des mécanismes de transport a mis en évidence le rôle crucial de protéines liant le GTP (petites protéines G) jouant le rôle de commutateurs dans de nombreuses voies de transduction. Ces recherches ont aussi permis d'identifier des complexes macromoléculaires contenant des moteurs moléculaires. Ces moteurs dépendent d'une source énergétique comme l'adénosine triphosphate permettent d'exécuter des fonctions très diversifiées au sein des cellules, en dehors de leur implication dans les mécanismes de contraction musculaire. Ils représentent une très grande variété de structures moléculaires, chacune dotée de fonctions très spécifiques. Ces moteurs à titre individuel peuvent engendrer des forces de l'ordre de quelques nanonewtons, permettant d'assurer le déplacement



d'objets, de créer et de remodeler les organites intracellulaires. Leur connaissance détaillée tant du point de vue structure tridimensionnel que thermodynamique et que biologique fournira de nouvelles stratégies pour construire des nanosenseurs et des nanoprocresseurs.

On peut raisonnablement espérer que le développement des *lab-on-chip* « intelligents » capables d'exécuter de multiples fonctions profitera de cette connaissance. De même, l'étude des voies de transduction des signaux, qui reposent en partie seulement sur le fonctionnement des moteurs, sera aussi particulièrement importante pour le développement de nano-instruments à très haute performance.

Les applications futures de l'ensemble de ces nanobiotechnologies sont certainement très nombreuses. Elles entreront un jour dans le domaine du grand public après avoir été largement exploitées par le monde biomédical et biotechnologique.

Comment tirer parti des ressources et des connaissances déjà acquises dans le dispositif français de la recherche désormais intégré dans le contexte européen ? La France devrait avoir une position stratégique dans cette discipline car elle possède des atouts sérieux pour contribuer au développement de ces technologies du futur.

---

## **Les atouts**

Ces atouts sont les suivants :

- la présence d'experts reconnus dans les domaines de la microélectronique, de la chimie supramoléculaire, de la physique de la matière molle, et de la biologie cellulaire ;
- une production scientifique fondamentale de qualité dans ces différents domaines ;
- l'existence de réseaux, de centres de micro et nanofabrication (tel que le RMNT) ;
- la volonté de développer des projets interdisciplinaires au carrefour physique/chimie/-biologie ;
- la mise en place de plates-formes technologiques au sein des IFR, la constitution de groupements d'intérêt public ; la mise en place d'un réseau de génopoles ;
- une veille technologique relativement bien menée ;
- la création de pôles scientifiques et technologiques susceptibles d'accueillir ces nouvelles disciplines.

---

## Les handicaps

Ce sont les suivants :

- un manque de concertation dans les approches destinées à augmenter la performance et la créativité des structures publiques et privées ;
- un retard pénalisant en bio-informatique ;
- un nombre trop faible de plates-formes pour la fabrication des nano/microstructures ;
- trop peu de *start-up* dans le domaine des nanotechnologies ;
- un soutien financier insuffisant pour assurer l'analyse exhaustive des structures subcellulaires, intégrant les techniques d'imagerie, la protéomique et le métabolome ;
- une implication trop modeste des grandes écoles et des instituts spécialisés dans la formation d'ingénieurs experts de ces domaines.

---

## Les recommandations

La France devrait se doter d'un comité pluridisciplinaire d'experts dans les disciplines mentionnées au début de ce livre propos. Ce comité pourrait dresser un bilan des ressources disponibles et créer ainsi un institut hors les murs fonctionnant sur programme incitatif et coopératif

Ainsi les chimistes qui s'intéressent au développement de nano-objets pourraient interagir plus fortement avec les biologistes cellulaires. Les physiciens de la matière molle ont déjà entrepris cette démarche car leurs objets d'étude s'inspirent largement des structures biologiques. Les biologistes qui ne disposent pas d'un langage commun avec les autres acteurs de ces disciplines bénéficieraient grandement de ces collaborations et de la mise à disposition de nouvelles stratégies pour sonder les cellules comme les nanotubes de carbones et les nouveaux biosensors. L'incitation à la création de *start-up* devrait être une priorité de ce comité. Les enjeux et le potentiel de développement des nanobiotechnologies a déjà été très largement pris en compte par des grands laboratoires européens et américains publics et privés.

---

## **Conclusion : un plan d'action 2002-2007**

---

### **Définir un programme d'action pour les sciences de la vie**

À l'image de ce qui a été fait durant la précédente législature pour les technologies de l'information, nous proposons la création d'une **mission interministérielle placée auprès du Premier ministre** ou d'un **programme d'action du gouvernement pour les sciences de la vie (PAGSVI)**.

Les ministères les plus concernés sont le MINEFI, le ministère délégué à la Recherche et aux nouvelles technologies, le ministère de la Santé, le ministère de l'Environnement et du Développement durable, le ministère de l'Agriculture, et le ministère de l'Éducation nationale.

Pour assurer le suivi de ce plan, nous suggérons la mise en place d'un **conseil stratégique des sciences de la vie**<sup>1</sup>, instance pluridisciplinaire et indépendante. Rassemblant des chercheurs, des industriels et des professionnels du secteur, ce conseil stratégique aurait vocation à proposer des mesures de développement des biotechnologies, à identifier les actions prioritaires et à soutenir une démarche de formation et d'information du public.

1. Il existe déjà un comité consultatif des sciences du vivant placé auprès du ministre de la Recherche. Mais il n'a pas d'attribution interministérielle et n'a pas vocation à prendre en compte les enjeux économiques.

Un tableau de bord des biotechnologies, sur le modèle du tableau de bord de l'innovation publié par le MINEFI, pourrait être mis en place.

---

## **Le gouvernement pourrait lancer un large débat public sur la place des biotechnologies dans l'économie et la société**

Nous préconisons de tenir au début de l'année 2003 des **Assises des sciences de la vie**. Elles auraient pour but de faire le point sur la recherche française, sur la place du développement des biotechnologies dans notre pays et d'examiner les questions éthiques.

L'organisation de cette manifestation pourrait être confiée à un comité d'organisation doté d'un budget précis. Le comité pourrait être coprésidé par un universitaire et par un entrepreneur.

Les Assises elles-mêmes pourraient être retransmises sur internet.

---

## **Enfin, le gouvernement pourrait prendre des initiatives internationales**

Au même titre que l'initiative conjointe de la France et de l'Allemagne en vue de l'interdiction du clonage humain par l'ONU, ces initiatives (sommet OMC, G7, négociation sur le protocole de Carthagène, etc.) devraient être prises au plus haut niveau. Les progrès dans le domaine des sciences de la vie doivent participer d'un rééquilibrage des rapports entre le Nord et le Sud dans les domaines de la santé et de la lutte contre la faim.

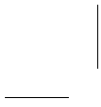
---

## **Certaines propositions paraissent prioritaires**

Il s'agit :

- d'accroître l'effort en faveur de la recherche publique dans les sciences de la vie, la dynamiser ;

- de permettre une meilleure valorisation du savoir, en sécurisant l'environnement réglementaire relatif à la brevetabilité des inventions biotechnologiques ;
- d'améliorer l'aide à la première phase de création de jeunes pousses innovantes : bio-incubateurs, fonds d'amorçage, dotation exceptionnelle de l'ANVAR, réseau des intervenants publics ;
- d'accroître les financements destinés à la recherche privée : amélioration du crédit impôt recherche, nouveau statut fiscal des fondations ;
- d'évaluer l'opportunité de mesures fiscales ciblées en faveur des jeunes entreprises innovantes ;
- de structurer le débat public sur les enjeux éthiques des avancées des biotechnologies pour que les citoyens participent aux choix de société et pour faire vivre dans notre pays une véritable démocratie scientifique ;
- de donner corps au rééquilibrage des relations entre le Nord et le Sud en aidant les pays en développement à valoriser leurs ressources et à mieux accéder aux soins et piloter l'harmonisation des conventions régissant les échanges internationaux des échantillons biologiques.



---

# Synthèse des principales propositions

## **Accroître l'effort de la nation en faveur de la recherche publique et améliorer ses performances**

**Accroître l'effort public en faveur de la recherche, en particulier dans le domaine des sciences de la vie**

*Augmenter significativement et de façon pluriannuelle (loi de programmation) le budget de la recherche civile et de développement (BCRD) consacré aux sciences de la vie*

### **Dynamiser la recherche publique**

*Rapprocher les universités et les EPST*

*Mieux prendre en compte les résultats de l'évaluation dans l'attribution des dotations et des subventions*

*Rendre le parcours français plus attrayant pour les chercheurs étrangers ; inciter les post-docs français partis à l'étranger à revenir en France*

*Favoriser la mobilité et notamment les carrières alternées entre les structures publiques et les structures privées*

## **Valoriser l'innovation et faciliter le transfert de technologies**

**Construire un environnement réglementaire européen favorable à l'innovation**

*Faciliter l'adoption de la directive sur le brevet communautaire et contribuer à une réflexion indispensable sur la réduction du coût des brevets Europe*

*Suggérer que se tiennent annuellement des « conférences internationales d'harmonisation » sur le modèle de celles concernant les « bonnes*

*pratiques cliniques » de recherche sur l'homme entre les États-Unis, l'Europe et le Japon. Le but serait d'harmoniser les pratiques dans ces trois régions en matière de brevetabilité du vivant.*

*Transposer la directive communautaire sur la brevetabilité des inventions biotechnologiques*

#### **Former à la valorisation et au transfert de technologie**

*Former les chercheurs, les experts de l'office français des brevets (INPI) et les juristes (avocats et magistrats) aux règles et enjeux de la propriété intellectuelle*

#### **Renforcer et harmoniser les politiques de valorisation des organismes de recherche**

*Installer des unités de valorisation de haut niveau au sein des EPST et notamment du CNRS et de l'INSERM*

*Renforcer les bureaux de brevets dans les universités publiques*

*Harmoniser les conditions de partage des droits entre les établissements publics d'une part et les chercheurs d'autre part*

#### **Structurer le transfert de technologie dans le cadre de pôles d'excellence régionaux**

*Favoriser l'émergence de pôles d'excellence régionaux, à vocation européenne ou internationale, spécialisés sur des thématiques identifiées et créés autour de laboratoires publics et privés, en association avec un tissu d'entreprises*

*Mieux évaluer les expériences en cours*

#### **Financer et professionnaliser les bio-incubateurs**

*Pérenniser le dispositif de financement des bio-incubateurs publics au-delà des trois premières années*

*Prendre les mesures réglementaires nécessaires afin que les collectivités locales puissent subventionner ces incubateurs publics*

*Professionnaliser la qualité des prestations offertes par les incubateurs en développant les activités de conseil (financier, juridique, business) dans les incubateurs et en prévoyant pour ce faire des financements spécifiques*

### **Assurer le financement de l'innovation**

#### **Multiplier les fonds nationaux et régionaux d'amorçage**

*Soutenir les fonds investissant dès le début du processus de création de l'entreprise dans de « petits tickets » (entre 0,5 et 2 M €)*

*Créer des bourses pour offrir à ces fonds des moyens d'embaucher des post-docs spécialisés*



*Prévoir, dans le cadre d'un prochain élargissement de la décentralisation, un rôle accru des régions dans le financement de l'amorçage et de l'innovation*

### **Alimenter les fonds d'amorçage par la création d'un fonds réservoir et renforcer la capitalisation des entreprises**

*Créer un fonds de fonds dédié au secteur de l'amorçage*

*Évaluer le dispositif dédié aux biotechs mis en place par la SOFARIS dans le cadre du plan de consolidation de la croissance. Si le résultat est positif, le proroger*

### **Affecter une dotation exceptionnelle à l'ANVAR**

*Pour amplifier l'action de l'ANVAR en faveur des biotechnologies, lui affecter une dotation exceptionnelle de 100 M € sur trois ans exclusivement réservée aux sciences du vivant. En contrepartie, fixer à l'Agence un objectif minimum de 100 M € d'investissement annuel dans ce secteur et l'engager à conduire l'évaluation scientifique des projets avec le ministère chargé de la Recherche.*

### **Dégager de nouveaux financements pour la recherche privée**

*Accroître les moyens du crédit d'impôt recherche (CIR) en lissant sur trois ans au lieu de deux les dépenses éligibles. Pour inciter au renforcement des politiques de valorisation, mieux prendre en compte dans l'assiette du CIR les dépenses liées aux brevets*

### **Réformer le statut des fondations privées**

*Étudier l'opportunité d'une réforme du statut juridique et fiscal des fondations privées à même de stimuler les dons de particuliers en faveur de la recherche médicale. En cas de conclusion positive, soumettre au Parlement un projet de loi sur les fondations*

## **Soutenir les projets innovants et la création d'entreprises**

### **Mieux aider au niveau national : favoriser l'innovation en biotechnologie en fédérant les efforts au sein d'un réseau des sciences du vivant**

*Simplifier les procédures d'attribution des aides, harmoniser les types d'aide et les critères d'attribution, réduire les délais de versement*

*Pour parvenir à ces résultats, coordonner les systèmes d'aides publiques au sein d'un réseau des intervenants publics*

### **Aider les sociétés biotech françaises à solliciter plus efficacement les aides européennes**

*Mettre à la disposition des incubateurs et des sociétés nouvelles créées dans les domaines de la haute technologie un bureau permanent localisé à Bruxelles et chargé d'une politique d'aide et de soutien*

### **Accompagner le développement des jeunes pousses par des modes de rémunération adaptés**

*Élargir le bénéfice des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), d'une part, aux entreprises issues de l'essaimage et, d'autre part, aux collaborateurs non salariés*

### **Examiner l'opportunité d'un statut juridique et fiscal de la jeune entreprise innovante**

*Doter les jeunes entreprises innovantes de certains avantages fiscaux transitoires*

*Pour préciser les contours d'une telle mesure, confier à l'ANVAR une étude des avantages fiscaux consentis aux jeunes entreprises innovantes par nos principaux partenaires européens. Définir différents indicateurs d'attractivité et « d'incitativité » économique en matière de biotechs*

## **Sauvegarder les valeurs citoyennes**

### **Ouvrir la voie aux recherches sur les cellules embryonnaires**

*Adopter rapidement les nouvelles lois bioéthiques en cours d'examen devant l'Assemblée nationale*

*Autoriser l'importation des cellules souches embryonnaires humaines*

*Ouvrir un débat sur la question de la transplantation nucléaire*

### **Préserver le droit à la vie privée et le principe de non-discrimination**

*Engager une réflexion sur l'accès aux données génétiques utiles à la recherche médicale*

*Proposer une directive d'adaptation de la directive de 1995 sur la protection des données, concernant plus spécifiquement les données médicales y compris génétiques*

*Prévenir l'utilisation des tests génétiques sur le marché du travail. Le Groupe européen d'éthique a engagé depuis deux ans une réflexion sur cette question en liaison avec les partenaires sociaux. La France pourrait proposer que cette réflexion soit poussée au niveau de la Commission.*

*Réfléchir sur les nouvelles conditions d'assurabilité posées par l'existence des tests génétiques ainsi que par les législations – française, européennes et internationales – qui les encadrent*

### **Accroître la transparence et l'information des citoyens sur les OGM**

*Organiser un débat public transparent sur les avantages et inconvénients des OGM*

*Faire admettre par nos partenaires une obligation de surveillance des cultures en champs ouverts d'OGM*

*Promouvoir l'idée d'un droit à l'information du consommateur incluant un étiquetage des nouveaux aliments, indépendamment de toute suspicion de risque alimentaire*

*Aller vers la création d'une véritable FDA européenne dont la future Autorité alimentaire européenne ne constitue qu'une amorce*

