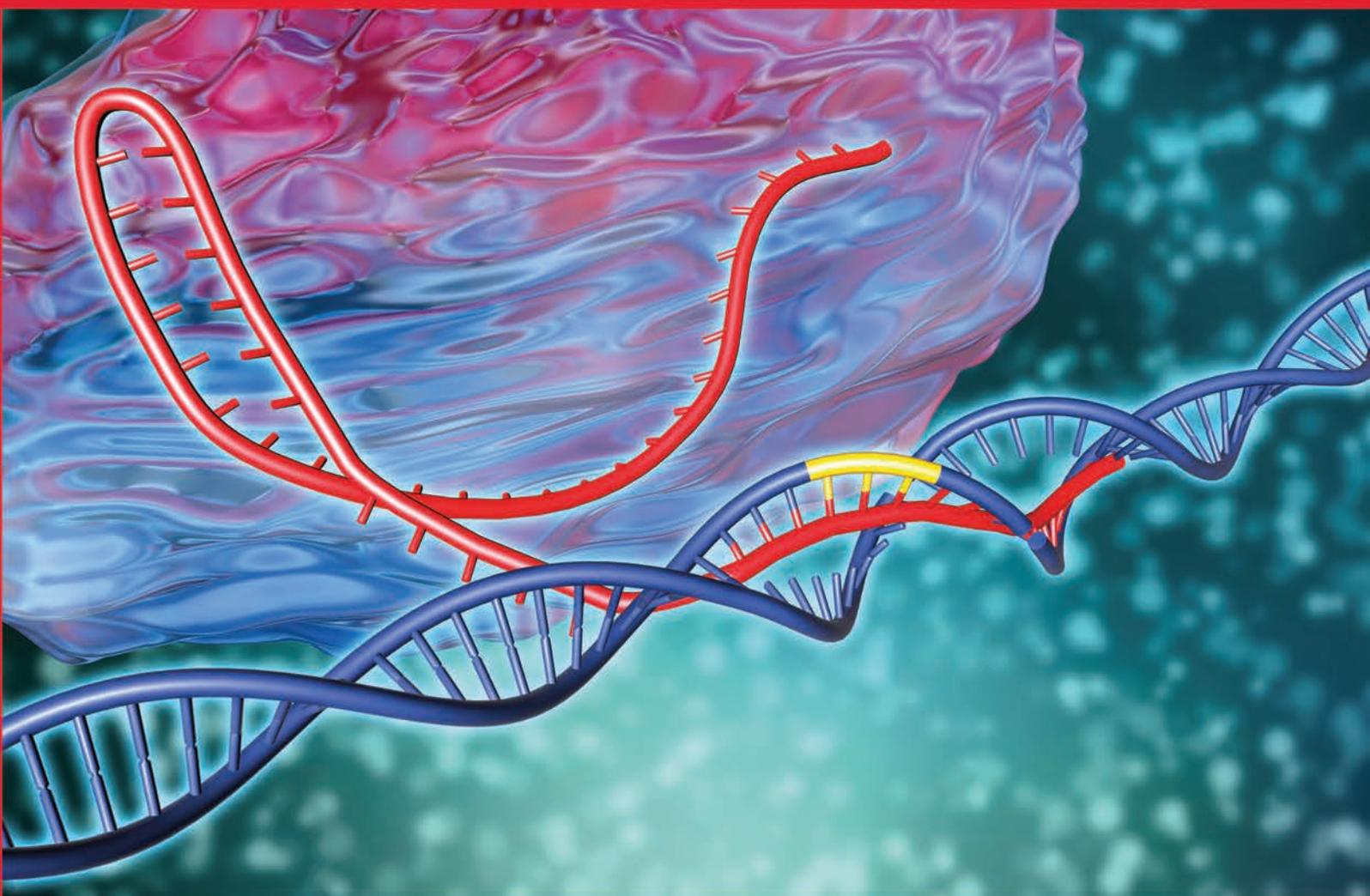


RÉALITÉS INDUSTRIELLES

« Se défier du ton d'assurance qu'il est si facile de prendre et si dangereux d'écouter »
Charles Coquebert, *Journal des mines* n°1, Vendémiaire An III (septembre 1794)



**La biologie industrielle : enjeux
technologiques, économiques et sociétaux**

UNE SÉRIE DES
ANNALES
DES MINES

FONDÉES EN 1794

FEVRIER 2017

Publiées avec le soutien de
l'Institut Mines-Télécom

UNE SÉRIE DES
**ANNALES
DES MINES**
FONDÉES EN 1794

RÉALITÉS INDUSTRIELLES

Série trimestrielle • Février 2017

Rédaction

Conseil général de l'Économie, de l'Industrie,
de l'Énergie et des Technologies, Ministère de
l'Économie et des Finances
120, rue de Bercy - Télédock 797 - 75572 Paris Cedex 12
Tél. : 01 53 18 52 68
<http://www.annales.org>

François Valérian

Rédacteur en chef

Gérard Comby

Secrétaire général

Delphine Mantiene

Secrétaire générale adjointe

Carine Chauvin

Assistante de la rédaction

Marcel Charbonnier

Correcteur

Myriam Michaux

Webmestre

Membres du Comité de Rédaction

Grégoire Postel-Vinay

Président du Comité de rédaction

Serge Catoire

Pierre Couveinhes

Jean-Pierre Dardayrol

Robert Picard

Françoise Roure

Bruno Sauvalle

Rémi Steiner

Christian Stoffaes

Claude Trink

François Valérian

Photo de couverture :

Illustration montrant le processus de mutation ciblée,
grâce à la nucléase CRISPR-Cas9. En haut, en rouge et
bleu, l'enzyme-nucléase; en rouge, l'ARN-guide ; en bleu,
la double hélice d'ADN à modifier ; en jaune, le fragment à
couper.