*Admettre l'utilité des recherches sur les OGM et notamment d'une recherche publique dont les résultats puissent être rendus publics pour permettre aux citoyens d'être dûment informés*

### **Éclairer les choix scientifiques par le débat démocratique**

*Donner aux travaux de l'Académie des technologies un large écho*

*Faire du Parlement un lieu de débat civique sur les choix en matière de science de la vie*

## **Construire les solidarités Nord/Sud**

### **OGM, brevetabilité du vivant et rapports Nord-Sud : garantir les droits des pays du Sud**

*La France doit jouer un rôle moteur dans les réflexions sur les accords TRIPS de l'Organisation mondiale du commerce (en matière de propriété intellectuelle). Une adaptation des règles de la brevetabilité aux contraintes particulières des pays du Sud semble justifiée.*

### **Dégager des nouvelles ressources pour le traitement des pandémies qui frappent les pays du Sud**

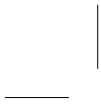
*Pour encourager le développement de médicaments et de vaccins dans ce domaine, il pourrait être envisagé de :*

- créer des réseaux européens de recherche précliniques et cliniques sur les grandes pandémies, financés par la Commission européenne, avec création d'un institut sur le paludisme ;*
- constituer un fonds européen pour l'achat de médicaments innovants ;*
- créer avec l'Agence européenne d'agrément des médicaments un statut de « médicament sponsorisé », qui, en même temps que l'agrément de mise sur le marché, obtiendrait une exclusivité de cinq ans et des commandes garanties par le Fonds, pour stimuler la recherche, sur le même principe que le statut de médicament orphelin ;*
- créer un concours européen annuel pour le[s] meilleur[s] projet[s] de recherche « grandes pandémies ».*

## **Renforcer l'action en faveur des collections biologiques et préserver la biodiversité**

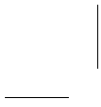
*Mettre en place une très grande infrastructure (TGI) à vocation européenne et pérenniser la position de la France et de l'Europe dans l'organisation du Secrétariat international du réseau global des CRB (OCDE)*

*Mettre en place en 2003 le premier forum international d'harmonisation des conventions régissant les échanges internationaux des échantillons biologiques*



---

# **Annexes**



## Annexe 1

# Histoire brève des biotechnologies

- 6 000 ans	boissons alcoolisées (premières fermentations alcooliques)	Biotechnologies traditionnelles basées sur la fermentation dérivée de la microbiologie ou l'enzymologie (caillage du lait)
- 4 000 ans	bière, pain (levain)	
- 3 000 ans	fermentation : yoghourt lait et boissons fermentées	
- 400 ans	vinaigre confitage des cuirs par fiente de pigeon	
1860	Mendel formule ses lois de l'hérédité	Phase pilote des biotechnologies nouvelles
1870	Pasteur découvre l'origine des pathologies infectieuses, le principe de la vaccination et l'origine des fermentations	
1905	Première utilisation du mot génétique (W. Bateson)	
1919	Première utilisation du mot biotechnologie	
1920 - 1945	Extraits de champignons ou autres micro-organismes : - antibiotiques (A. Fleming - 1929) Médicaments purifiés à partir de plantes ou d'organes : - colchicine (1928) - insuline : pancréas de porc (1920)	
1944	La transformation génétique des pneumocoques est due à l'ADN (Avery, MacLeod et McCarty)	
1953	Découverte de la structure de l'ADN (Watson et Crick)	
1955 - 1970	Découverte des mécanismes moléculaires du vivant (ARN messager, code génétique) et des outils du génie génétique	
1973	Cohen et Boyer insèrent un gène « étranger » dans une bactérie	
1975	Techniques de production des anticorps monoclonaux (Milstein et Köhler) Naissance des biotechnologies modernes	

1976	Naissance de Genentech	Phase pilote des biotechnologies nouvelles
1980	Carry Mullis découvre la technique dite de PCR ou réaction d'amplification en chaîne par polymérase. Cette technique peut, à partir d'une très faible quantité d'ADN, amplifier de manière exponentielle un fragment d'ADN. Elle révolutionne les pratiques biotechnologiques.	
1980	Création de nombreuses start-up aux USA, quelques-unes en Europe et en France (Transgène) L'industrie pharmaceutique observe avec réserve l'irruption de ces nouvelles méthodes et techniques, mais s'approprie progressivement les outils du génie génétique (surtout aux USA). Peu de mouvement en France	
1982	Insuline humaine produite par biotechnologie (Eli Lilly)	
1983	Premières plantes génétiquement modifiées (tabac) (Jozef Schell et Marc van Montagu) Naissance d'Amgen (érythropoïétine)	
1985 - 1990	De nombreuses promesses, rêves ou illusions, ne se concrétisent pas. Rachats nombreux ou abandons Arrêt presque total en Europe et en France. Mais malgré cela, nouvelles protéines thérapeutiques : interférons, CSF, protéines virales pour vaccins (hépatite B), érythropoïétine, hormone de croissance. Premiers plants de « tabac-Bt » La chymosine recombinante pour la préparation du fromage est autorisée.	Phase technologique : nouveaux outils diagnostics pour la médecine
1988	Human Genome Project	
1990	Premiers produits pharmaceutiques sur le marché Succès mondial d'entreprises de biotechnologies Restructuration profonde de l'industrie pharmaceutique mondiale	Phase industrielle des biotechnologies
1994	Le premier végétal transgénique est mis sur le marché Tomate Flav Sav R	
1997	Naissance de la brebis Dolly, premier mammifère cloné	
2001	Nombreux produits pharmaceutiques d'origine biotechnologique. Plusieurs milliers d'entreprises dans le monde. Les groupes pharmaceutiques deviennent des intégrateurs très actifs d'innovations issues des biotechnologies. La plus grande partie du génome de l'homme est publiée.	



## Quelques applications des biotechnologies

### Médecine, santé humaine, cosmétique, médecine vétérinaire

#### Nouveaux médicaments « classiques »

- 1 – Mise en évidence de cibles moléculaires pertinentes pour des pathologies complexes : cancer (oncogènes), schizophrénie, Alzheimer, épilepsie, maladies cardiovasculaires, etc.
- 2 – Substances produites par des micro-organismes, des champignons : antibiotiques
- 3 – Vaccins
  - 1<sup>re</sup> génération : virus ou bactéries atténuées ou tuées
  - 2<sup>e</sup> génération : protéines antigéniques virales purifiées : hépatite B, herpès, sida
  - 3<sup>e</sup> génération : ADN comme vaccin, alicaments vaccinaux, etc.

#### Nouvelles molécules thérapeutiques

- 1 – Protéines thérapeutiques :
  - Hormones : érythropoïétine (anémie), insuline (diabète), calcitonine, hormone de croissance
  - Facteurs de croissances (IL2, interleukines diverses, G-CSF)
  - Interféron ( : hépatite, maladies virales, leucémies, cancer
  - ( : sclérose en plaque, granulomatose chronique
  - Anticorps monoclonaux (cancer, rejet de greffe)
  - Facteurs de coagulation – facteurs VIII (hémophilie de type A)
  - Molécules de structure : collagène (cosmétique ou réparation)
- 2 – Thérapie génique : l'ADN devient un médicament
  - Maladies génétiques : myopathie, mucoviscidose, immunodéficience congénitale, cancer lymphomes, mélanome, glioblastome

#### Nouvelles approches thérapeutiques

- 1 – Thérapie cellulaire et médecine régénérative : maladies dégénératives du système nerveux central (Alzheimer, Parkinson), du foie, des reins, de la peau :
  - cellules souches embryonnaires (modifiées ou non)

- cellules souches somatiques (modifiées ou non)
  - greffes de cellules productives de substances actives : Parkinson
- 2 – Organes bio-artificiel :
- vessie, foie, rein, peau, cartilage

### **Diagnostics – Instrumentation**

Biopuces pour test ADN, ARN, protéines  
 Lab. on chips  
 Micro nanobiotechnologies

---

## **Agriculture, agrochimie, agro-alimentaire**

**Sélection et amélioration des plantes par génétique classique ou OGM : résistance à la sécheresse, au froid, aux pestes**

Embryogénèse somatique  
 Organogénèse

**Utilisation de la biomasse : production de matériaux, de gaz, d'alcool, etc.**

Biocarburant : éthanol, huile de colza

**Production de substances primaires d'intérêt : acides aminés (L-Lysine), enzymes stabilisés**

Ver à soie transgénique  
 Alimentation animale  
 Enzymes pour transformation des aliments

### **Alicaments**

Riz supplémenté en vitamine A  
 Vaccination orale : hépatite B, choléra  
 Boissons ou aliments supplémentés : vitamine, anticholestérol, etc.

### **Biopesticides**

Molécules biodégradables, peu ou moins toxiques pour l'environnement

### **Additifs alimentaires**

Gommes, émulsifiants, vitamines, conservateurs, acidifiants, colorants, arômes  
 Les additifs issus des biotechnologies prennent de plus en plus le pas sur les produits issus de la chimie. Exemple : gomme de xanthane tirée de *xanthomonas campestris*, arômes naturels (vanilline)

---

## **Matériaux**

Emballages, adhésifs, plastiques biodégradables :  
polysaccharides végétaux  
Non tissés biodégradables (polyacide lactique)  
Biopolymères – biofilaments

**Bio-lixiviation et bio-oxydation** dans la production des minéraux

**Galvanisations** : dégraissage alcalin à la soude remplacé par un processus biotechnologique moins polluant et moins dangereux

---

## **Éco-industrie – Environnement**

### **Traitement des déchets ou des pollutions**

Bioremédiation : biostimulation, biodégradation, bioaugmentation :  
micro-organismes spécialisés divers, modifiés génétiquement ou non  
Phyto remédiation  
Traitement des sites pollués par les hydrocarbures, les composés chlorés, les cyanures.  
Traitement des odeurs : lisier de porc

### **Traitement de l'eau**

Bio-épuration, élimination des métaux lourds, dénitrification  
Biofiltration

### **Traitement des sols**

Bio-épuration des métaux lourds

### **Tests diagnostics à usage environnemental**

Aide au suivi de la biodiversité  
Traçabilité des matières premières : pétrole ou autres

---

## **Instrumentation – Fournitures – Réactifs**

Miniaturisation : micro nanotechnologie  
Biocapteurs  
Biotraceurs (ADN)  
Bio nanoparticules : vectorologie de médicaments  
Instrumentation

---

## **Chimie lourde – Chimie fine**

Biocatalyseur industriel  
Enzymes stabilisés et extrémozymes

---

## **Industrie papetière**

Pâte à papier : amélioration des arbres fournisseurs (moins de lignine, plus de fibres de cellulose)  
Bio-désencrage

---

## **Textiles – Cuirs**

### **Textiles**

- 1 – Fibres naturelles cellulosiques : coton, lin, ramie, chanvre :
  - amélioration des plantes productives
  - modification génétique du coton : pouvoir calorifique accru, tissus infroissables
  - irrétrécissable, coloris divers
  - fibres nouvelles : lyocell
- 2 – Fibres protéiques : laine et soie  
Nouvelles fibres
- 3 – Fibres produites par des micro-organismes  
Polyhydroxybutyrate (bactérie)
- 4 – Détergents enzymatiques pour nettoyage et entretien des vêtements
- 5 – Production de colorants par des micro-organismes : indigo

### **Cuirs**

Traitement initial des peaux (protéase)  
Confitage par enzymes (protéases)

---

## **Parfumerie**

Production d'arômes, naturels ou modifiés  
Modification génétique des plantes

---

## **Informatique**

Association électronique, optronique et molécules du vivant  
Informatique bioquantique (protéine photoréceptive)

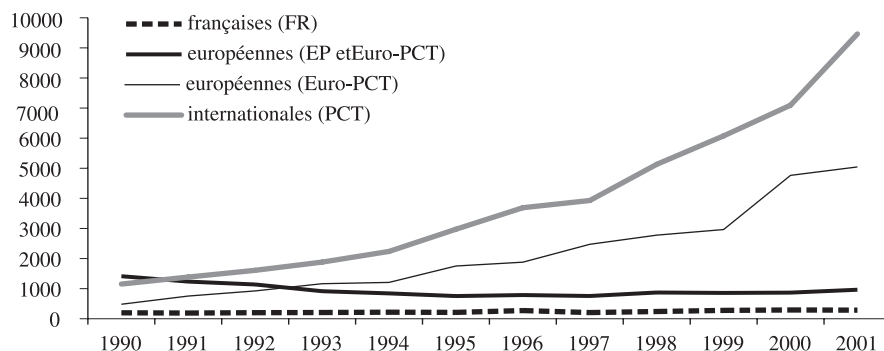
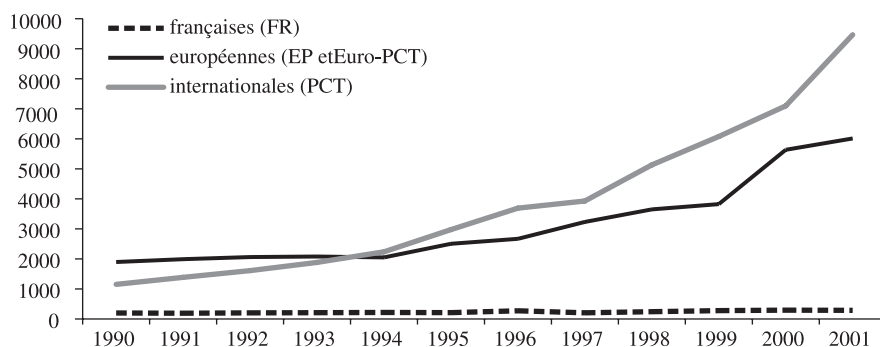
## Brevets en biotechnologie

### Évolution des demandes de brevet dans le domaine des biotechnologies \*

DEMANDES	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
françaises (FR)	199	190	202	208	217	211	272	205	241	278	293	287
européennes (EP+Euro-PCT)	1 896	1 990	2 061	2 079	2 049	2 504	2 669	3 231	3 650	3 824	5 633	6 011
internationales (PCT)	1 152	1 386	1 610	1 882	2 237	2 975	3 691	3 929	5 131	6 076	7 096	9 465

\* Par biotechnologies, on entend les publications brevets classées suivant les codes de la classification internationale de brevets (CIB) suivants :

- C12M à S : micro-organismes, enzymes, génie génétique et fermentation ;
- C07H et K : peptides, protéines ;
- G01N : méthodes de diagnostic *ex vivo* ;
- A61K : préparations à l'usage médical.



**Évolution des brevets délivrés dans le domaine des biotechnologies \* par rapport aux demandes publiée en :**

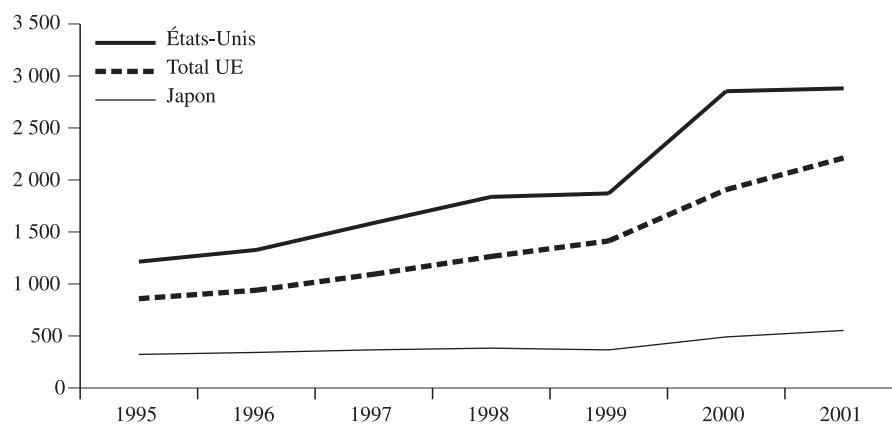
BREVETS	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
français (FR)	154	146	169	181	198	186	247	185	211	170	79	21
européennes (EP +Euro-PCT)	1 087	1 119	1 187	1 105	982	916	703	529	264	104	33	5

Remarques : les brevets français sont délivrés en moyenne après 30 mois ; les brevets européens sont délivrés en moyenne après 5 à 6 ans.