Photo © Alfred Pasiaka/SPL-PHANIE

Iconographie

Christine de Coninck

Abonnements et ventes

COM & COM

Bâtiment Copernic - 20 Avenue Edouard Herriot
92350 LE PLESSIS ROBINSON

Alain Bruel

Tél. : 01 40 94 22 22 - Fax : 01 40 94 22 32

a.bruel@cometcom.fr

Mise en page : Nadine Namer

Impression : Printcorp

Editeur Délégué :

FFE - 15 rue des Sablons - 75116 PARIS - www.ffe.fr

Régie publicitaire : Belvédère Com

Fabrication : Charlotte Crestani

charlotte.crestani@belvederecom.fr - Tél. : 01 53 36 20 46

Directeur de la publicité : Bruno Slama

Tél. : 01 40 09 66 17

bruno.slama@belvederecom.fr

La biologie industrielle : enjeux technologiques, économiques et sociétaux

05

Éditorial

Carlos MOEDAS

08

Avant-propos

Jean-Luc PUJOL et Françoise ROURE

Les potentiels scientifique, technique et d'innovation de la biologie industrielle

10

Les connaissances nécessaires à la biologie industrielle
Pierre MONSAN

15

Les *Big data* en oncologie : de la recherche fondamentale à des applications au bénéfice du patient
Emmanuel BARILLOT et Philippe HUPÉ

19

Apport de la métrologie avancée à l'évaluation et à l'amélioration de la fiabilité des examens de biologie médicale
Vincent DELATOUR

24

La normalisation des techniques d'ingénierie en recherche biomédicale : l'exemple des centres de ressources biologiques
Bruno CLÉMENT, Paul HOFMAN, Mireille DESILLE et Georges DAGHER

29

Apport de l'ingénierie du vivant aux applications innovantes de la biologie industrielle : cas des matériaux agro-sourcés
François TÉNÉGAL et Patricia KRAWCZAK

34

Les nouvelles techniques d'amélioration des plantes : quelques éclairages du quatrième semencier mondial, Limagrain, sur l'innovation en agriculture
Jean-Christophe GOUACHE

39

Médecine personnalisée : jusqu'où peut-on aller ? Un réel enjeu de recherche pour l'industrie pharmaceutique et ses partenaires
Marc BONNEFOI

44

Des hydrocarbures issus de la biologie industrielle : la trajectoire et les perspectives de Global Bioenergies
Marc DELCOURT et Ronan ROCLE

48

La modélisation des systèmes biologiques : une façon de générer dans le même temps de multiples formes d'innovation
François IRIS et Manuel GEA

L'essor économique de la biologie industrielle

56

Understanding value chains in industrial biotechnology
Jim PHILP, Alain SCHIEB et Mohamed Majdi CHELLY

66

La bioéconomie industrielle à l'échelle d'une région : la bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle, tremplin d'une stratégie territoriale
Maryline THÉNOT et Honorine KATIR

71

Maturité des innovations et propriété intellectuelle en biologie industrielle
Nathalie MANTRAND-FOUSSADIER

La biologie industrielle : enjeux technologiques, économiques et sociétaux

73

Cartographie de la biologie industrielle en France : l'exemple des biotechnologies médicales
Gaëtan PONCELIN DE RAUCOURT

76

Valeur de la formation et formation aux valeurs éthiques dans le domaine des biotechnologies industrielles
Vanessa PROUX et Fabien MILANOVIC

80

Role of Nutritional Therapy in Healthcare Innovation: The Need for Reshaping Regulatory Paradigms
Manfred RUTHSATZ

86

La prise en compte du microbiote dans les stratégies de recherche-innovation des entreprises
Les enseignements tirés de l'expérience du démonstrateur préindustriel MetaGenoPoliS (MGP)
Joël DORÉ et David PETITEAU

Vers une biologie industrielle responsable : les questions et débats éthiques et sociétaux qu'elle suscite

90

Portée et limites des nouvelles techniques d'obtention végétale, les *New Plant Breeding Techniques* (NPBT)
Nils BRAUN

94

Les microorganismes du sol : des outils biologiques pour satisfaire les objectifs du développement durable (ODD)
Jean-Marc CHÂTAIGNER et Robin DUPONNOIS

99

Nouvelles biotechnologies : questionnements éthiques et conséquences économiques et sociales sur l'agriculture et la biodiversité
Guy KASTLER

103

The misuse and malicious uses of the new biotechnologies
Ioannis [John] GALATAS

109

L'édition du génome : une vraie technologie de rupture
Hervé CHNEIWEISS

HORS DOSSIER

113

Fabrication additive : où en sommes-nous ?
Pascal MORAND, Joël ROSENBERG et Dominique TURCQ

118

Traductions des résumés

129

Biographies des auteurs

Le dossier est coordonné par Françoise ROURE et Jean-Luc PUJOL

PUB HUMANITAIRE OU ANNALLES

La biotechnologie industrielle, facteur de développement durable et de croissance verte

Par Carlos MOEDAS

Commissaire européen Recherche et développement

La biotechnologie industrielle est au cœur de la bioéconomie moderne, en ceci qu'elle procure des outils innovants pour produire et utiliser de façon durable des ressources biologiques et les transformer en denrées alimentaires, en aliments pour animaux, en bioproduits et en bioénergie. En réduisant la consommation d'énergie et en produisant des déchets moins nombreux et moins toxiques que ceux générés par des procédés classiques et en permettant l'utilisation de ressources biologiques renouvelables, y compris des déchets biologiques, la biotechnologie industrielle offre des perspectives de durabilité et de croissance verte très importantes en vue de la réalisation des engagements sur le climat pris dans le cadre de la COP21, et du développement des zones rurales, des zones côtières et de l'industrie.

Mais cette transition vers une bioéconomie durable ne se fera pas toute seule. Elle requerra la participation active de tous les acteurs concernés (l'industrie, les chercheurs, les autorités publiques et la société civile). Celle-ci acquise, les orientations finalement adoptées par les responsables politiques et les décideurs auront d'autant plus de chances d'obtenir l'adhésion des parties prenantes, et des citoyens de manière générale.

En outre, nous devons mobiliser les savoir-faire de toutes les parties prenantes pour être en mesure de mener à bien ces changements fondamentaux et de valoriser les nouvelles chaînes de valeur de la bioéconomie.

Ainsi, par exemple, la biotechnologie industrielle peut constituer un facteur d'innovation dans l'industrie chimique, qui, en Europe, est un acteur industriel de premier plan. Il peut s'agir de la production de produits issus de la chimie fine et de la chimie de spécialité, mais aussi du marché des produits de base et des polymères. Une coopération effective des autres parties intéressées, au sein des chaînes de valeur et entre elles – pour partager l'expertise, les infrastructures, ainsi que la fourniture et l'utilisation des matières premières – est une condition *sine qua non* pour que les secteurs de la bioéconomie prospèrent et se montrent à la hauteur de leurs énormes potentialités pour l'Europe et le monde.