**Origine des déposants de demandes de brevets européens en biotechnologies**

En nombre	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
États-Unis	1 215	1 328	1 587	1 838	1 871	2 854	2 881
Total UE	859	940	1 094	1 265	1 414	1 907	2 212
Japon	323	342	367	383	366	491	553

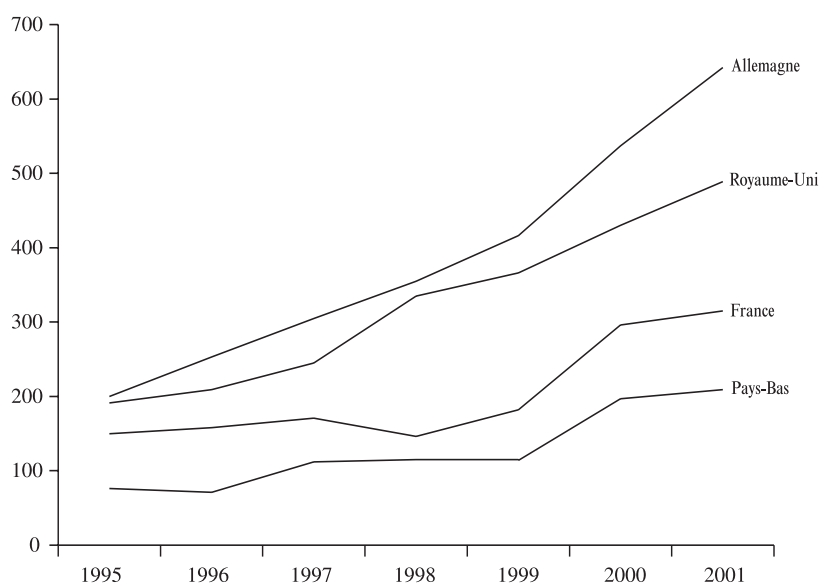
**Demandes de brevets européens (EP) en biotechnologies et origine des déposants**

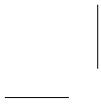


**Demandes de brevets européens en biotechnologies de déposants originaires des États membres de l'Union européenne, plus la Suisse**

En nombre	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Allemagne	200	253	305	355	416	537	642
Royaume-Uni	191	209	245	335	366	430	489
<b>France</b>	<b>150</b>	<b>158</b>	<b>171</b>	<b>146</b>	<b>182</b>	<b>296</b>	<b>315</b>
Pays-Bas	69	91	102	110	114	197	209
Belgique	33	34	31	44	53	87	149
Danemark	56	68	68	79	96	111	115
Suède	34	41	60	52	78	92	115
Italie	47	34	51	42	48	68	57
Autriche	33	39	52	62	27	50	49
Finlande	27	12	31	27	17	29	33
Espagne	14	9	9	13	12	19	19
Irlande	2	2	4	15	8	9	18
Luxembourg	1	1	1	0	4	2	1
Portugal	0	0	0	2	1	1	1
Grèce	2	1	1	0	1	2	0
<b>Total UE</b>	<b>859</b>	<b>940</b>	<b>1 131</b>	<b>1 282</b>	<b>1 414</b>	<b>1 907</b>	<b>2 212</b>
Suisse	76	71	112	115	115	108	131

**Demandes de brevets européens (EP) en biotechnologies de déposants d'origine de l'UE**







---

## **Les actions menées par les pouvoirs publics pour favoriser et accélérer l'essor des biotechnologies françaises**

Depuis 1998, le secteur des biotechnologies est une priorité des pouvoirs publics. Les mesures prises se déclinent notamment autour des orientations suivantes :

- augmentation des budgets de recherche dans le domaine des sciences de la vie ;
- soutien financier aux projets de R&D dans le domaine de la génomique ;
- mise en place d'incubateurs et de génopoles pour favoriser la création de jeunes entreprises ;
- développement de l'amorçage et du capital risque, notamment pour les biotech ;
- création de réseaux d'innovation fédérant les connaissances, les compétences et les moyens des acteurs publics et privés des sciences de la vie ;
- diffusion d'une culture de la propriété industrielle, notamment auprès des laboratoires de recherche et des jeunes entreprises pour protéger et valoriser l'innovation ;
- promotion des entreprises de biotechnologies françaises à l'étranger.

Par ailleurs, **la loi sur l'innovation du 12 juillet 1999** a favorisé le transfert de technologies de la recherche publique vers l'économie ainsi que la création d'entreprises innovantes, en particulier dans le domaine des biotechnologies.

---

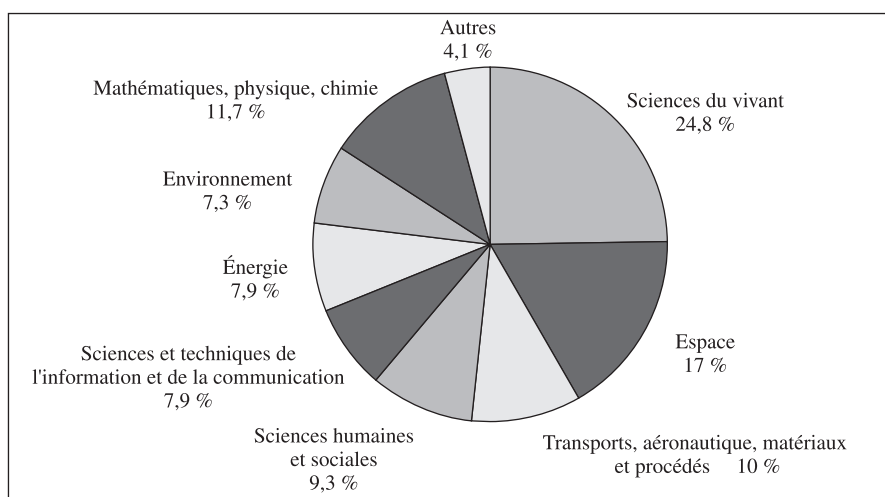
### **Renforcement des programmes et crédits de recherche publique destinés aux « sciences de la vie »**

Une priorité nouvelle a été donnée pour la première fois en France aux sciences du vivant dans les budgets de la recherche publique.

Cela s'est traduit par des recrutements et des financements accrus, au bénéfice notamment des études de génomique et de postgénomique, des neurosciences et des études portant sur la biologie du développement. Une série d'actions spécifiques a été décidée en génomique, avec le Centre national de séquençage, le Centre national de génotypage, le réseau Génoplante et le réseau GenHomme. Une coordination des sciences du vivant a été mise en place sur les actions des organismes de recherche. Un programme national de coordination et d'accreditation des Centres de ressources biologique a débuté en 2001.

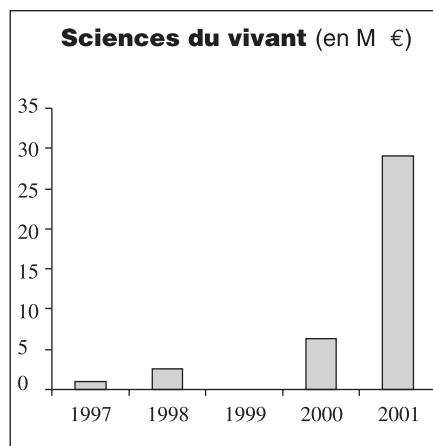
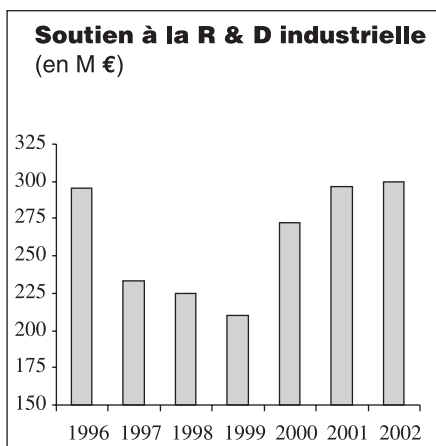
Dans le **budget civil de recherche et développement (BCRD)** près des deux tiers de l'augmentation du budget ont été consacrés aux sciences du vivant en 2000. Un quart du budget, soit 2,1 Mds €, leur est consacré en 2000. Premier poste du BCRD (devant l'espace, 17 %), ce budget a augmenté de 5,3 % en 2000.

La recherche médicale a connu en 2001 une augmentation de ses moyens de près de 9 % avec un budget de 730 M €. Les sciences de la vie hors recherche médicale (11,5 % du BCRD, soit 1 Md €) enregistrent également une augmentation soutenue de 8 %.



## Crédits de soutien à la R & D industrielle

Au secrétariat d'État à l'Industrie, les crédits de soutien à la R & D industrielle et à l'innovation ont également été en partie réorientés ces deux dernières années au profit des sciences de la vie, et en particulier des biotechnologies.



Le premier **appel à proposition « Après séquençage génomique »** (23 M €) a été lancé dès 1999 par le ministère de la Recherche, le secrétariat d'État à l'Industrie, et la participation de l'ANVAR. Il a permis de soutenir des projets industriels, montés en partenariat avec la recherche publique et des jeunes entreprises de biotechnologies. Le succès de cet appel a conduit les ministères à renouveler en 2000, 2001 et 2002 ces soutiens en multipliant par 3 les budgets apportés dans le cadre des réseaux (RRIT).

Sur les seize **réseaux de recherche et d'innovation technologique**, quatre sont consacrés aux technologies médicales, de santé, et aux technologies agro-alimentaires.

---

## Les réseaux GenHomme, Génoplante et Agenae

En 1999, le Premier ministre a annoncé, à l'occasion de l'inauguration du Gépôle d'Évry, la création du réseau de recherche et d'innovation technologique sur la génomique humaine. Le **réseau « GenHomme »** mobilise 300 M € à part égale entre les secteurs privés et publics. Le réseau est dédié aux recherches de génomique et de protéomique, en aval du séquençage. Cinq thèmes prioritaires ont été retenus en 2001 : bio-informatique, nanobioingénierie, technologies pour le postgénomique, tumeur, thérapies géniques et cellulaires.

Le **réseau Génoplante et le réseau Agenae**, dédiés respectivement à la génomique végétale et animale, mobilisent 250 MT publics et privés et construisent des outils de précision pour l'amélioration raisonnée des espèces d'intérêt agronomiques.

---

## **Incubateurs et fonds d'amorçage (BioAm)**

Un fonds commun de placement à risque « BioAm », destiné à investir dans de jeunes entreprises de biotechnologie dès leur création, a été créé en juillet 2000 et a levé plus de 40 M € de capitaux. Parallèlement, l'appel à proposition « incubateurs d'entreprise et fonds d'amorçage » s'est traduit par la création de cinq fonds nationaux, de cinq fonds régionaux et de trente et un incubateurs.

---

## **Étude « Technologies clés »**

L'étude « Technologies clés 2005 » publiée en septembre 2000 confirme l'importance et les perspectives de développement des technologies du vivant. Elle apporte un éclairage sur seize domaines des biotechnologies et technologies de santé considérées comme stratégiques à l'horizon 2005. Elle est déclinée depuis l'an dernier au plan régional, dans cinq régions pilotes, sous l'égide des acteurs concernés et de la DATAR.

---

## **ANVAR**

L'ANVAR a également fortement accru ses interventions dans le domaine des biotechnologies. Les interventions dans le secteur des sciences de la vie (biomédical, pharmacie, agroalimentaire, agriculture) représentent désormais 60 M € soit plus du quart du budget d'intervention de l'Agence.

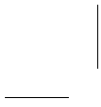
---

## **Fonds de soutien et de co-investissement**

Dans le cadre du plan de consolidation de la croissance présenté par le Ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie le 16 octobre 2001, un programme de soutien exceptionnel aux PME et aux entreprises innovantes – en particulier du secteur des biotechnologies – a été doté de 150 M €. Ce programme s'est traduit notamment par :  
– *la création d'un fonds de co-investissement* pour les jeunes entreprises innovantes (de moins de sept ans), doté de 90 M € et qui investit dans ces

entreprises aux côtés de leurs actionnaires initiaux. Il permet notamment aux fonds d'amorçage de trouver un relais de financement ;

- **la création d'un fonds de soutien** aux entreprises de biotechnologies qui garantit aux investisseurs 50 à 70 % de leurs apports en capital à des entreprises de biotechnologie. Géré par la SOFARIS au sein d'une filiale dédiée, ce dispositif permettra de garantir de l'ordre de 400 M € de fonds propres ou de concours à long terme.



---

## Analyse de quelques facteurs clés du succès de Génopole

---

### La situation

C'était la suivante :

- la science génétique et génomique française, bien qu'excellente, était éparpillée et manquait de visibilité ;
- la création d'entreprise en biotech était orpheline pour des raisons développées dans le rapport Guillaume sur l'innovation ;
- l'idée d'articuler science et création d'entreprise était largement utopique en France.

Dans plusieurs pays (États-Unis, mais aussi Grande-Bretagne, Israël, plus récemment Allemagne, etc.), ces paramètres étaient beaucoup mieux traités, et l'idée de « **clusters** » d'entreprises centrés sur des campus prestigieux avait déjà pris forme : par exemple, Cambridge, Munich, Berlin, Route 128 autour du MIT et de Boston, etc.

---

### Les choix politiques pour la réussite

#### Un campus scientifique ambitieux

Un campus scientifique ambitieux a été décidé et mis en place rapidement, à la suite d'une action vigoureuse de l'État, relayée financièrement fortement par les collectivités territoriales. Des scientifiques **éminents** sont à la tête des laboratoires (facteur essentiel). Des structures originales ont été créées :

- des *centres nationaux de ressources* (Centre national de génotypage, Centre national de séquençage) à forte visibilité nationale et internationale participant aux grands programmes internationaux (l'équivalent de grands équipements en physique) ;
- des *plates-formes technologiques* à vocation régionale ont été organisées pour aider les laboratoires de proximité (transcriptomique) ;

– des *laboratoires classiques de recherche*, labellisé par les grands organismes, c'est-à-dire reconnus pour leur qualité, ont été installés rapidement sur le campus.

Le campus présente donc une forte personnalité scientifique, d'une grande originalité de conception, et une dimension internationale réelle.

## L'université d'Évry

L'université d'Évry reste le point faible du dispositif, car il s'agit d'une **université nouvelle**, qui n'avait pas comme mission de développer la biologie, au moins au départ. Il faut donc rattraper le retard, ce qui se fait rapidement, et devrait permettre au Génopole de disposer, dans moins de cinq ans, d'un ensemble universitaire de bonne qualité indispensable dans ces constructions.

## Le Biotechnoparc

Le Biotechnoparc répond à trois orientations politiques :

- 1 – essayer d'attirer sur le site des *très grandes entreprises*. Cette ambition n'a, pour l'instant, pas encore abouti, mais de réelles chances de décisions positives se présentent désormais. Il s'agit pour l'essentiel de très grands laboratoires de l'industrie pharmaceutique internationale ;
- 2 – attirer des jeunes entreprises de haute technologie pour leur faire profiter à la fois du parc scientifique, en veillant avec soin aux types de relations entre les partenaires, en les *aidant à s'installer* sur le site et en facilitant les conditions de paiement qui sont calculées pour faciliter la vie des entreprises ;
- 3 – *créer de nouvelles entreprises*. Ceci a fait l'objet de décisions immédiates, prenant en compte les insuffisances du système français.