Le soutien apporté par l'Union européenne à la recherche et à l'innovation

La Commission européenne s'est engagée à investir dans la recherche et l'innovation des secteurs de la biotechnologie industrielle et de la bioéconomie. Avec un budget total de près de 80 milliards d'euros, chacun des trois piliers du programme Horizon 2020 offre des possibilités aux entreprises et aux chercheurs du secteur des biotechnologies.

D'abord, et avant tout, la recherche ascendante peut être soutenue par l'intermédiaire du Conseil européen de la recherche, des actions Marie Skłodowska-Curie et des infrastructures de recherche dans le cadre du pilier « Excellence scientifique », qui assure une base scientifique solide à l'Europe.

D'autre part, et en raison de son fort potentiel d'innovation, la biotechnologie a été identifiée comme l'une des technologies clés génériques (TCG) dans le cadre du pilier « Compétitivité des entreprises ».

Dans le cadre d'une nouvelle approche axée sur les besoins de l'industrie, l'objectif de la biotechnologie en tant que technologie clé générique est d'assurer l'utilisation la plus efficace possible de cette technologie en tant que plateforme permettant de créer de la valeur dans des secteurs stratégiques tels que les soins de santé, les produits pharmaceutiques, les produits chimiques ou l'agriculture. Enfin, *via* son pilier « Meilleure société », « Horizon 2020 » apportera son soutien à la biotechnologie en raison de sa capacité à relever des défis de société auxquels l'Europe doit faire face et qui ne peuvent être résolus ni par un seul domaine scientifique ou technologique ni par un seul secteur ou par une seule organisation. Il s'agit de l'alimentation et de la bioéconomie, de la sécurité énergétique, du changement climatique ou de la santé publique, pour n'en citer que quelques-uns.

Si le soutien public à la recherche et à l'innovation est indispensable, il n'est pas cependant suffisant. En effet, nous avons également besoin de nouveaux investissements de la part du secteur privé, que doivent accompagner des conditions cadres appropriées. La rapidité de l'évolution technologique, l'augmentation des coûts de la recherche, la complexité

croissante des technologies et la concurrence mondiale sont les grands enjeux auxquels les entreprises européennes doivent faire face, mais qu'elles ne sont pas en mesure de relever par leurs propres moyens.

De nouveaux partenariats public-privé (PPP) sont nécessaires. L'initiative technologique conjointe « *Bio-Based Industries* » (bio-industries) – un nouveau partenariat public-privé de 3,7 milliards d'euros entre l'Union européenne et le consortium de Bio-industries – a été créée afin de développer un secteur européen des bio-industries qui soit fort. L'entreprise commune (EC) Bio-industries a d'ores et déjà sélectionné en vue de leur financement 36 projets, dont 4 projets phare, 11 projets de démonstration, 18 projets de recherche et d'innovation et 3 actions de coordination et de soutien.

Un bon exemple en est FIRST2RUN, le premier projet phare financé par l'entreprise commune « Bio-industries » (EC Bio-industries) grâce à une subvention de 17 millions d'euros pour la démonstration d'une bioraffinerie intégrée, en Sardaigne (Italie). Ce projet offre de nouvelles sources de revenus aux agriculteurs locaux à travers la valorisation de terres marginales inexploitées. Il constitue en tant que tel un parfait exemple du passage à une économie de l'après-pétrole contribuant au développement rural.

Le projet phare « EXILVA » et l'action de démonstration « *Greenprotein* » constituent d'autres exemples d'utilisation de matières premières issues des forêts et des biodéchets. EXILVA vise à mettre en place la toute première bioraffinerie en grandeur réelle permettant un approvisionnement à grande échelle en cellulose microfibrillaire (CMF) afin de faire la démonstration d'une symbiose industrielle entre la forêt et des industries d'application couvrant de nombreux segments de marché. Le projet Greenprotein utilise les résidus végétaux du processus d'emballage des salades comme matière première. Il vise à produire des protéines de haute valeur ajoutée et de qualité alimentaire fonctionnelle, le résultat principal étant un gel protéique constitué de l'enzyme RuBisCO pour une utilisation dans l'industrie alimentaire en tant qu'agent gélifiant, moussant ou émulsifiant, ou comme alternative au blanc d'œuf et aux protéines de lactosérum qui y sont largement utilisés.

Un accès au financement facilité et des conditions cadres appropriées

L'investissement est l'une des priorités de l'actuelle Commission, et nous avons déjà pris des mesures pour faciliter l'accès au financement en faveur de la bioéconomie. Ainsi, par exemple, le Fonds européen pour les investissements stratégiques offrira de nouvelles possibilités de financement aux initiatives prises en matière de bioéconomie.

À ma demande, la direction générale de la recherche et de l'innovation est en train de créer plusieurs fonds européens. Cela permettra d'accroître la disponibilité du capital-risque en Europe et d'investir dans les nouvelles générations de grandes entreprises innovantes européennes.

La Commission vise également à mieux exploiter le potentiel des Fonds structurels et d'investissement européens. Le programme de financement de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation, « Horizon 2020 », dispose d'un budget certes important, mais pas illimité, et il n'est donc pas en mesure de financer un grand nombre des projets qui ont été jugés excellents. Pour faciliter leur financement par les autorités régionales, j'ai, avec la Commissaire en charge de la Politique régionale, Corina Cretu, introduit un « label d'excellence » pour des propositions de projets qui sont jugées excellentes, mais qui ne peuvent obtenir une aide au titre du programme « Horizon 2020 ». Au cours de la phase initiale, plus de 60 propositions relatives à la bioéconomie présentées au titre de l'instrument PME bénéficieront de ce régime spécifique.

Pour encourager l'investissement, il convient en outre d'établir des conditions cadres appropriées au moyen de règlements et de mesures d'incitation. Cela n'est possible que si l'Union européenne est cohérente dans tous les domaines d'action qui concernent la bioéconomie. Il s'agit des politiques menées notamment dans les domaines suivants : l'agriculture, la foresterie, la pêche, l'énergie et le climat, l'industrie et l'environnement.

La bioéconomie, une occasion à saisir

Au sein de la Commission européenne, nous estimons que c'est le bon moment pour faire des progrès en Europe. Au niveau national, plusieurs États membres ont élaboré (ou sont en train de le faire) des stratégies nationales en matière de bioéconomie. Au niveau régional, de nombreuses régions découvrent que la bioéconomie est pour elles un domaine très prometteur dans l'optique d'une spécialisation intelligente. La collaboration interrégionale est déjà en bonne voie, par exemple via la « *Vanguard initiative for New Growth through Smart Specialisation* ». Au niveau de l'Union européenne, la Commission a apporté un soutien important dans le cadre de la stratégie bioéconomique lancée en 2012, qui a notamment permis d'engager plusieurs actions par l'intermédiaire du programme-cadre de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation « Horizon 2020 » et de l'EC Bio-industries.

Un réexamen de la stratégie bioéconomique de l'Union européenne pour une plus grande cohérence entre les politiques de l'Union européenne

Le réexamen de la stratégie bioéconomique auquel nous allons procéder cette année offrira de nouvelles occasions de faire avancer la bioéconomie et la biotechnologie industrielle en Europe et d'améliorer la cohérence entre les politiques européennes.

La future stratégie bioéconomique devra déboucher sur un agenda global qui intègre les objectifs de décarbonisation et de circularité, tout en favorisant la renaissance industrielle, le dynamisme des économies régionales et la revitalisation des secteurs clés (agroalimentaire, foresterie, déchets, océans, chimie). Ces enjeux très complexes requièrent un niveau élevé de coordination dans toute une série de politiques qui sont essentielles pour le développement de la bioéconomie. En particulier, cela implique de définir une politique bioéconomique qui soit cohérente au regard des objectifs fixés dans les domaines du climat, de l'énergie et de l'agriculture (sécurité et sûreté alimentaires, raréfaction des ressources naturelles, dépendance vis-à-vis des ressources fossiles et changement climatique, etc.), tout en réalisant la croissance verte.

Pour parvenir à une future stratégie bioéconomique bénéficiant d'un large soutien, nous encourageons vivement le dialogue et une meilleure coordination entre les parties prenantes, celles-ci étant invitées à définir les mesures qu'elles-mêmes pourront prendre dans le futur. Cela s'est fait à travers une série de conférences organisées annuellement par la Commission depuis 2012 (dont la dernière a eu lieu à Utrecht les 12 et 13 avril 2016) et par la création du groupe européen des parties prenantes de la bioéconomie. En fin de compte, c'est aux parties prenantes de la bioéconomie qui en sont donc les principaux acteurs, qu'il incombera d'élaborer ensemble et de stimuler la bioéconomie à travers une filière responsable qui soit à la fois transparente et participative, et qui s'appuie sur les points de vue de tous les acteurs concernés.

Avant-propos

Par Jean-Luc PUJOL

Haut Conseil des biotechnologies (HCB)

et Françoise ROURE

Conseil général de l'économie (CGE)

Nous allons vers un monde dans lequel les activités de production, de plus en plus confrontées à des impératifs de durabilité voire de redistribution, trouveront dans les mécanismes issus du monde vivant les supports de nombreuses activités et innovations. Le développement économique correspondant est désigné comme étant la bioéconomie. Un mot dont les sens sont divers : sur le plan académique, ce peut être un cadre théorique nouveau (par rapport aux théories classiques) d'analyse d'une économie supportée par des mécanismes analogues à ceux du monde vivant ; plus prosaïquement, ce terme de bioéconomie recouvre l'ensemble des activités qui mobilisent des fonctionnements liés au vivant, et tout particulièrement la biologie industrielle. Comment comprendre quels en sont les apports et quels en sont les besoins ?

Que savons-nous réellement de la biologie industrielle ? Comparons nos connaissances en la matière avec nos connaissances en automobile, par exemple.

Chacun sait à peu près repérer les composantes de cette dernière activité (la recherche sur les moteurs, sur les matériaux, l'ingénierie, le *design*, la normalisation, la sécurité...) ou encore mesurer les évolutions des disciplines qui contribuent aux innovations en la matière (si les anciennes voitures étaient peu ou prou constituées d'une carcasse, d'un moteur et de roues ainsi que d'un système électrique basique, les plus récentes ont tout d'un ordinateur sur roues, avec leurs centaines de mètres de câbles, leurs dizaines de moteurs électriques, leur gestion continue de l'information sur leur environnement et leur aptitude prochaine à l'autonomie). Et l'histoire de l'industrie automobile ne se limite pas à la seule production de véhicules. Ce sont aussi des valeurs, des inventions, des innovations notamment en termes de management (l'invention du fordisme), ainsi que des utilisateurs qu'il a fallu former, des infrastructures qu'il a fallu bâtir pour pouvoir circuler, et de la sécurité en tant que nécessité partagée, etc.

Maintenant, rapprochons-nous d'une autre industrie en cours d'évolution : la biologie industrielle. Un secteur certes nouveau, mais pas tant que cela : il y a longtemps que les hommes ont industrialisé quelques levures et autres processus biologiques. Sous le coup des avancées de la science, de la recherche de l'optimisation des rendements ou encore de l'urgence de trouver des voies de développement compatibles avec la préservation du système Terre, le domaine de la biologie industrielle est à la fois en expansion et en évolution.

Qu'est-ce que la biologie industrielle ? C'est l'application des techniques de l'ingénieur au monde du vivant en vue de produire de manière optimisée des éléments socialement désirables à un prix abordable. Les progrès ont permis d'accroître les connaissances et d'interpréter des données éparses en les rassemblant pour prédire et pour produire. Les techniques de séquençage de l'ADN sont devenues de plus en plus efficaces. L'intelligence artificielle permet la fusion massive de données qui deviennent progressivement interoperables et facilement utilisables, sans limite autre que celles de l'imagination, de la vitesse de développement des codes logiciels et de la puissance de calcul disponible. Elle se fonde sur un cœur de connaissances en évolution rapide, sur de nouveaux outils du monde de la biologie, d'une part, mais aussi sur des activités que la convergence des technologies stimule : l'accumulation et le traitement des données, la mesure, l'information et sa circulation généralisée, les échanges et les normalisations nécessaires.

L'homme cueilleur tirant parti des fonctionnements biologiques de certaines levures est devenu cultivateur, sélectionneur et chasseur... d'informations, de méthodes et de données.

Nous le verrons dans la première partie de ce numéro de *Réalités Industrielles* : que ce soit pour la mobilisation de phages, de matériaux nouveaux ou d'organismes vivants, c'est notamment grâce au concours de sciences non biologiques que les potentiels scientifiques, techniques et d'innovation de la biologie industrielle se déploient. À cet égard, rappelons-nous que les imprimantes 3D sont déjà capables de produire des tissus destinés à être greffés !