---

*L'incubateur Génopole a mis en place des moyens :*

- **humains** : une équipe de professionnels en interne, équipe de cinq personnes de compétences diverses ; en externe, un comité d'experts composés de sept scientifiques académiques et de sept industriels. Ce point est sans doute crucial pour la réussite. La plupart du temps, les incubateurs manquent cruellement de moyens pour recruter des professionnels qualifiés, ce qui laisse les chercheurs très isolés dans leur démarche et leur volonté de construire une entreprise ;
- **logistiques** : une pépinière d'entreprises équipée de matériels adaptés aux besoins très spécifiques des biotechnologies ; des bureaux de passages ; des hôtels d'entreprises. Le tout conçu de manière à ce que ces locaux soient au plus près des laboratoires de recherche ;



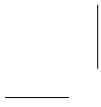
– **financiers** : moyens propres de l'incubateur (affilié à un incubateur IDFI) ; mise en place d'un fonds de pré-amorçage (capitaux privés) capable d'intervenir très rapidement pour aider le créateur en fonds propres.

---

## **Les résultats obtenus en trois ans**

Ce sont les suivants :

- 20 laboratoires académiques installés réunissant environ 750 chercheurs et techniciens en fin 2001 ;
- 32 projets de création d'entreprises agréées ayant abouti à un investissement dans seize sociétés, dont cinq ont réalisé un 1<sup>er</sup> tour de table incluant des capital-risqueurs ;
- un total de quarante entreprises installées, décidées ou en cours de création.



---

## **Étapes du développement des jeunes pousses de biotechnologies**

## De la naissance d'un projet d'entreprise de biotechnologie à l'entrée en Bourse

Période	Durée	Actions	Intervenants publics	Intervenants privés	Montant
Sortie du laboratoire (bureau)	0,5-4 mois	Maturation, Recherche/Développement Dépôt de brevet Premiers résultats « industriels » Présentation à l'entrée d'un incubateur	Organismes de recherche (et leurs structures de valorisation) DRIRE, incubateurs	Business Angels	Financement par les instituts de recherche
Incubation/Pré-amorçage (1) (bureau)	6-12 mois	Validation scientifique, premières études de positionnement stratégique Expertise scientifique approfondie Etude d'antériorité (propriété intellectuelle) Première réflexion sur un modèle d'affaires Création de la société Validation du projet Premiers contacts internationaux	Incubateurs généralistes (IDF...) ou spécialistes (Géopôle...) Préconseil technologique ARITT (CRITT) étude de faisabilité Fonds régional d'aide au conseil DRIRE ANVAR	Fonds de pré-amorçage (Géopôle 1er jour) Business Angels	10 K € – 200 K €
Incubation/Amorçage (1) (bureau ou pépinière)	12-24 mois	Étude approfondie de positionnement stratégique Étude de marché Étude approfondie de propriété intellectuelle Prototype ou bêta test Études de validation (« proof of concept ») Mise en place d'un modèle d'affaires « Diligences » sur la validation du projet ou de la société et des hommes Recherche active de partenaires internationaux	Incubateurs généralistes (IDF...) ou spécialistes (Géopôle...) Préconseil technologique Fonds régionaux d'aide au conseil IdF DRIRE ANVAR	Fonds d'amorçage régionaux (cap décisif...) Business Angels	1 M € – 3 M € (au total) sous forme de prêt (pour les aides régionales et nationales) et/ou d'entrée au capital (pour les fonds)
1 <sup>o</sup> tour (pépinière)	18-36 mois	Mise en place de l'équipe (recrutement du PDG professionnel, du « business developer », des scientifiques clés...) Signatures des premiers partenariats et collaborations scientifiques Installation opérationnelle de la société (bâtiment, bureaux, laboratoires) Premiers investissements (matériels, informatique, bureautique...) Recherche active de partenaires internationaux Premiers contrats industriels avec partenaires industriels et biotech	CDC PME, BDPMÉ Fonds de co-investissement des jeunes entreprises (récent) ANVAR Crédit d'impôt recherche conseil régional	Fonds d'amorçage National (BioAm...) Fonds de capital risque et FCP/FCPR de grandes banques (SGAM, CLAM, CFER...) ou intervenants indépendants spécialisés (Auriga, Sofimova...) ou liés à un intervenant national (CDC Innovation)	3 M € – 8 M € (au total) Entrée au capital essentiellement pour les intervenants financiers

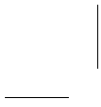
Période	Durée	Actions	Intervenants publics	Intervenants privés	Montant
2 <sup>e</sup> tour (2) et / ou 3 <sup>e</sup> tour (hôtel d'entreprises)	18-36 mois (3)	Contrats avec la pharma... les industriels et les autres sociétés de biotech Contrats de partenariat avec organismes de recherche Mise en place de l'outil industriel Installation complète de l'outil opérationnel (bâtiments, bureaux, laboratoire) Internationalisation Complément de l'équipe (direction générale, scientifiques, équipe commerciale et « business development »...)	CDC PME, BDPME Fonds de co-investissement des jeunes entreprises (récent) conseil régional ANVAR Crédit d'impôt recherche	Fonds de capital risque et FCPI/FCPR de grandes banques ou institutions (SGAMI, CLAM, CFER, AXA...) ou intervenants indépendants spécialisés (Auriga, Sofinnova, Atlas, APAX...) ou liés à un intervenant national (CDC Innovation)	10 M €-50 M € entrée au capital pour les intervenants financiers
Entrée en bourse (« IPO ») (4) (locaux en propres)	18-36 mois	Contrats industriels avec la pharma. et les industriels et les autres sociétés de biotech Contrats de partenariat avec organismes de recherche Outil complet de recherche en place Outil industriel en place Installation complète de l'outil opérationnel (bâtiments, bureaux, laboratoire) Complément de l'équipe en fonction de la croissance du projet Équipe commerciale Résultats scientifiques et/ou cliniques significatifs (premiers produits, technologies avérées...)	ANVAR Crédit d'impôt recherche	Bourses (Nouveau Marché, Euronext, EASDAQ, LSE, NASDAQ...)	30 M € – 200 M € entrée au capital pour les intervenants financiers et sortie pour les capitaux risqués des premiers tours (après une période de latence)

La période clé du financement et de la vie d'une entreprise se situe lors du pré-amorçage et de l'amorçage, c'est-à-dire avant l'intervention des vrais capitaux risqués, capables de suivre aux divers tours de financement. En outre, l'amorçage, bénéficie aux USA d'un tissu important de « business angels » qui font défaut dans l'hexagone. Il ne fait appel qu'à de très rares intervenants privés en France.

La 2<sup>e</sup> période clé est le 2<sup>e</sup> tour de financement, lorsque la preuve du concept a été faite mais qu'elle est insuffisante. Ce n'est plus le temps des promesses mais des observations. Si les preuves sont insuffisantes, les investisseurs, qui se « syndiquent » alors (se regroupent), peuvent être en nombre insuffisant par rapport aux besoins financiers. Ce peut alors la mort de l'entreprise. C'est souvent le cas quand les premiers investissements ont été faits par des investisseurs de taille moyenne et incapables de « suivre » lors des tours de financement successifs et de drainer avec eux des « poches profondes ».

Les durées sont données à titre indicatif car elles sont bien évidemment fonction de la croissance des sociétés (les chiffres donnés sont indiqués en cas de « bonne fortune »).

L'entrée en bourse n'est plus forcément la sortie idéale pour les biotech et/ou les investisseurs des premiers tours. Aujourd'hui, en France, la sortie préférentielle est davantage la cession industrielle (à un gros de la pharma. ou agro-alimentaire) ou lors d'une fusion avec une autre entreprise de biotechnologie.



---

## **Mesures d'aides à l'innovation et à la création d'entreprises de biotechnologies en Allemagne <sup>1</sup>**

*Après s'être laissée distancer dans les années 80, l'Allemagne a depuis largement reconnu l'importance stratégique des biotechnologies. Le gouvernement fédéral et les Länder allemands se sont résolument engagés dans cette course dès le début des années 90 en se dotant d'un cadre législatif, de programmes d'aides et d'instruments de financement dignes de leurs ambitions : faire de l'Allemagne le n° 1 des biotechnologies européennes à l'horizon 2000.*

---

### **Mesures fédérales**

#### **Programmes d'aides au secteur des biotechnologies (R & D, transfert de technologie, développement de réseaux et pôles régionaux de compétences)**

Depuis le début des années 90, l'Allemagne consacre des sommes croissantes au développement du secteur des biotechnologies. Moins de 150 millions d'€ au début des années 90, 213 millions d'€ en 1996, c'est aujourd'hui près de 265 millions d'€ d'aides directes (chiffre 2000) qui sont alloués au secteur des biotechnologies par le gouvernement fédéral : 215 millions d'€ proviennent du ministère fédéral de la Recherche et de l'Enseignement – BMBF – et une cinquantaine de millions d'€ du Ministère fédéral de l'Agriculture pour des programmes de recherche sur les OGM, les animaux transgéniques ou les matières premières renouvelables). Plus de 750 millions d'€ sont en tout consacrés chaque année à l'ensemble du secteur des sciences de la vie, montant qui comprend

1. Source : Florent Gerbaud, *Sciences de la vie, Mission économique de Munich*, DREE, ambassade de France, mai 2001.

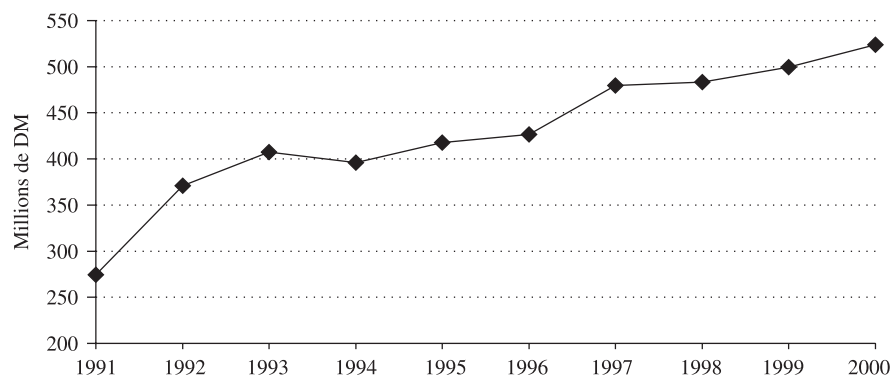
toutefois les financements attribués aux infrastructures publiques de recherche (la société Max-Planck, la Société allemande de la recherche (DFG) ou encore la société Fraunhofer...).

Ces aides se répartissent sur un ensemble de mesures et programmes mis en place à trois niveaux :

- la recherche fondamentale (génomique humaine, végétale et de micro-organismes, neurosciences) ainsi que le développement de plates-formes de technologies stratégiques (protéomique, bio-informatique, nanobiotechnologie, ingénierie des tissus...) ;
- le transfert de technologie vers l'industrie et la valorisation commerciale du savoir des excellentes infrastructures de recherche publiques par la création d'entreprises ;
- la création de centres de compétences et de réseaux régionaux (*cf.* programmes Biorégio ou Bioprofile) ou nationaux (*cf.* l'actuel programme de réseau national de recherche en génomique) favorables à un développement durable du secteur.

La majeure partie de ces fonds sont attribués par le BMBF dans le cadre d'une dizaine de concours thématiques (génomique, neurosciences, protéomique, bio-informatique, bioproduction...) en tant que subventions de projets de R & D. Ces programmes s'adressent aussi bien aux instituts de recherche publics et aux universités qu'aux entreprises. Les projets générant un partenariat recherche/industrie sont par ailleurs privilégiés.

#### **Augmentation continue des dépenses fédérales pour la science et la R & D dans les biotechnologies**



BMBF, Faktenbericht 2000 (Secteur K)

Certaines autres mesures dites structurelles s'adressent plus particulièrement à la création de *start-ups*, au développement de réseaux régionaux de compétences et aux jeunes chercheurs :

- **le concours « BioRegio »**. Premier concours lancé par le BMBF en 1995, il est à l'origine de l'explosion des biotechnologies en Allemagne. Il a encouragé la coordination en synergie régionale des sources de financement, de R & D et la création d'entreprises afin d'accélérer le développement industriel des biotechnologies. Les moyens disponibles ont été



concentrés sur quatre biorégions lauréates dans le but de générer quelques pôles atteignant une masse critique suffisante pour s'assurer une visibilité internationale. Ce sont toutefois dix-sept régions qui ont formulé leur stratégie et leurs objectifs de recherche tout en faisant état de leur potentiel et qui sont devenues autant de pôles régionaux coordonnés en matière de biotechnologies. Les trois lauréats (la « biorégion Rhénanie », la « biorégion triangle Rhin-Neckar » [Heidelberg/Mannheim] et la « biorégion Munich ») ont reçu 25 millions d'€ chacune, destinés à subventionner les projets de R & D de petites entreprises de biotechnologie ; la « biorégion Jena » a été doté d'un prix spécial de 15 millions d'€. Ces moyens sont épuisés depuis près d'un an ;

– **le concours par région « BioProfile »**. Présenté fin 1999, il vise à profiler quelques biorégions sur certains champs d'applications ou secteurs biotechnologiques particulièrement prometteurs. Il recherche ainsi le développement de pôles de compétences régionaux très spécialisés mais de dimension internationale. Trois régions lauréates ont été désignées, le 22 mai 2001, parmi vingt candidates : Potsdam/Berlin (maladies dépendantes de l'alimentation), Braunschweig/Göttingen/Hanovre (génomique fonctionnelle et amélioration des diagnostics et thérapies), Stuttgart/Neckar-Alb (biologie régénérative). Elles se verront attribuer selon le principe de Bioregio un total de 50 millions d'€ sur cinq ans ;

– **le concours « BioChance »**. Lancé en juin 1999, il contribue à soutenir la création des jeunes entreprises de recherche et de développement en biotechnologies (entreprises de moins de cinq ans), particulièrement celles qui présentent des projets de recherche appliquée. Pour ce concours, le BMBF a prévu 50 millions d'€ sur cinq ans ; les entreprises lauréates sont sélectionnées lors de cinq tours successifs,

– **le concours « Biofuture »**. Créé en 1998, il doit contribuer à favoriser les travaux de jeunes chercheurs, afin de soutenir la relève dans le domaine des sciences de la vie et de permettre le retour de nombreux chercheurs allemands expatriés. 40 millions d'€ ont été alloués aux 32 vainqueurs (parmi 800 candidatures), qui mèneront leurs recherches dans les instituts partenaires allemands. Les thèmes des projets élus sont très variés : systèmes biologiques, neurosciences, bio-informatique...

Le nouveau programme cadre allemand de recherche en biotechnologie présenté en janvier 2001 annonce un renforcement des moyens du BMBF pour les cinq années à venir. Il dispose d'un budget de plus de 750 millions d'€, auxquels s'ajoutent 175 millions d'€ provenant de la vente des licences UMTS. Ces derniers serviront à la mise en réseau des compétences nationales en génomique. Mais c'est un total de 435 millions d'€ qui seront consacrés, dans les trois prochaines années, à la compréhension de la fonction des gènes et à leur utilisation médicale. L'Allemagne se positionne dorénavant en première position en Europe, juste derrière les USA, pour ce qui est des aides publiques à la recherche en génomique.

Outre la mise en place d'un réseau national de génomique (intégrant aussi quelques sociétés privées), ce programme continuera à se focaliser sur des mesures d'aides aux jeunes entreprises de R & D, le développement des passerelles entre la recherche et l'industrie, le soutien aux jeunes chercheurs et le développement de technologies stratégiques.