La collecte et l'organisation de données extraites des organismes vivants ouvrent en effet des perspectives inouïes dans de nombreux domaines à forte utilité sociale, tels que la médecine personnalisée, l'agriculture raisonnée (avec une alimentation à la fois traçable et de qualité), l'ingénierie des sols et leur potentiel de capture des gaz à effet de serre, la sélection des cheptels et la conservation de la biodiversité, l'usage de la biomasse non alimentaire pour la production de carburants, la chimie végétale (qui figure dans l'Agenda 21), les systèmes de surveillance et d'alerte en cas d'accident ou d'actes malveillants affectant, par exemple, des réseaux de distribution d'eau potable.

Ainsi, l'exploitation de fonctions biologiques productives implique de nouvelles compétences et de nouveaux cadres de création de la valeur. Faire s'exprimer des systèmes plus ou moins naturels, éventuellement stimulés, dans un taylorisme biologique (les bactéries « mises à la chaîne », dans des fermenteurs et stimulées pour servir non pas leur propre intérêt, mais le nôtre) ... est remplacé par l'instrumentalisation du pilotage génétique du vivant pour créer de nouveaux serveurs n'ayant d'autre rôle que celui pour lequel ils auront été conçus.

La typologie et les frontières des biotechnologies (blanches, vertes, rouges – selon les domaines traditionnels d'application) s'effacent au profit d'une segmentation fondée sur les technologies plateformes, avec leurs marchés et leurs acteurs. La combinaison des technologies numériques, des nanotechnologies et des connaissances scientifiques dans le domaine de la biologie s'accélère partout dans le monde, du Brésil à l'Indonésie, de la Chine à la Californie, de la Finlande à l'Afrique du Sud, avec des champs d'application de plus en plus larges. Une nouvelle division internationale du travail résulte de modes d'organisation en réseau plus agiles et plus efficaces que ceux issus de l'ère des grandes manufactures.

Pour que l'industrie bénéficie pleinement de la révolution numérique appliquée à la biologie, de nouvelles techniques d'optimisation – la métrologie et la normalisation – devront être développées en prenant en compte l'économie des procédés de production et de leur contrôle qualité, ainsi que les qualifications requises.

Dans la seconde partie de ce numéro de *Réalités Industrielles*, c'est une esquisse de l'essor économique de la biologie industrielle qui sera proposée.

Dans la biologie industrielle, les marchés pertinents et leur segmentation ainsi que la source de la valeur ajoutée relèvent plus de la valeur du capital humain, de la robotisation, des données et des algorithmes que des économies d'échelle et d'envergure ou des avantages comparatifs naturels sur lesquels reposait la théorie économique internationale des avantages comparatifs. Les avantages restants relèveront de la technologie de pointe, des avancées cognitives interdisciplinaires et de la faculté de les combiner pour satisfaire les besoins économiques, sociaux et environnementaux. Les références de succès des entreprises pourraient reposer bien plus sur la recherche et l'innovation responsables que sur le lobby de quelques producteurs mondiaux recherchant des débouchés partout et une rentabilité maximale de court terme.

In fine, il faut aussi constater que la biologie sort des laboratoires pour investir de plus en plus la société. Les avancées de la biologie sont relayées par les médias à maintes occasions : lutte contre les pandémies, conflits sur la propriété du vivant ou interrogations en matière de thérapies humaines. Le CRISPR en héros d'une série policière (c'est prévu, aux États-Unis) ne peut pas être la seule perception offerte à la société : il faut de bonnes conditions d'analyse de fond. Des questions se poseront aussi aux hommes et aux femmes qui avanceront dans ce domaine : les questions de responsabilité et d'éthique portées par la biologie et la médecine sont continuellement sollicitées. Il en va de même en ce qui concerne la circulation de l'information : aussi ces univers sauront-ils poser les fondements d'une responsabilité pour cette activité résolument hybride que sera la biologie industrielle de demain ? Ce sera l'objet de la troisième partie de ce numéro de *Réalités Industrielles*.

Partout dans le monde, les organisations, les gouvernements, les professionnels s'interrogent : les techniques classiques de négociation des grands traités commerciaux ne risquent-elles pas d'être rejetées par les populations, sur fond de défiance à l'égard des biotechnologies. Dès lors, comment aller vers une biologie industrielle responsable, utile, éthique ? Que peuvent apporter les nouvelles techniques de biologie en agriculture, et quelles en sont les limites ? Comment la biologie peut-elle contribuer aux objectifs du développement durable ? Et parce que les dangers ne viennent pas forcément des risques, mais aussi des intentions, comment identifier et empêcher d'éventuels usages malveillants dans le monde ?

Une culture de la biologie industrielle devra être développée en France non seulement par des organismes de formation, par la dissémination de la culture scientifique et technique et par des médias spécialisés, mais aussi par l'usage des réseaux sociaux... Cette culture devra intégrer des référentiels éthiques, juridiques, de biosûreté et de biosécurité afin de contribuer à la résilience globale de la société face à la vitesse et à l'ampleur des conséquences de l'innovation dans le domaine émergent de la biologie industrielle.

Les connaissances nécessaires à la biologie industrielle

Par Pierre MONSAN

Président de la Fédération française de biotechnologie et président fondateur de Toulouse White Biotechnology

La biologie industrielle résulte de la convergence des sciences de la vie et des sciences de l'ingénieur. Elle est le fruit de l'extraordinaire avancée des connaissances et des outils disponibles dans les deux domaines précités : diminution du coût du séquençage des génomes (et dans une moindre mesure de la synthèse de gènes), augmentation de la puissance de calcul disponible et des possibilités de modélisation, amélioration des méthodologies et des outils biologiques et analytiques... La combinaison de ces progrès a conduit à l'émergence de la biologie synthétique, c'est-à-dire à la possibilité de remanier rationnellement le génome d'un microorganisme en y introduisant notamment des systèmes de régulation et des activités enzymatiques non décrites dans les systèmes vivants, de manière à créer des voies métaboliques originales. Des succès industriels ont d'ores et déjà été enregistrés (hydrocortisone, acide artémisinique, propane-1,3-diol, acide succinique...).

Introduction

Ce que nous dénommons aujourd'hui « biologie industrielle » est né de la convergence de deux domaines scientifiques, les sciences de la vie et les sciences de l'ingénieur. Loin d'une révolution, il s'agit d'une évolution ⁽¹⁾, d'une nouvelle approche apparue lorsque les chasseurs-cueilleurs sont devenus des agriculteurs-éleveurs. Il en va en effet de la biologie industrielle comme de notre cerveau. Celui-ci est constitué de trois strates :

- l'archae-cortex (ou cerveau reptilien) qui permet à l'homme d'assurer les fonctions de base de la vie,
- le paléocortex qui permet d'acquérir de l'expérience,
- et, enfin, le néocortex qui est spécifique à l'espèce humaine et qui, seul, permet à l'homme de se projeter dans l'avenir.

De la même manière, la biologie industrielle est constituée de trois strates :

- les **archae-biologies industrielles**, qui ont permis aux humains de transformer, de manière totalement empirique, des ressources naturelles (céréales, fruits, lait...) en boissons (bière, vin...) et en aliments (pain, fromage...),
- les **paléo-biologies industrielles**, ayant découlé des progrès dans la connaissance, depuis l'invention du microscope, le plus souvent attribuée à Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), qui a permis de mettre en évidence la structure « cellulaire » du vivant, jusqu'au

développement de la microbiologie (avec, bien sûr, Louis Pasteur, en tête). Elles ont abouti, au début de la seconde moitié du XX^e siècle, au développement d'une industrie de production (basée sur la mise en œuvre de microorganismes) d'antibiotiques puis d'enzymes, et, enfin, d'acides aminés et organiques (voir le Tableau 1 ci-dessous). Ce premier croisement des sciences de la vie et des sciences de l'ingénieur fut appelé « génie biochimique », pendant de ce qu'était le génie chimique pour la chimie.

Produit	Quantité (Mt/an)
Bioéthanol	100
Isoglucose	15
MonoSodiumGlutamate	3,5
Lysine	1
Acide citrique	1
Acide lactique	1
Acrylamide	0,8
Antibiotiques	0,03

Tableau 1 : Les principaux produits de la biologie industrielle.

- les **néo-biologies industrielles**, qui sont le fruit d'une fracture dans l'état des connaissances, à savoir la découverte des enzymes de restriction et la possibilité de transférer de l'information génétique d'un système vivant à un autre. Le génie biochimique est alors devenu « biotechnologie », ce qui a permis, notamment, de produire

(1) MONSAN (P.), L'Actualité chimique, 2013, pp. 17-23 et pp. 375-376.

Photo © David Parker/SPL-PHANIE



Séquenceurs d'ADN utilisés dans le cadre du projet génome humain (engagé en 1990, ce programme a permis d'établir le séquençage complet (achevé en avril 2003) de l'ADN du génome humain).

« Depuis le début du XX^e siècle, l'avancée réalisée dans les connaissances de la structure du vivant a été associée à trois phénomènes qui ont été source d'innovation : une diminution extraordinaire du coût du séquençage, l'augmentation de la puissance de calcul disponible et les progrès des méthodes analytiques. »

de l'insuline et de l'hormone de croissance humaine dans de simples microorganismes, puis de nombreuses protéines à usage thérapeutique (EPO, anticorps monoclonaux...) à l'aide de cultures de cellules eucaryotes supérieures. Plus récemment, depuis le début du XX^e siècle, l'avancée réalisée dans les connaissances de la structure du vivant a été associée à trois phénomènes qui ont été source d'innovation :

- une diminution extraordinaire du coût du séquençage et, dans une moindre mesure, de celui de la synthèse de l'ADN, ce support de l'information génétique,
- l'augmentation de la puissance de calcul disponible et les possibilités correspondantes de développement d'outils de modélisation,
- les progrès des méthodes analytiques disponibles (spectrométrie de masse, RMN...) permettant de décortiquer le contenu cellulaire (elles constituent la famille des sciences dites « -omiques » : la génomique, la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique ou encore la fluxomique).

Cela s'est traduit par une facilité accrue d'une modification non plus empirique, mais rationnelle du métabolisme microbien. Cette « ingénierie métabolique » permet d'introduire et d'optimiser le fonctionnement de voies métaboliques totalement nouvelles dans des bactéries, dans des levures ou dans des champignons. Elle aboutit à la production industrielle de composés obtenus jusque-là soit par extraction à partir de matières premières végétales (artémisinine ⁽²⁾), soit par synthèse chimique (hydrocortisone : 23 étapes de synthèse chimique sont remplacées par une seule étape de fermentation ⁽³⁾), pro-

(2) PADDON (C.) & KEASLING (J. D.), "Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development", *Nature Revue Microbiology*, vol. 12 (5), 2014, pp. 355-367.

(3) SZCZEBARA (F. M.) & al., "Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast", in *Nature Biotechnology* 21, 2003, pp. 143-149.

Formation	Localisation	Commentaires
Université Pierre et Marie Curie	Paris	Santé
Université d'Evry ISSB	Evry	Master Biologie synthétique
Sup'Biotech	Villejuif	Cycle expertise 2 ans
École Supérieure des Biotechnologies	Strasbourg	Masters Haut débit/Biologie synthétique
INSA Toulouse	Toulouse	Génie biochimique
INSA Lyon	Lyon	Bioinformatique/Biologie synthétique.
Polytech Lille	Lille	Génie biochimique
Polytech Clermont-Ferrand	Clermont-Ferrand	Génie biochimique
Polytech Marseille	Marseille	Génie biochimique
CPE	Lyon	Génie biochimique
ENSTBB-INP	Bordeaux	Purification

Tableau 2 : Principales formations en biologie synthétique et en biologie industrielle.

pane-1,3-diol ⁽⁴⁾, acide succinique ⁽⁵⁾. Ces méthodes de plus en plus complexes d'ingénierie métabolique aboutissent à la « biologie synthétique », qui permet d'envisager la construction rationnelle de cellules microbiennes dédiées à telle ou telle application.