Le nouveau programme d'actions commun au BMBF et au BMWi (ministère fédéral de l'Économie) « Wissen schafft Märkte » (« Le savoir crée des marchés ») devrait encore renforcer les synergies recherche/industrie et le transfert de technologie. Il prévoit entre autres de nouvelles mesures permettant d'agir tout en amont du processus de création d'entreprises afin de favoriser une meilleure valorisation commerciale des inventions de la recherche publique et la création de *spin-off*.

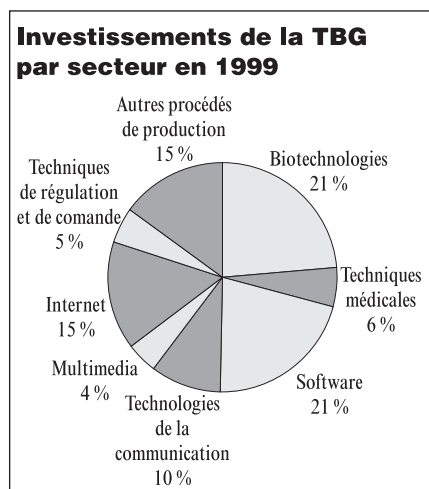
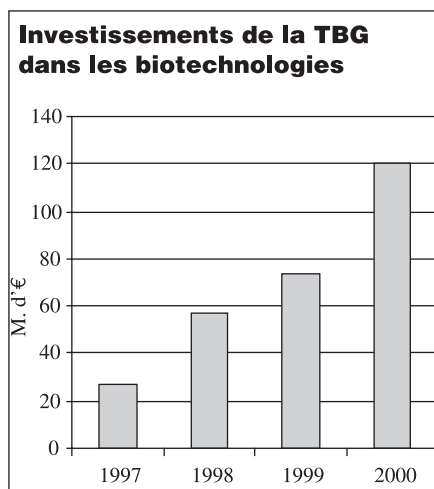
### **Mesures d'aides à la création d'entreprises innovantes de technologie**

Au-delà des subventions classiques, l'État fédéral s'est aussi directement engagé dans le financement de nouvelles entreprises technologiques innovantes. Il s'est doté pour cela en 1989 d'un instrument spécifique : la Technologiebeteiligungsgesellschaft (TBG), filiale de l'institut public de crédit Deutsche Ausgleichsbank. La TBG est de loin la société de prise de participations spécialisée dans le **cofinancement de start-ups** la plus importante de l'ensemble du marché allemand. À travers le programme BTU/Beteiligungskapital für kleine Technologieunternehmen, elle permet aux créateurs d'entreprises d'accéder plus facilement au capital-risque privé. Elle a ainsi contribué à transformer le désert allemand en capital-risque en une « Mecque de la création d'entreprises *high-tech* ».

Les montants investis par la TBG, tous secteurs confondus, connaissent une croissance exponentielle depuis sa création : ils étaient de 13 millions d'€ en 1994, ils atteignent 505 millions d'€ en 2000. D'abord orientée vers les NTIC, la TBG s'engage toujours plus dans le financement d'entreprises du secteur des biotechnologies, qui constitue dorénavant un de ses principaux secteurs d'activité avec 23,5 % des investissements en 2000 et 18 % de son portefeuille actuel soit 133 entreprises. Elle a ainsi investi l'année dernière près de 120 millions d'€ dans des entreprises de biotechnologies (+40 % par rapport à 1999). En dix ans, elle a investi environ 300 millions d'€ dans la création d'entreprises biotech.

Afin de laisser jouer les mécanismes du marché, la TBG intervient presque toujours en tant que co-investisseurs en prenant des participations « silencieuses ». Par l'intermédiaire de ces différents programmes, (BTU Beteiligungskapital für kleine Technologieunternehmen avec le ministère fédéral de l'Économie, BtA-Technologie-Beteiligungsprogramm avec la DtA), la TBG intervient à tous les niveaux de développement d'une entreprise (phase de création, de R & D, de mise de produits sur le marché, transition vers l'IPO). Elle offre aussi un programme (Futour) destiné aux entreprises innovantes ayant leur siège dans les nouveaux Länder est-allemands.

Depuis la fin de l'année 1997, la TBG s'est aussi engagée à hauteur de 240 millions d'€ dans des participations à 32 fonds, dont quelques fonds très actifs dans le secteur des biotechnologies, tels Technostart, le fonds Medical Ventures de Techno Venture Management ainsi que le capital-risqueur IMH (Hanovre).



Source : TBG

Autre acteur public fédéral, Le Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW) joue un rôle important dans le financement et le développement du secteur des biotechnologies en accordant aux investisseurs, dans le cadre du programme BTU, des prêts de refinancement partiellement remboursables en cas de faillite ou d'insolvabilité de l'investisseur. Le KfW bénéficie dans ce cadre des garanties du gouvernement fédéral.

## Mesures régionales d'aides à l'innovation et la création d'entreprises de biotechnologies

La TBG a dans son action fait des émules dans les Länder. Le Land de Bavière a ainsi créé pour ses propres besoins régionaux une société équivalente : Bayern Kapital. Celle-ci a investi plus de 60 millions d'€ dans des entreprises de biotechnologies bavaroises, ces cinq dernières années (soit 65 % de ces investissements).

De fait, chaque Land possède aujourd'hui une société de capital-risque sensiblement équivalente, axée sur les sociétés innovantes. C'est, entre autres, le cas de la L-EA dans le Bade-Wurtemberg ou de l'IBB Beteiligungsgesellschaft mbH à Berlin ou des Mittelständische Beteiligungsgesellschaft GmbH dans certains autres Länder. Ces dernières agissent parfois en revanche en tant qu'investisseurs principaux.

Une autre variante de l'intervention des Länder consiste à la constitution de fonds de capital-risque en partenariat avec des sociétés de capital-risque privées ou de grandes entreprises. Ainsi le Land de Rhénanie du Nord-Westphalie a développé un fond de 100 millions d'€ avec le

capital-risqueur 3i/Technologie Holding VC GmbH, fonds géré par 3i. De même, le Land du Bade-Wurtemberg est avec plusieurs partenaires institutionnels et privés à l'initiative d'un fonds de 20 millions d'€ également gérés par 3i. Le Land de Hesse a, quant à lui, créé en 1999 une société mixte de capital-risque – Future Capital AG (Francfort) en *joint-venture* avec la société Hœchst (auj. Aventis). Cette dernière est engagée dans le financement régional d'entreprises des sciences de la vie et de la chimie.

L'action du capital risque public fédéral ou régional est complétée par quelques fonds d'amorçage régionaux spécialisés sur les biotechnologies et nés sur initiative publique dans le cadre du concours BioRegio. Créée en 1997 sur l'initiative conjointe de l'État de Bavière et de la ville de Munich, BioM AG a ainsi levé auprès de partenaires privés (banques, capital-risqueurs, industrie...) un second fond d'amorçage de 50 millions d'€, après avoir épuisé un premier fonds de 8 millions d'€. Elle détient actuellement des participations dans plus de vingt sociétés de biotechnologies locales et est l'un des principaux moteurs du succès de la région munichoise en matière de biotechnologies. Des sociétés semblables existent dans les régions de Heidelberg et de Jena.

Conséquences de ces importantes aides publiques, une *start-up* peut obtenir, lors de son financement d'amorçage ou de son premier tour de financement, un complément de 2 € publics pour 1 € privé. Si l'on ajoute l'obtention d'éventuelles subventions directes à la recherche, ce rapport peut même augmenter à 4 pour 1.

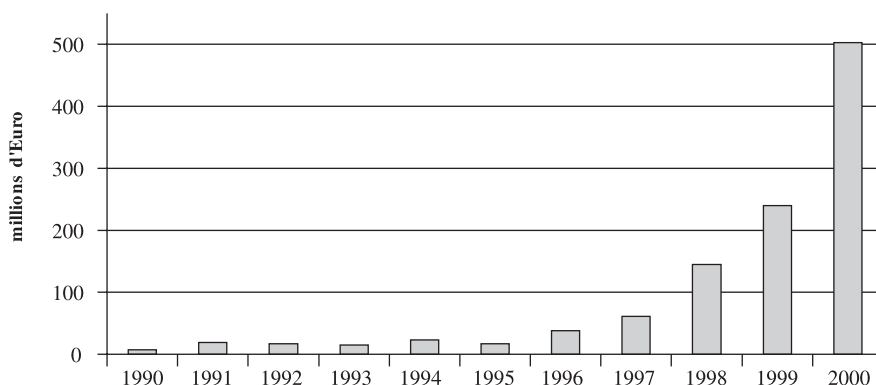
Ces différentes mesures d'aides au financement des entreprises innovantes sont couplées dans l'ensemble des Länder à une panoplie de programmes régionaux spécifiques d'aides au développement de projets de R & D, au conseil en innovation et au transfert de technologies. S'ajoute encore des concours de *business plan* régionaux toujours plus nombreux, développés en partenariat avec l'industrie et des sociétés de consultants tels les concours de *business plan* de Munich et Berlin. Certains sont focalisés sur les seules biotechnologies à l'instar du concours *genius biotech award* lancé par le Bade-Wurtemberg ou le concours *Science4Life* (sciences de la vie et chimie) lancé par la Hesse en coopération avec *Hœchst* (aujourd'hui *Aventis*)

L'innovation technologique et la création d'entreprises de biotechnologies sont aussi largement soutenues à l'échelle régionale par des mesures infrastructurelles lourdes conduisant au développement d'infrastructures de recherche, mais aussi à la construction d'incubateurs, de pépinières d'entreprises spécialisées et de bioparcs. Ces structures qui voient le jour un peu partout en Allemagne proposent aux *start-ups* des locaux adaptés à loyers subventionnés. Parmi les plus représentatives, figure la pépinière d'entreprises de biotechnologie de Martinsried dans la banlieue de Munich qui est à l'origine de la plus grande concentration d'entreprises du secteur d'Allemagne et même d'Europe. Inaugurée en 1995, elle totalise aujourd'hui 8 500 m<sup>2</sup> et accueille vingt et une entreprises. Son coût s'est élevé à 23 millions d'€, dont 70 % financés par le Land de Bavière. Une deuxième tranche de 4 500 m<sup>2</sup> est prévue pour 2002.

## Le marché du capital-risque pour les biotechnologies

L'action du capital-risque « public » intervenant en tant que coinvestisseur et réduisant donc les risques de l'investisseur principal a permis ces dix dernières années l'émergence de nombreuses sociétés et un afflux de capital-risque en Allemagne. La création du *Neuer Markt* de la Bourse de Francfort a particulièrement amélioré les perspectives de sortie, alors que, dans un même temps, l'environnement juridique devenait beaucoup plus favorable avec le vote en 1998 d'une « troisième loi sur le soutien aux marchés financiers ». Les amendements du droit réglementant la Bourse et le commerce des titres, ainsi que de la loi sur les sociétés de placement de capitaux ou de prises de participations ont permis de supprimer une série de désavantages qui défavorisaient nettement l'Allemagne par rapport aux États-Unis.

### Capital-risque investi dans les entreprises allemandes de biotechnologie (en millions d'€)



Source : TGoingPublic Sonderausgabe « Biotechnologie » 13.11.99, BVK, German Venture Capital Associations, 2001

Ainsi, de l'avis des intervenants du secteur, le capital risque – y compris le capital d'amorçage – est massivement au rendez-vous des biotechnologies allemandes. Actuellement, la création d'une entreprise ne semble plus pouvoir échouer par manque de capital.

Le marché allemand du capital-risque arrive aujourd'hui en deuxième position en Europe avec 13 % des investissements bruts en 1999, loin derrière le Royaume-Uni cependant avec 46 %. Néanmoins, l'Allemagne est la première pour ce qui est des financements d'amorçage et de *start-ups* (32 %) et d'expansion (50 %).

Aujourd'hui, près de la moitié des sociétés de capital-risque allemandes au nombre de 229 d'après le *Bundesverband deutscher Kapitalbeteiligungsgesellschaften e. V.* (BVK), Fédération allemande des sociétés de capital-risque, investiraient dans les biotechnologies. Résultat, les

investissements en capital-risque dans les entreprises allemandes de biotechnologie ont explosé ces dernières années pour atteindre 560 millions d'€ en 2000 (multiplication par quinze depuis 1996). Fin 2000, les sociétés de capital-risque implantées en Allemagne détiennent un portefeuille de 841 millions d'€ répartis sur 301 entreprises du secteur, soit 7,4 % seulement de leur portefeuille global mais 10,6 % des investissements réalisés en 2000.

Le développement du marché du capital-risque allemand se double du phénomène des *business angels* prenant toujours plus d'ampleur : un marché informel du capital-risque toujours plus structuré sous l'impulsion de la TBG

---

## IPO et biotechnologies

Avec dix nouvelles IPO sur le *Neuer Markt* de la Bourse de Francfort contre cinq seulement en 1999 et une seule en 1997, l'année 2000 a été une année record pour les biotechnologies allemandes. Le montant des capitaux levés a été multiplié par près de cinq en passant de 185 millions d'€ en 1999 à 888 millions en 2000. À cela s'ajoutent deux secondes émissions pour une valeur de 45 millions d'€.

Si l'on ajoute les sociétés de biotechnologie non allemandes entrées au *Neuer Markt*, ce sont treize IPO qui ont eu lieu en 2000 pour un volume total de 1 194 et six en 1999 pour 239 millions d'€.

Le rythme s'est nettement ralenti pour l'année 2001 puisque seules deux nouvelles IPO sont à noter à ce jour pour un volume de 69,3 millions d'€. On estime cependant à une quarantaine le nombre des sociétés allemandes de biotech envisageant une entrée en bourse dans les deux ans à venir.

La plupart des sociétés allemandes de biotechnologies cotées en Bourse ont ainsi choisi le *Neuer Markt* de Francfort. Seules deux sont aussi présentes au NASDAQ : *Qiagen* qui y a réalisé son IPO en 1996 avant de lancer une deuxième émission en 1997 à Frankfort et *Lion Bioscience* qui a réalisé cette année la plus forte émission européenne du secteur en levant sur les deux marchés 228 millions d'€. Deux autres sociétés plus petites sont cotées sur les places de Berlin et de Hambourg.

Le *Neuer Markt* totalise ainsi aujourd'hui 23 entreprises biotechnologies (21 au sein de l'index biotech) pour une capitalisation boursière de 107 milliards d'€ (index biotech) au 13/06/2001. Parmi ces 23<sup>1</sup> entreprises, cinq ne sont pas allemandes (suisse, autrichienne, danoise, américaine, et une française : *Eurofins*)

1. *Qiagen* et *Rhein Biotech* sont considérées comme des entreprises allemandes, mêmes si, pour des raisons fiscales, elles ont délocalisé leur siège aux Pays-Bas, il y a quelques années.

---

## Conclusion

Le fort engagement des pouvoirs publics dans le développement des biotechnologies a eu des résultats très satisfaisants. Notamment grâce à son modèle de financement d'entreprises associant (mais aussi conditionnant) les capitaux publics aux capitaux privés, l'Allemagne a en partie réussie son pari et est devenue le premier pays européen en terme d'entreprises. Elle totalise à la fin de l'année 2000, 332 sociétés spécialisées en biotechnologie contre 281 au Royaume-Uni et environ 180 en France. Le capital-risque y compris d'amorçage est dorénavant largement présent. Certains reprochent même un excès de capital-risque public permettant la création d'entreprises non viables à terme. Les phases d'incubation tout en amont du processus de création d'entreprises montrent aussi quelques lacunes et vont faire l'objet de moyens renforcés dans les prochains mois (développement de l'esprit d'entreprise, aides au développement de *business plans*...).