Cette construction peut s'effectuer soit « top-down » (en réduisant le génome d'un microorganisme à sa plus simple expression pour obtenir une efficacité maximale dans la production du composé d'intérêt), soit « bottom-up » (en construisant artificiellement un microorganisme ayant le patrimoine génétique minimal). Cela n'est plus une simple vue de l'esprit : la société californienne Synthetic Genomics vient d'annoncer (en septembre 2016) la création d'un « châssis » microbien, le Vmax, à partir d'une souche de *Vibrio natriegens* qui devrait rendre obsolète la bactérie « souffre-douleur » des biologistes, l'*Escherichia coli* ⁽⁶⁾. L'intérêt majeur de ces « usines cellulaires » microbiennes est qu'elle permet de produire des composés chimiques dans des conditions douces en termes de pH (acidité) et de température à partir de sources de carbone renouvelable (de première ou de deuxième génération), et non à partir de carbone fossile. Le rôle de l'ingénieur, dans de telles approches, est cependant de rappeler que trois paramètres doivent être optimisés pour assurer la viabilité économique de ces procédés :

- le rendement en carbone : incidence du coût de la matière première,
- la productivité (kg/l x h) : coût des investissements (CAPEX),
- la concentration finale du produit : coût de purification (atteignant 50 % ou plus du coût du procédé).

Il ne suffit pas (hélas !) de cloner un gène ou d'introduire une voie métabolique dans un microorganisme pour pouvoir développer un nouveau produit ou un nouveau procédé.

Quelle formation ?

L'objectif recherché est donc une maîtrise simultanée des sciences de la vie et des sciences de l'ingénieur. L'éternel débat est celui de savoir s'il est préférable de former des ingénieurs à la biologie ou de former des biologistes aux sciences de l'ingénieur. Le choix fait lors de la création (au début des années 1970) du département de génie biochimique de l'INSA de Toulouse a été de dispenser en parallèle les deux formations tout en laissant aux élèves la possibilité de se spécialiser au cours de leur dernière année de formation. D'autres formations (voir le Tableau 2 ci-dessus) penchent plutôt d'un côté ou de l'autre, les sciences de la vie étant le plus souvent privilégiées, notamment dans leur dimension santé humaine.

À l'heure actuelle, ce débat n'est pas clos, mais la complexité des connaissances ne cesse de croître et le travail en équipe est le plus souvent privilégié aussi bien dans les laboratoires publics que dans les entreprises. Cela impose néanmoins l'acquisition d'un langage commun, laquelle est gage d'efficacité.

Dans le domaine des sciences de la vie, les matières suivantes sont fondamentales : la (bio)chimie, la microbiologie, la physiologie (microbienne et humaine), la génétique, la biologie moléculaire...

Au niveau des sciences de l'ingénieur, les connaissances nécessaires se situent dans les domaines de la physique,

(4) KURIAN (J. V.), "A New Polymer Platform for the Future – Sorona® from Corn Derived 1,3-Propanediol", Journal of Polymers and the Environment 13 (2), April 2005, pp. 159-167. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.473.9445&rep=rep1&type=pdf>

(5) McCOY (M.), "Chemical Makers Eye Succinic Acid", in Chemical & Engineering News, volume 87, Issue 40, October 5, 2009, p. 22.

(6) <http://www.toulouse-white-biotechnology.com/>

du génie des procédés, des transferts (de matière, de chaleur et de quantité de mouvement), des opérations unitaires (cristallisation, distillation, séparation, etc.) et de l'automatique.

Ces fondamentaux doivent être complétés par un solide niveau de connaissance en mathématiques du fait de l'importance de la modélisation et des outils informatiques pour des applications allant de l'optimisation de la structure tridimensionnelle d'une protéine (par exemple, un catalyseur enzymatique) à celle d'une voie métabolique permettant d'obtenir la meilleure efficacité.

Il est fortement souhaitable d'acquérir soit directement en cours de formation, soit grâce à des formations complémentaires de solides notions dans les domaines suivants :

- la propriété intellectuelle : les biotechnologies sont un secteur de rêve pour la propriété intellectuelle. En effet, du fait de la complexité des cas traités, peu d'innovations résultent de connaissances totalement nouvelles : la bataille de brevets actuellement engagée autour de CRIPR-Cas9 en est une excellente illustration,
- la création et la gestion d'entreprise : une forte proportion de l'activité industrielle est concentrée au niveau de jeunes entreprises, un phénomène amplifié par l'incitation de plus en plus forte, notamment dans les écoles d'ingénieurs, à devenir entrepreneur. Cette tendance est accentuée dans le domaine de la santé par la décision prise par de nombreux groupes pharmaceutiques de restreindre leurs coûts de recherche et d'aller chercher la créativité à l'extérieur (*outsourcing*). Il est donc très important, pour le jeune chercheur en biologie, de comprendre les mécanismes de la rédaction d'un plan d'affaires, de la recherche de financements (depuis les concours d'innovation jusqu'aux fonds d'amorçage et au capital-risque), s'il veut pouvoir s'impliquer dans une telle aventure.

Toulouse White Biotechnologie (TWB)

Une autre connaissance indispensable est de plus en plus requise : une connaissance respective du monde académique et de celui de l'entreprise.

Ces deux mondes sont par essence des mondes disjoints, dont les logiques respectives de fonctionnement et les contraintes sont totalement différentes, mais dont l'interpénétration devient de plus en plus incontournable du fait, d'une part, de la diminution inéluctable des crédits publics et, d'autre part, de la tendance croissante des entreprises à externaliser certaines de leurs fonctions, notamment la recherche.

Il est donc indispensable de mettre en place des structures d'interface public/privé performantes et efficaces, faisant intervenir des personnes ayant une connaissance concrète et approfondie de ces deux mondes, et non pas purement théorique, comme c'est généralement le cas.

Une telle structure a été créée en 2012 dans le domaine de la biologie industrielle, grâce au Programme d'investissements d'avenir (PIA) du Commissariat général à l'investissement (le CGI) : « Toulouse White

Biotechnologie » (TWB) ⁽⁶⁾. Financée à hauteur de 20 millions d'euros par l'Agence nationale de la recherche (ANR) et gérée par l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) sous la forme d'une unité mixte de services (UMS INRA/INSA/CNRS), TWB a pour mission d'accélérer le développement de produits et de procédés basés sur la transformation de sources de carbone renouvelable, et non pas fossile, au moyen d'outils biologiques (enzymes, microorganismes, consortia microbiens).

Le fonctionnement de TWB repose sur un consortium regroupant actuellement 45 membres, dont 30 entreprises et 4 fonds d'investissement. Le fonctionnement de ce consortium est régi par un accord qui aborde le maximum des points rencontrés lors de la conclusion d'un contrat entre une entreprise et un laboratoire public. Il est ainsi possible lors de la conclusion d'un nouveau contrat entre un laboratoire relevant de l'une des trois tutelles et un partenaire industriel de ne plus avoir à revenir sur les points juridiques et de ne considérer que les points scientifiques et technologiques. Ces contrats sont négociés par des chargés de partenariat (*business developers*), qui disposent d'une solide expérience industrielle et sont donc capables d'intégrer aussi bien les besoins du partenaire industriel que les contraintes des chercheurs du secteur public. La propriété intellectuelle qui découle de ces contrats est laissée à 100 % au partenaire industriel, ce qui évite de longues discussions (souvent sans objet réel). Si les objectifs du contrat sont atteints, le partenaire paie une prime de succès représentant de une à trois fois le coût total de la recherche négocié lors de la signature du contrat.