Le secteur allemand des biotechnologies a toutefois atteint un niveau de développement, où son succès sur le long terme ne semble plus dépendre du nombre des entreprises mais de leur qualité. Les entreprises allemandes sont nombreuses mais restent petites et instables. Après une première phase de création d'entreprises, le secteur allemand des biotechnologies doit, de l'avis des spécialistes, entrer dans une phase de consolidation et d'intégration permettant aux sociétés d'atteindre une masse critique suffisante pour s'imposer sur ce marché résolument mondial, combler le retard encore existant sur le Royaume-Uni et surtout empêcher l'élargissement du fossé toujours considérable avec les États-Unis.

Ceci nécessite le développement d'alliances mais aussi des fusions et acquisitions allemandes et internationales. Cela signifie surtout des besoins en capitaux beaucoup plus importants qu'il faudra trouver en grande partie sur les marchés publics. La politique allemande consistant à coupler les capitaux privés à de larges aides publiques a permis le catapultage de jeunes sociétés telles Medigene et GPC parmi les *leaders* européens ; le futur ne dépend plus toutefois de seules mesures nationales, mais de mesures européennes (harmonisation des réglementations, intégration des marchés européens...). C'est ainsi le cas des marchés publics européens pour les valeurs technologiques beaucoup trop éclatés, du marché européen pour les produits thérapeutiques qui nécessitent une uniformisation urgente, de la réglementation sur les brevets biotechnologiques, victime d'une directive européenne très inégalement appliquée, ou encore des différents systèmes nationaux d'imposition.

**Chiffres clés des biotechnologies européennes  
et américaines en 2000**

	Europe	Allemagne	Rapport All. /UE	Royaume- Uni	Rapport R-U/UE	États-Unis
Nbre SSB	1 570	332	21 %	281	18 %	1 273
Effectifs	61 104	10 673	17 %	18 400	30 %	162 000
CA (M. d'€)	8 679	786	9 %	2 066	24 %	23 750
CA/société (M. d'€)	6	2,37		7,35		19
Effectifs/société	40	35		65		127
Produits pharma. en développement (seulement soc. cotées en Bourse)	278	6	2 %	128	46 %	350
Sociétés cotées en Bourse	105	20	19 %	48	46 %	300

Source : Ernst & Young, 2000



## Glossaire

**ADN** : acide désoxyribonucléique. Constituant essentiel des chromosomes, support matériel de l'hérédité, portant le « code » qui détermine la synthèse de toutes les protéines. L'acide désoxyribonucléique est le support d'information de la cellule. Chaque organisme vivant possède de l'ADN, enroulé dans les chromosomes du noyau cellulaire.

**ARN** : acide ribonucléique. Cet acide est utilisé par la cellule à titre d'intermédiaire pour traduire le code d'ADN en protéine. L'ARN messager est la molécule copiée sur l'ADN qui transporte l'ordre de synthèse de la protéine au travers de la paroi du noyau où se trouvent tous les chromosomes dans le liquide cellulaire, lieu de synthèse des protéines.

**Bio-informatique** : discipline fondée sur les acquis de la biologie, des mathématiques et de l'informatique. Elle propose des méthodes et des logiciels qui permettent de gérer, d'organiser, de comparer, d'analyser, d'explorer l'information génétique et génomique stockée dans les bases de données afin de prédire et produire des connaissances nouvelles ainsi qu'élaborer de nouveaux concepts.

**Bio-informatique fonctionnelle** : ensemble des techniques bioinformatiques destinées à déterminer la fonction d'un gène à partir de sa séquence (voir *Génomique fonctionnelle*).

**Biotechnologie** : après avoir désigné l'ensemble des technologies qui assurent la transformation de substances naturelles par des êtres vivants, des cellules ou des enzymes, ce terme s'applique, de fait, à toute technologie prenant comme matière première le vivant (voir *Génie génétique*). Le terme biotechnologie a été utilisé pour la première fois en 1919 dans l'ouvrage de Karl Ekerly, un ingénieur agronome hongrois. Il a étudié la production de matériaux et de matières premières à l'aide d'organismes vivants.

**Business-angel (investisseur providentiel)** : investisseur privé, intervenant souvent au démarrage d'un projet de *start-up*. Le plus souvent, il s'agit d'anciens chefs d'entreprise ayant vendu leurs actions en réalisant au passage une confortable plus-value. Ils décident de consacrer une partie de ces moyens, mais aussi leur expérience, à aider de jeunes créateurs sur le plan financier, et dans la gestion et la stratégie de développement de la jeune entreprise. Ils interviennent généralement très tôt, au début de la vie du projet (investissement inférieur à 1 M € : généralement entre 0,1 et 1 M €).

**Business plan, plan d'affaire** : document établi par les créateurs et destiné à convaincre des investisseurs, principalement du capital-risque, du fort potentiel de développement de l'entreprise.

**Capital de pré-amorçage, seed-capital, amorçage** : première étape, souvent essentielle, de financement d'une *start-up*. Ces fonds financent les premières études de faisabilité, de positionnement, de propriété industrielle et, si nécessaire, la fabrication d'un prototype, qui conduiront ensuite, éventuellement, à la création et au lancement du véritable projet. À ce stade, la participation du secteur public est encore nécessaire et légitime. Il s'agit de créer de la valeur autour d'un projet encore très immature.

**Capital de proximité, love money, prêts d'honneur** : appel aux proches pour apporter les premiers fonds.

**Capital-risque** : capital apporté par des fonds spécifiques destinés à poursuivre le travail de recherche et de développement au sein de la *start-up*. Ce secteur était insuffisamment développé en France jusqu'en 1998. Il est en plein développement et renouvellement, à la fois des financeurs et des équipes. À côté d'acteurs privés ou publics anciens (Sofinnova, Atlas Venture, la Caisse des dépôts, les sociétés régionales de capital investissement, les FCPI, les FCPR, etc.), on trouve de nouveaux acteurs comme les grandes entreprises.

**Capital développement** : destiné à conquérir un marché et développer notamment les efforts commerciaux, de préférence à l'échelon international.

**Cellules souches** : on peut décrire des cellules souches comme étant des cellules « originaires », c'est-à-dire des cellules qui contiennent toute l'information génétique et qui n'ont pas encore subi une différenciation pour devenir, par exemple, des cellules musculaires, des cellules hépatiques ou des cellules nerveuses. On connaît différentes sortes de cellules : les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes. Tous les types de cellules peuvent se développer à partir de cellules souches embryonnaires précoces. D'une certaine façon, des cellules souches adultes ont déjà fait l'objet d'une différenciation, et leur tâche la plus importante consiste à restituer le tissu spécifique dont elles font partie.

**Chromosome** : molécule d'ADN associée à des protéines qui est présente dans le noyau des cellules et constitue le patrimoine génétique. Les êtres vivants évolués (plantes, animaux) ont plusieurs paires de chromosomes dans le noyau cellulaire. Seules les bactéries n'en ont qu'un.

**Clonage** : le clonage consiste en l'insertion d'un fragment d'ADN dans un vecteur, ce vecteur étant propagé dans une cellule hôte. La culture de cette cellule et la purification ultérieure du vecteur permettent de produire des quantités quasiment illimitées du fragment d'ADN cloné que l'on désire étudier. La construction d'une banque de clones est une étape préalable nécessaire à la cartographie physique.

**Clonage d'un gène** : isolement et multiplication (souvent dans les bactéries) d'un gène choisi.

**Clonage d'un organisme** : technique permettant d'obtenir plusieurs organismes rigoureusement identiques. Il peut être réalisé à partir de cellules prises chez un individu adulte ou des cellules prélevées sur un embryon.

**Clone** : ensemble d'entités (molécules, virus, cellules, organismes) dont l'information génétique est rigoureusement la même car ils dérivent d'une même unité ancestrale. Les clones ne sont pas une nouveauté : on les retrouve dans la nature. Il existe, par exemple, de nombreuses espèces de plantes qui se reproduisent de manière asexuée. Des jumeaux univitellins sont également des clones. Ils apparaissent lorsqu'un ovule normalement fécondé a subi une première division, si bien que les deux nouvelles cellules se séparent et se développent respectivement jusqu'à devenir un individu adulte.

**Criblage à haut débit** : processus informatisé et robotisé de découverte d'un médicament, qui consiste à faire réagir en parallèle un grand nombre de composés avec une molécule donnée, en enregistrant les activités biologiques et chimiques qui en résultent, de manière à sélectionner les seules molécules prometteuses (voir *Protéomique* et *Pharmacogénomique*).

**Dissémination volontaire** : utilisation délibérée d'un OGM dans l'environnement. L'utilisation des OGM en milieu confiné est réglementée par la directive 90/219 alors que leur dissémination volontaire est réglementée par la directive 90/220.

**Fonction d'un gène** : la fonction d'un gène correspond au phénotype (caractéristiques moléculaires, biologiques et physiologiques) auquel il conduit (voir *Génomique fonctionnelle*).

**Gène** : le gène est un segment d'ADN ou d'ARN (certains virus) situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome et porteur d'une information génétique, qui se « traduit » en protéine.

**Gène d'intérêt** : gène responsable d'un caractère jugé intéressant (agronomique ou qualitatif dans le cas des plantes).

**Génétique** : science de l'hérédité. La génétique étudie les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et leurs variations (mutations). C'est l'étude de cette transmission héréditaire qui a permis l'établissement des lois de Mendel.

**Génie génétique** : ensemble de techniques permettant de modifier le patrimoine héréditaire d'une cellule par la manipulation de gènes *in vitro* (*i. e.* ensemble des techniques permettant l'isolement et la définition d'un gène et de son introduction dans une cellule qui ne le possède pas dans son patrimoine génétique). Le génie génétique permet ainsi de modifier, supprimer ou introduire certains caractères dans une cellule.

**Génome** : ensemble du matériel génétique (patrimoine héréditaire) d'un individu ou d'une espèce. Il est constitué de molécules d'acides nucléiques (ADN ou ARN). Les gènes, c'est-à-dire les parties d'ADN porteuses d'une information génétique, ne constituent qu'une partie du génome. Chez les virus, le génome viral est contenu dans une molécule d'ADN simple ou double brin ou une molécule d'ARN.

**Génomique** : science qui étudie la structure et le fonctionnement des gènes. La génomique est l'étude et l'analyse exhaustive et multidisciplinaire des génomes. Elle vise à dresser l'inventaire de l'ensemble des gènes d'un organisme à les localiser sur les chromosomes et à caractériser leur séquence ainsi qu'à étudier leur fonction. La génomique se compose de deux volets complémentaires. Le premier volet correspond à l'analyse structurale (structure physique et organisation) du génome et du protéome : elle s'appuie sur l'analyse des séquences (issue du séquençage) et sur les données de la génomique structurale. Le second volet correspond à la *génomique fonctionnelle* (ou postgénomique), qui étudie la fonction des gènes, leur mode de régulation et leurs interactions.

**Génomique fonctionnelle** (postgénomique) : étude et analyse directe du transcriptome et du protéome. Elle vise à déterminer la fonction des gènes à partir de leurs produits d'expression (ARN et protéines), ainsi qu'à étudier leur mode de régulation et leurs interactions.

**Human Genome Project** : projet destiné à déchiffrer le génome complet de l'homme qui comprend plus de 3 milliards d'éléments de structure. Les scientifiques concernés travaillant dans des laboratoires dispersés dans le monde entier pensaient au début avoir besoin d'une quinzaine d'années pour ce faire. Mais, en 1998, la technique utilisée s'est accélérée. Au cours de l'été 2000, la carte génétique complète de l'homme était connue et, en février 2001, elle fut publiée dans les revues *Nature* et *Science*. Des informations plus détaillées sont disponibles sur le site web « <http://www.ornl.gov> ».

**Hybride (variétés hybrides)** : plante ou variétés qui proviennent du croisement de lignées génétiques différentes. Les variétés hybrides sont hétérozygotes ; leur descendance est hétérogène. Les agriculteurs ne peuvent donc pas reproduire des variétés hybrides en conservant les caractéristiques de la variété.

**Incubateur** : structure ayant vocation à favoriser l'émergence de projets de création d'entreprises de technologie innovante. Un incubateur situe son activité au plus près des laboratoires de recherche et aide le porteur de projet sur tout le parcours de la création, en général « du premier jour au premier tour ». Un incubateur travaille en étroite partenariat avec les établissements publics de recherche, les établissements d'enseignement supérieur, mais aussi les industriels et les établissements hospitaliers. Leur rôle est multiple : détection et évaluation des projets, soutien financier du créateur, hébergement, soutien logistique, formation des créateurs, etc.

**In vitro** : « à l'extérieur de l'organisme lui-même ». La fertilisation *in vitro* signifie par exemple que l'on incube des ovules avec des spermatozoïdes dans une éprouvette en verre. Après 48 heures, environ 2/3 des ovules sont fécondés. Commencent ensuite les divisions jusqu'à ce que les ovules fécondés atteignent le stade de huit cellules. Deux ou trois de ces embryons sont alors implantés avec précaution dans la mère porteuse.

**Micro-organismes** : des micro-organismes tels que des bactéries ou des levures sont constitués par une seule cellule qui peut croître et se multiplier de manière autonome. En revanche, les champignons sont pluricellulaires.

**Mutation** : modification de l'ADN qui peut survenir naturellement ou de manière provoquée par des agents chimiques ou par génie génétique.

**OGM** : organisme génétiquement modifié par le génie génétique et dont la modification sera transmise aux descendants. On parle également d'organisme transgénique.

**Orientation produit** : l'entreprise se propose de commercialiser à terme un produit qui peut être un médicament, un vaccin, une protéine thérapeutique, un nouvel appareil, un test diagnostic, une substance d'intérêt industriel, etc. Le destin naturel de ces entreprises est soit de disparaître en cas d'échec, soit d'être acheté en cas de succès par une grande entreprise, ou bien encore de devenir elle-même une très grande entreprise pharmaceutique ou agro-alimentaire (ou autre).

**Orientation procédé** : l'entreprise dispose d'une technicité qui se caractérise par le montage d'une plate-forme technologique, par exemple en génomique et en postgénomique, et qui lui permet de réaliser plus efficacement une opération soit coûteuse, soit techniquement difficile (génotypage, optimisation de vecteurs, diagnostics, amélioration des plantes, recherche de gènes de prédisposition pathologique, optimisation de micro-organismes, traitement de pollutions, etc. Ces entreprises doivent, plus que d'autres, remettre en cause régulièrement leur stratégie et leur projet de développement, les techniques utilisées étant rapidement obsolètes. Elles ont donc, pour améliorer ces technologies, besoin de fonds importants mais n'ont pas nécessairement vocation à accéder au marché.

**Patrimoine génétique, matériel génétique** : l'ensemble des caractères héréditaires d'un individu ou d'un groupe d'individus.

**Pépinière** : bâtiment d'accueil de jeunes entreprises où sont mutualisés un certain nombre de services. Les pépinières pour entreprises de biotechnologie doivent être conçues comme de véritables instituts de recherche avec des zones communes partagées par les entreprises (laverie, animalerie, salles machines).

**Pharmacogénomique** : la pharmacogénomique utilise les outils de la génomique pour rechercher de nouvelles molécules thérapeutiques. Elle consiste à identifier les gènes impliqués dans l'efficacité (ou l'inefficacité) d'un produit, ou ses effets secondaires ou/et indésirables. Elle conduit à une meilleure compréhension des mécanismes d'action des médicaments en étudiant les interactions moléculaires établies entre ces médicaments et le produit des gènes concernés (cibles potentiels de ces médicaments).

**Phénotype** : manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique, d'une variation qualitative ou quantitative du produit final d'un gène (protéine). Le phénotype correspond à la réalisation du génotype mais aussi des effets du milieu, de l'environnement.

**Protéine** : il s'agit d'une molécule constituée d'une longue chaîne d'acides aminés qui est active dans bon nombre de processus biologiques de la cellule. Les instructions pour la construction des protéines sont fournies par les cellules. Chaque protéine remplit une fonction déterminée,

indispensable pour la survie, la croissance, la division et le fonctionnement de la cellule. L'insuline, par exemple, représente une protéine qui permet à l'être humain d'assimiler les sucres. Un défaut dans un gène peut déclencher une modification dans l'insuline et provoquer le diabète. Si l'on compare l'ADN au « cahier des charges » de la vie biologique, les protéines sont les « exécutants ». La protéine est donc un produit du gène issu de la synthèse protéique *via* le code génétique. Les protéines sont des macromolécules constituées de longues chaînes d'acides aminés (de 50 à 30000 acides aminés, la moyenne étant d'environ 400) qui se replient sur elles-mêmes et adoptent des conformations très spécifiques dans l'espace. L'ensemble des protéines codées sur le génome (= le protéome) peut être ainsi considéré comme une collection de repliements 3D suffisants pour assurer les principales fonctions cellulaires, comme le métabolisme, la réplication ou la gestion de l'information.

**Protéomique** : regroupe les recherches (détection, séparation, identification, étude) permettant d'accéder directement aux protéines (protéome), de déterminer leurs activités, leurs fonctions et d'analyser leurs interactions et leurs modifications au cours du temps. La protéomique à haut débit utilise des outils automatisés, tels que les puces à protéines.

**Protocole de Carthagène** : protocole sur la prévention des risques biotechnologiques. Issu de la convention des Nations unies sur la diversité biologique du 22 mai 1992, il a été signé le 29 janvier 2000 par 107 pays et à ce jour ratifié par 11 (50 ratifications sont nécessaires pour l'entrée en vigueur du protocole). L'Union européenne et ses États membres ont adhéré au protocole en mai 2000.

**Puce à ADN, biopuce, matrice** : technique d'hybridation permettant une analyse génomique comparative de l'expression d'un grand nombre de *patterns* d'ARNm sur un support solide (matrice), des oligonucléotides (simples brins) spécifiques de différents gènes ou ADNc connus. Les sondes sont soit greffées sur le support, soit synthétisées *in situ* (unité d'hybridation = plot). Les signaux d'hybridation sont détectés selon le type de marquage, radioactivité ou fluorescence, par mesure radiographique ou par fluorescence, et quantifiés.

**Sociétés de biotechnologie** : les entreprises de biotechnologies, au sens de ce rapport, ne concernent pas les activités traditionnelles (fabrication de pain, de bière, de vinaigre de vin, etc). Elles regroupent principalement celles qui utilisent des méthodes et des techniques innovantes, issues de recherches menées récemment en biologie, mais aussi dans d'autres domaines comme les sciences pour l'ingénieur. Une grande majorité utilise peu ou prou les techniques du génie génétique, mais pas uniquement. Beaucoup d'autres vont au-delà et font largement appel à l'informatique, à la chimie et à l'ingénierie classique. Les développements récents des techniques de la biologie à grande échelle obligent, en effet, nombre de ces entreprises à recourir à une informatique très poussée.

**Souris transgénique** : en 1982, les premières souris transgéniques ont vu le jour. Elles disposent d'une quantité d'informations génétiques légèrement supérieure à celle de leurs congénères normaux, par le fait qu'on les

a dotées d'un gène supplémentaire codant pour l'hormone de croissance du rat. De cette manière, on prouve que les techniques utilisées par le passé pour modifier des micro-organismes, des cellules et des plantes fonctionnent également chez les animaux. Désormais, il semble guère imaginable de faire abstraction des animaux transgéniques dans le domaine médical ou dans le domaine scientifique.

**Spin-off ou essaimage industriel** : pratique par laquelle une entreprise incite ses salariés à créer leur propre entreprise. Il s'agit donc d'une nouvelle structure créée par une société mère pour externaliser une activité. Cette structure est généralement une *start-up* à fort potentiel de croissance, mais pas toujours. L'essaimage à froid répond à une volonté de l'entreprise de favoriser un projet à long terme, l'essaimage individuel survient plutôt à l'occasion d'une restructuration ou d'un changement de stratégie de l'entreprise mère. Dans le cas de *spin-off*, il y a participation active de la société mère dans la société fille par une prise de participation en capital (souvent majoritaire et durable) de la nouvelle structure. Il y a aussi un transfert d'actifs de la société mère vers la société fille.

**Spin-out ou essaimage individuel** : nouvelle structure créée sur la base d'actifs de la société mère sans qu'il y ait participation au capital, ou une participation minoritaire et limitée dans le temps, de la nouvelle structure par la société mère. Cette création d'une nouvelle entité n'est pas basée sur une stratégie industrielle de la société mère, mais plus souvent sur la base d'une initiative individuelle.

**Start-up (jeune pousse)** : société à fort potentiel de croissance lié au secteur des nouvelles technologies et faisant appel au capital risque pour financer son développement. Structure à un stade initial de développement, donc très jeune, très ambitieuse, à très fort potentiel de croissance, sa survie dépend très souvent de la rapidité avec laquelle elle va pouvoir se développer. Au départ, elle ne fait généralement pas de profit ni même de véritable chiffre d'affaires. En revanche, son activité, souvent très proche encore de la recherche et du développement, en particulier dans le domaine des biotechnologies, nécessite pendant un temps parfois très long (entre cinq et dix ans) des apports financiers importants qu'elle acquiert au cours de cycles successifs de financements conduits auprès de *business-angels* puis de capitaux-risqueurs.

**Thérapie génique** : opération conduisant à l'addition d'un gène médicament dans des cellules cibles non germinales d'un organisme en vue de corriger un défaut précis à l'origine d'une pathologie, que ce soit à titre curatif ou préventif. Thérapie génique *ex vivo* : consiste à prélever sur le patient les cellules cibles, à les modifier génétiquement avec le vecteur viral porteur du gène thérapeutique puis à les réintroduire chez le patient. Thérapie génique *in situ* : consiste à placer directement au sein du tissu cible le vecteur de transfert. Thérapie génique *in vivo* : consiste à injecter le vecteur portant le gène thérapeutique directement dans la circulation sanguine (le vecteur est alors censé atteindre spécifiquement les cellules cibles).



**Transgénique** : qualifie un être vivant issu d'une cellule dans laquelle a été introduit un ADN étranger. L'organisme transgénique possède dans la majorité ou dans toutes ses cellules l'ADN étranger introduit. Le gène étranger peut donc se transmettre à la descendance.

**Variété** : subdivision de l'espèce, délimitée par la variation des caractères individuels. Pour être protégée par un certificat d'obtention végétale (COV), une variété doit être distincte, homogène et stable.



---

## Bibliographie

---

---

### Synthèse récente

*Cellular and Molecular Biology*, Biotechnologies : réalités et perspectives, ISSN 0145-5680 CMB 47 (supplément) 1-139 (2001).  
Index :

- « – Élever le rendement sociétal de la recherche : l'enjeu des biotechnologies (J.-A. Grimaud)
- De la biologie moléculaire à la biotique : l'essor des bio-, info – et nanotechnologies (J. de Rosnay)
- Thérapie génétique. Quelques résultats, beaucoup de problèmes à résoudre (A. Fischer)
- Thérapie génique : progrès et défis (F. Meyer et M. Finer)
- La protéomique fonctionnelle pour exploiter les séquences des génomes (A.D. Strosberg)
- Les biotechnologies appliquées à la pharmacotoxicologie (A. Guillouzo)
- La surveillance biologique des impacts toxiques dans l'environnement (E. Vindimian)
- Les plantes génétiquement modifiées : les enjeux (G. Riba et Y. Chupeau)
- Identité, traçabilité, acceptabilité et équivalence en substance des aliments (G. Pascal et S. Mahé)
- L'avenir des plantes transgéniques dans les pays en développement (A. Weil)
- Le vivant, le génome humain et les brevets (J. Warcoin)
- Biotechnologies et droit des personnes (B. Feuillet-Le Mintier) »

---

### Textes juridiques

*Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil* du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques

*Arrêt de la Cour de justice des Communautés européennes* du 9 octobre 2001, Affaire C -377 / 98, recours des Pays-Bas visant à l'annulation de la directive communautaire sur la protection juridiques des inventions biotechnologiques

*Projet de loi relatif à la protection des inventions biotechnologiques*, Conseil des ministres, 31 octobre 2001

*Convention des Nations unies sur la diversité biologique* du 22 mai 1992 (signée par la France le 13 juin 1992, ratifiée en 1994)

*Protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques* du 29 janvier 2000, UNEP/CBD/BSWG/L. 2

---

## Rapports officiels

*Rapport de l'Observatoire des sciences et des techniques*, Rémi Barré et Laurence Esterle, OST, Éd. Indicateurs 2002

*Biotechnologies : une politique industrielle pour combler le retard de l'Europe*, Guy Turquet de Beauregard, complément F in *Politiques industrielles pour l'Europe*, Elie Cohen et Jean-Hervé Lorenzi, rapport du Conseil d'analyse économique, n° 26, La Documentation française, août 2000

*Rapport d'information déposé par la Commission des finances, de l'économie générale et du plan sur l'innovation en France* (Documents d'information de l'Assemblée nationale, n° 2364), Michel Destot, France. Assemblée nationale, commission des finances, de l'économie générale et du plan, 2000

*Rapport au Premier ministre sur l'attractivité du territoire français*, Pierre Hanotaux, Claude Wendling, Michel Charzat, France. Rapport au Premier ministre, La Documentation française, 2001

*Transgéniques : pour des choix responsables*, Jean Bizet, sénateur, rapport d'information 440 (97-98), commission des affaires économiques, 1998

*L'utilisation des organismes génétiquement modifiés dans l'agriculture et dans l'alimentation*, Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'Office ; Henri REVOL, vice-président, rapport 545 (97-98), tome 1, office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, 1998

*OGM et agriculture : options pour l'action publique*, Bernard Chevassus-au-Louis, France. Commissariat général du plan, La Documentation française, 2001

*Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique : comparaison avec les cellules souches embryonnaires*, François Gros, France, ministère de la recherche, La Documentation française, 2000

*Le principe de précaution : rapport au Premier ministre*, Philippe Kourilsky, professeur au Collège de France et directeur général de l'institut Pasteur et Geneviève Viney, professeur de droit à l'université de Paris I, Odile Jacob/La Documentation française, 2000

*Les enjeux de la propriété intellectuelle : quelles perspectives pour le brevet communautaire*, Catherine Dujardin Carpentier, complément H in *Politiques industrielles pour l'Europe*, Elie Cohen et Jean-Hervé Lorenzi, rapport du Conseil d'analyse économique, n° 26, La Documentation française, août 2000

*La brevetabilité du vivant*, Alain Claeys, rapport à l'OPECST, Assemblée nationale, n° 3502, décembre 2001

*Rapport sur la propriété industrielle : le brevet pour l'innovation*, Didier Lombard, DGSI, rapport au ministre de l'Industrie, MINEFI, février 1998.

*Innovation et recherche technologique*, Henri Guillaume, rapport de mission sur la technologie et l'innovation aux ministres de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, et au ministre de l'Éducation nationale et de la Recherche et de la Technologie, mars 1998.

---

## **Autres rapports et études (France)**

*Développement et applications de la génomique. L'après génome*, Académie des sciences, RST n° 1, éditions TEC & DOC, juillet 1999

*La R & D industrielle, une clé pour l'avenir*, guide, DIGITIP, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, 4<sup>e</sup> trimestre 2001

*L'état de l'industrie française*, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, DIRCOM, commission permanente de concertation pour l'industrie, rapport 2001

*Technologies clés 2005*, DIGITIP, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, septembre 2000

*Life Sciences in France 2001. Where creativity meets business*, Ernst & Young, juin 2001

*Entreprises : dépénaliser l'innovation*, Pierre Kopp et Rémy Prud'homme, note préparée à la demande d'Objectif 2010 et de France Biotech, 26 mars 2002

*Biotechnologies et hautes technologies : le retard français*, Pierre Kopp et Thierry Laurent, étude réalisée à la demande d'Objectif 2010 et de France Biotech, juillet 2001.

---

## **Rapports et études communautaires**

*Promouvoir l'innovation par le brevet. Les suites à donner au Livre vert sur le brevet communautaire et le système des brevets en Europe*, Commission européenne, CE, COM (99), 42 final, 1999

*Livre vert sur le brevet communautaire et le système des brevets en Europe*, Commission européenne, CE, COM (97), 314 final, 1997

*Rapport sur la proposition de directive du Parlement européen et du Conseil relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques*, COM (95) 0661-C4-063/96-95/0350 (COD), rapporteur : Willi Rothley, Parlement européen, juin 1997

*Sciences du vivant et biotechnologie : une stratégie pour l'Europe*, communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen, au comité économique et social et au comité des régions, CEE, 23 janvier 2001

*The competitiveness of european biotechnology (chapter V)*, in European Competitiveness report 2001, CE, 2001

---

## **Études internationales ou étrangères**

*Biotechnology Statistics in OECD Member Country : compendium of existing national statistics*, Brigitte Van Beuzekom, OECD, 13 septembre 2001

*The Final Rapporteurs Report for the Conference on New Biotechnology Foods and Crops : Science, Safety and Society* (Bangkok, Thailand, 10-12 July 2001), OCDE, 2002

*Economic Aspects of Biotechnologies related to Human Health*, OECD, Paris, 2000

*Modern Biotechnology and the OECD*, Policy Brief, OECD Observer, OCDE, juin 1999

*Les biotechnologies au service de la durabilité industrielle*, OCDE, 2002, DSTI/STP/BIO (2002) 1/REV1

*Public-Private Partnerships for Efficient Proprietary Biotech Management and Transfer, and Increased Private Sector Investments. A Briefings Paper with Six Proposals Commissioned by UNIDO – Anatole F Krattiger IP Strategy Today, n° 4-2002*

*Rapport du Comité international de bioéthique (CIB) sur la solidarité et la coopération internationale entre pays développés et pays*

en développement concernant le génome humain, rapporteur : Mehmet Öztürk, UNESCO, 6 avril 2001

*Les organismes génétiquement modifiés, les consommateurs, la sécurité des aliments et l'environnement.* organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome, 2001

*Genome Valley : The economic potential and strategic Importance of Biotechnology In the UK*, UK Department of Trade and Industry (DTI), London, 1999

*Biotechnology Clusters*, Department of Trade and Commerce, DTI, London, UK, 1999

*Biotech Reports*, Ernst & Young (1993-2001), London

*A Revolution in R & D*, BCG Report, The Boston Consulting Group, novembre 2001

*Positionierung Deutscher Biotechnologie-Cluster im Internationalen Vergleich*, BCG Report, The Boston Consulting Group, janvier 2001

---

## Articles de presse

“Can France Stay in the Game”, revue *Start-Up*, septembre 2001

*Sciences de la vie*, revue sectorielle des missions économiques, DREE/TRESOR, MINEFI :

– « Cellules souches et clonage thérapeutique », revue n° 5, décembre 2001 ;

– « Le transfert de technologie », revue n° 4, octobre 2001 ;

– « Cellules souches et clonage : un saut technologique majeur », revue n° 1, novembre 2000.

“France : the 2<sup>nd</sup> round”, revue *BioCentury*, The Berstein, Report on BioBusiness, (vol 9, Number 46), octobre 2001

“Strategic implications of the biological revolution”, et “Driving bio deals”, *Scrip Magazine*, décembre 2001

Dossier : « Biotech info », *L'Usine nouvelle*, supplément au n° 2797, octobre 2001

Dossier : « Le génome entre mirages et miracles », *Enjeux – Les Échos*, n° 175, 1<sup>er</sup> décembre 2001

Dossier : « Biotechnologies », *Le Revenu*, n° 647, 30 novembre 2001

« Les fusions acquisitions dans le secteur des biotechnologies », *Fusions & Acquisitions*, n° 135, 1<sup>er</sup> janvier 2002

« Thérapie génique : une nouvelle frontière pour la recherche médicale », *La Recherche*, n° 315, 1998

---

## **Revue spécialisée et périodiques consultés**

- *BioCentury*
- *Biofutur* (mensuel)
- *Bioinformatics (exCabios)*, Oxford Univ. Press
- *Biotechnologies et finances* (bimensuel)
- *Biotech. Info, la lettre des biotechnologies (hebdomadaire)*
- *Biotech News International*
- *Bioventure View*
- *BioWorld International*
- *Drug Discovery Today*
- *Genetic Engineering News*
- *In vivo*
- *Nature Biotechnology*
- *Pharmaceutiques, santé, médicament et industrie* (mensuel)
- *Scrip Magazine*
- *Start-Up*

---

## Sélections de sites internet relatifs aux biotechnologies

---

---

### Institutions et organismes nationaux (France)

#### Site du ministère de la Recherche

<http://biotech.education.fr> (base de données biotechnologies – France)

#### Site du comité interministériel OGM du Gouvernement

<http://www.finances.gouv.fr/ogm> (actualités et textes de référence)

#### Sites des organismes de recherche

CNRS : <http://www.cnrs.fr/sdv/actuscienc.html>  
(SCIENCES DE LA VIE)

INSERM : <http://www.inserm.fr>

INRA : <http://www.inra.fr>

<http://www.inra.fr/Internet/Projets/genomique>

IRD : <http://www.ird.fr>

Institut-Pasteur : <http://www.pasteur.fr>

Institut-Curie : <http://www.curie.fr>

CIRAD : <http://www.cirad.fr/presentation/en/program-eng/biotrop.shtml>

CEA : <http://www cea.fr>

INRIA : <http://www.inria.fr>

#### Site de la Génopole d'Évry

<http://www.genopole.com>

#### Site de l'ANVAR

<http://www.anvar.fr>

#### Site du fond d'amorçage « BIOAM »

<http://www.bioam.fr>

#### Fédération française des bio-incubateurs (FFBI)

<http://www.ffbi.org>

#### France incubation (carte des incubateurs membres de France Incubation)

<http://www.france.incubation.free.fr>

**Site Infobiogen** (informatique appliquée à l'étude des biomolécules et des génomes)

<http://www.infobiogen.fr>

Infobiogen est le centre de la bio-informatique de la communauté scientifique française, créé en 1995 à l'initiative et avec le soutien du ministère de la Recherche et de l'AFM (Association française contre les myopathies).

**Site du programme « GenHomme »** (le réseau génome humain)

<http://www.recherche.gouv.fr/genhomme>

Le réseau « GenHomme » valorise les connaissances issues de la génomique humaine et génère des projets réalisés en partenariat public/privé.

**Site du programme Génoplante de génomique végétale**

<http://www.genoplante.org>

---

## **Institutions et organismes européens**

**Sites de la Commission européenne**

<http://europa.eu.int>

[http://europa.eu.int/comm/research/index\\_fr.html](http://europa.eu.int/comm/research/index_fr.html) (« Recherche » de la Commission)

**Site de la DG « recherche et technologie » sur les biotechnologies**

<http://www.europa.eu.int/comm/dg12/biot1.html>

Site en anglais. Ce site permet de trouver des informations concernant le développement des programmes de recherche sur les biotechnologies.

**Site de la DG « Marché intérieur » sur la propriété industrielle**

[http://europa.eu.int/comm/internal\\_market/fr/indprop/index.htm](http://europa.eu.int/comm/internal_market/fr/indprop/index.htm)

**Site de CORDIS sur le programme « biotechnologies »**

<http://www.cordis.lu/biotech/home.html>

Site en anglais. Ce site donne un aperçu des domaines de recherche couverts par le programme biotechnologies de la commission européenne, en complément de celui de la Direction Générale XII de la commission.

**Site CORDIS de la Lettre d'information du programme innovation**

<http://www.cordis.lu/itt/itt-fr/home.html>

**Site du Parlement européen**

<http://www.europarl.eu.int/genetics/default.htm>

European Parliament : Temporary committee on human genetics and other new technologies in modern medicine



**Site de l'EIBE / The European Initiative for Biotechnology Education**

<http://www.rdg.ac.uk/EIBE>

**Site de l'organisation européenne des brevets (OEB)**

<http://www.european-patent-office.org>

---

## **Institutions et organismes internationaux**

### **Sites de l'OCDE**

*Dossier biotechnologies*

[http://www.oecd.org/dsti/sti/s\\_t/biotech/index.htm](http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/index.htm)

<http://www.oecd.org/œcd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-home-27-nodirectorate-no-no—27,FF.html>

*OECD Internal Co-ordination Group on Biotechnology (ICGB).*

<http://www1.oecd.org/ehs/icgb/>

*OCDE Bio track on line*

<http://www.oecd.org/ehs/service.htm>

Site en anglais. Mesures réglementaires en biotechnologies des pays membres, base de données sur les produits issus des biotechnologies.

### **Site de la World Intellectual Property Organization (WIPO)**

<http://www.wipo.in>

### **Site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**

[http://www.who.it/news\\_and\\_events\\_date.htm#biotechrep](http://www.who.it/news_and_events_date.htm#biotechrep)

Site en anglais. Ce site présente un rapport sur l'impact nutritionnel des ingrédients obtenus à partir de plantes génétiquement modifiées.

### *Site de la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations)*

<http://www.fao.org/biotech>

<http://www.fao.org/ag/fr/guides/themes/b.htm> – Guides/Thèmes biotechnologies

### **Site de l'UNESCO**

<http://www.unesco.org>

### **Site de l'African Biotechnology Stakeholders Forum (E)**

<http://www.absfafrica.org>

---

## **Sites relatifs aux questions d'éthiques**

### **Comité consultatif national d'éthique / CCNE (français)**

<http://www.ccne-ethique.org>

Tous les avis rendus en ligne : du clonage humain au vieillissement, en passant par la recherche sur l'embryon, les tests génétiques, la procréation médicalement assistée, ou encore la xénotransplantation et le don d'organes. Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a été créé en 1983 dans le but de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé ».

### **Site du Groupe européen d'éthique**

[http://europa.eu.int/comm/european\\_group\\_ethics/index\\_fr.htm](http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/index_fr.htm)

### **Site du comité international de bioéthique de l'UNESCO**

<http://www.unesco.org/ibc/fr/>

### **Site de la Commission d'éthique des connaissances scientifiques et des technologies (COMEST / UNESCO)**

<http://www.unesco.org/ethics>

Commission ayant pour mandat d'être un forum intellectuel d'échange d'idées et d'expériences, de déceler les signaux précurseurs de situations à risques, de favoriser le dialogue entre les communautés scientifiques, les décideurs et le grand public.

### **The Nuffield Council on Bioethics' Report, May 1999 : Genetically modified crops : the ethical and social issues**

<http://www.nuffieldfoundation.org/bioethics/publication/pub000000310.html>

---

## **Sites relatifs à la biodiversité et à la biosécurité**

### **Site des Nations unies sur la biosécurité**

<http://www.binas.unido.org/binas>

Site de l'organisation BINAS (Biosafety Information Network and Advisory Service).

Site en anglais. The Biosafety Information Network and Advisory Service (BINAS) is a service of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO). Ce site permet d'avoir accès et de suivre le développement de la réglementation pour les biotechnologies.

### **Site de la convention sur la diversité biologique**

<http://www.biodiv.org>

### **Protocole de Cartagène**

<http://www.biodiv.org/biosafety>

### **Site du programme environnement des Nations unies (UNEP biosécurité)**

<http://www.chem.unep.ch/biodiv> (UNEP-International Registry on Biosafety)

---

## **Organisations professionnelles et associations**

### **Site de l'European Federation Of Biotechnology**

<http://www.efbweb.org>

La Fédération européenne des biotechnologies est l'association de sociétés de biotechnologies européennes à but non lucratif.

### **Site de Europa Bio (Association européenne des biotechnologies)**

<http://www.europa-bio.be>

### **Site de l'Association France-Biotech**

<http://www.france-biotech.org>

### **Site de l'association Adebio (Association française pour le développement des biotechnologies et des bio-industries)**

<http://www.adebio.org>

### **Site de l'US Biotechnology Industry Organization**

<http://www.bio.org>

### **Site des professionnels des semences et de la protection des cultures**

<http://www.ogm.org>

---

## **Sélections de sites nationaux (hors France) et institutions étrangères**

### **Site de l'US Department of State sur les biotechnologies**

<http://usinfo.state.gov/topical/global/biotech/>

### **Site du « Human Genome Project »**

<http://www.nhgri.nih.gov>

### **Site du NIH américain (National Institutes of Health)**

<http://www.nih.gov>

Le NIH américain est le plus gros bailleur de fonds du programme du génome humain. En janvier 1999, le président Clinton a annoncé qu'il désirait voir les États-Unis accentuer leurs efforts dans les domaines de la recherche biomédicale, des biotechnologies et de la génétique qui vont jouer un rôle capital au siècle prochain.

**Site américain du « National Center for Biotechnology Information »**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

**Site de la fondation américaine NSF / Special tabulations of the CATI database at MERIT, 1999**

<http://www.nsf.gov>

**Site américain « Stanford-in-Washington Program and Burroughs Wellcome Fund »**

<http://www.stanford.edu/class/siw198q/websites/genomics/entry.htm>

**Site britannique du « UK National Center for Biotechnology Education »**

<http://www.ncbe.reading.ac.uk>

**Site britannique de Arthur Andersen, « UK Biotech 1997 – Making the Right Moves »**

<http://www.arthurandersen.com>

**Site allemand de l'université de Heildeberg / EMBL (European Molecular Biology Laboratory)**

<http://www.embl-heidelberg.de>

**Etude Ernst & Young, « Biotech in Germany, 2000 »**

<http://www.ernst-young.de>

**Site finlandais des bio-industries**

<http://www.finbio.net>

**Site de la « Japan Bioindustry Association »**

<http://www.jba.or.jp>

**Site hollandais de Statistics Netherlands (CBS)**

<http://www.cbs.nl>

**Sites suédois NUTEK and VINNOVA Sweden**

<http://www.nutek.se>

<http://www.vinnova.se>

**Site suisse du « SPP BioTech Programme Direction and Unitectra »**

<http://www.unitectra.ch>

---

## **Biotechnologies agricoles et OGM**

**Site de la FAO sur les biotechnologies agricoles**

<http://www.fao.org/ag/fr/guides/themes/b.htm>

**Site du CGIAR/ Consultative Group on International Agricultural Research (E)**

<http://www.cgiar.org/>

**Site de l'ONG AfricaBio**

<http://www.africabio.org>

**Site de l'ISAAA / International Service for Acquisition of Agri-Biotech Application**

<http://www.isaaa.org>

**Site web des académies nationales sur les OGM Transgenic Plants and World Agriculture**

<http://www.nap.edu/html/transgenic>

**Site « Foodfuture » d'information des consommateurs de la fédération britannique de l'alimentation (UK Food and Drink Federation)**

<http://www.foodfuture.org.uk>

**Site de « CropGen » (site généraliste et médiatique britannique sur les biotech agricoles)**

<http://www.cropgen.org>

**Site du « International Food Information Council »**

<http://www.ific.org>

The International Food Information Council (IFIC) is a non-profit organization whose mission is to communicate science-based information on food safety and nutrition.

**Site du National Agricultural Biotechnology Council**

<http://www.cals.cornell.edu/extension/nabc>

Not-for-profit consortium of more than 30 leading agricultural research and teaching universities in the U.S. and Canada, provides information of the issues surrounding agricultural biotechnology.

**Site de l'USDA Agricultural Biotechnology**

<http://www.usda.gov/agencies/biotech>

**Site « Ag BioTech InfoNet, Harvard University »**

<http://www.biotech-info.net/index.html>

**Site américain « agbiotechnet » sur les biotechnologies agricoles**

<http://www.agbiotechnet.com>

**Site de la fondation américaine « AgBioWorld »**

<http://www.agbioworld.org>

**Site de l'organisation « Bio Developments »**

<http://www.bioDevelopments.org> (anglais)

**Site du projet américain « ABSP » de l'USAID Agricultural Biotechnology Support Project**

<http://www.iia.msu.edu/absp>

**Rapport de la Royal Society of the United Kingdom : « Genetically Modified Plants for Food Use »**

<http://www.royalsoc.ac.uk/files/statfiles/document-56.pdf>

**Site du « Council for Agricultural Science and Technology » (CATS, USA)**

[http://www.cast-science.org/biotc\\_ip.htm](http://www.cast-science.org/biotc_ip.htm)

Dossier : applications of Biotechnology to Crops : Benefits and Risks (CAST Issue Paper 12, December 1999)

**Cambridge Scientific Abstracts Hot Topics Series (Released April 2000) by Deborah B. Whitman : Genetically Modified Foods : Harmful or Helpful ?**

<http://www.csa.com/hottopics/gmfood/overview.html>

---

## **Sites d'actualité et de presse spécialisée**

**Site « Yahoo Finance – Biotechnology Industry News »**

<http://biz.yahoo.com/news/biotechnology.html>

**Site « Yahoo News – Science : Biotechnology and Genetics »**

[http://fullcoverage.yahoo.com/fc/Science/Biotechnology\\_and\\_Genetics/](http://fullcoverage.yahoo.com/fc/Science/Biotechnology_and_Genetics/)

**Site du magazine mensuel *Biofutur***

<http://www.biofutur.com>

**Site de BioSpace (E)**

<http://www.biospace.com>

**Site de Bio Online : Bio. com (E)**

<http://www.bio.com>

**Site de BioWorld Online (E)**

<http://www.bioworld.com>

**Site de Biotechnology & Development Monitor**

<http://www.biotech-monitor.nl>

**Site de la revue *Pharmaceutical research and Manufactureres of America***

<http://genomics.phrma.org/today>

---

## **Sites d'information générales ou éducatifs**

**Cybersciences – Les biotechnologies (F)**

[http://www.cybersciences.com/cyber/1.0/1\\_685\\_MenuFrancais.htm](http://www.cybersciences.com/cyber/1.0/1_685_MenuFrancais.htm)

**Cybersciences – La génétique : de Mendel au clonage (F)**

[http://www.cybersciences.com/cyber/1.0/1\\_171\\_Menu.htm](http://www.cybersciences.com/cyber/1.0/1_171_Menu.htm)

**Site web YAHOO et glossaire biotech**

<http://fr.fc.yahoo.com/b/biotech.html>

**Site dédié aux biotech en Belgique**

<http://www.belgobiotech.be>

**Site de BIO : Introductory Guide to Biotechnology (E)**

<http://www.bio.org/aboutbio/guidetoc.html>

**Biotechnology Education web sites – Iowa State University (E)**

[http://www.biotech.iastate.edu/publications/ed\\_resources/Web\\_sites.html](http://www.biotech.iastate.edu/publications/ed_resources/Web_sites.html)

**Dossier de la revue *Times* : The Genetics Revolution**

<http://www.time.com/time/daily/special/genetics/>

**The Human Genome Project : educational kit (E)**

<http://www.nhgri.nih.gov/educationkit/>

**Genetics Science Learning Center (E)**

<http://gslc.genetics.utah.edu/>