D'environ 1 million d'euros, les cotisations des partenaires privés (dont l'engagement est au minimum de trois ans) sont investies dans des projets de recherche très fondamentale, se situant donc très en amont, destinés à générer de la propriété intellectuelle qui est soit mise à la disposition de ces partenaires, soit utilisée pour créer une entreprise.

Autre originalité : tous les projets internes sont accompagnés d'une réflexion éthique et empreinte de développement durable, TWB disposant, en particulier, d'un « philosophe embarqué », qui échange constamment avec les équipes de recherche.

Après quatre années d'activité, TWB, qui emploie 90 personnes, a généré un chiffre d'affaires contractuel de plus de 19 millions d'euros, a déposé 13 brevets et créé une jeune entreprise, EnobraQ (qui, après six mois d'existence, emploie déjà 20 personnes), qu'elle héberge, ainsi qu'une jeune entreprise, Pili, issue de La Paillasse. TWB a permis à une autre jeune entreprise, AMOEBIA Biocide, de lever 28 millions d'euros grâce à la mise au point d'un procédé original de culture d'amibes en milieu liquide.

Conclusion

La biologie industrielle est née de la rencontre des sciences de la vie et des sciences de l'ingénieur. Elle bénéficie aujourd'hui des extraordinaires progrès réalisés dans la connaissance du vivant (en particulier des mé-

canismes complexes impliqués dans la régulation des processus métaboliques, dans la lecture (séquençage) et l'écriture (synthèse) de l'information génétique (ADN) et dans les moyens de calcul et les méthodes analytiques.

La formation des chercheurs et des ingénieurs œuvrant dans ce domaine est de ce fait très difficile, car elle implique l'acquisition de connaissances complexes et très variées. Ces connaissances sont cependant indispensables si l'on veut éviter un cloisonnement des compétences : le clonage d'un gène ou d'une voie métabolique est non pas une fin en soi, mais le début d'une aventure qui va passer par la culture de cellules à des échelles de plus en plus importantes, dans des conditions totalement différentes de celles du laboratoire, et ce seront souvent les conditions de purification qui décideront ou non de la faisabilité économique du procédé !

Si l'on veut favoriser le développement de nouveaux procédés industriels basés sur l'utilisation de sources de carbone renouvelable de première génération (amidon, sucre, huiles végétales) ou de deuxième génération (biomasses ligno-cellulosiques, CO, CO₂, glycérol...), il est indispensable de développer les recherches fondamentales sur la connaissance du vivant et de son fonctionnement (qui parlait de CRISPR-Cas9, il y a de cela seulement cinq ans ?), c'est-à-dire en biologie des systèmes et en biologie synthétique. Il faut associer le développement de ces connaissances à des structures de transfert de technologie performantes et efficaces qui permettent de transformer ces résultats de recherche en procédés et en produits, en partenariat avec des entreprises, et notamment avec de jeunes entreprises dynamiques.

Les *Big data* en oncologie : de la recherche fondamentale à des applications au bénéfice du patient

Par Emmanuel BARILLOT

Directeur de l'unité INSERM 900 à l'Institut Curie

et Philippe HUPÉ

Directeur adjoint de la plateforme de bioinformatique de l'Institut Curie

L'oncologie est aujourd'hui intimement liée au numérique, et ce, aussi bien pour les activités de recherche que pour les soins. Ce mariage est issu avant tout de notre capacité à explorer la dimension moléculaire des cellules grâce au séquençage de leur génome. Les mutations mises en évidence sont dès lors autant de cibles thérapeutiques potentielles pour ces nouvelles molécules pharmaceutiques nommées inhibiteurs ciblés qui offrent des perspectives prometteuses de personnalisation des traitements. Aussi assiste-t-on à la mise en place de plans nationaux de médecine de précision prévoyant le séquençage de centaines de milliers, voire de millions de génomes humains dans les années à venir (et donc la génération de pétaoctets de données), et à l'émergence dans les pays en avance dans le domaine d'une filière industrielle qui intéresse les grands acteurs du numérique et ses *start-ups*.

Big data et cancer : les enjeux

Le cancer est depuis 2007 la première cause de décès en France métropolitaine (30 %) comme dans beaucoup d'autres pays développés économiquement, juste devant les maladies cardiovasculaires (28,9 %), et le nombre des cas est en forte augmentation dans beaucoup de pays.

De fait, lutter contre cette maladie complexe est un enjeu majeur de santé publique. Parmi les urgences de la recherche en oncologie, nous mentionnerons l'épidémiologie qui vise à identifier les facteurs de risque de cancer, l'identification de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs pour le traitement, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et la conception de nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies thérapeutiques.

L'avènement des technologies dites à haut débit a permis depuis plusieurs années de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la progression tumorale. Aujourd'hui, c'est un véritable arsenal de technologies de pointe qui s'offre aux chercheurs et aux médecins pour caractériser de plus en plus finement les tumeurs au niveau moléculaire (en étudiant le génome avec l'ADN, l'ARN, le protéome avec les protéines et leurs modifications, ou l'épigénome ⁽¹⁾) ou au niveau morphologique, grâce à des techniques d'imagerie biomédicale de plus en plus sophistiquées.

L'apport de ces outils est double : cognitif, puisqu'ils permettent de mieux comprendre les mécanismes de la progression tumorale, et pratique, puisqu'ils ouvrent la voie à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Partant du principe que chaque tumeur cancéreuse est unique, l'utilisation de ces différentes technologies pour en caractériser la carte d'identité moléculaire permet de tailler sur mesure le traitement pour chaque patient, individuellement, au vu des anomalies observées, et de sélectionner la thérapie la plus efficace pour éradiquer la maladie. C'est ce que l'on appelle la médecine de précision.

Big data et cancer : les données

Le cancer est une maladie du génome : il est la conséquence d'une accumulation successive de mutations de l'ADN qui perturbent le paysage moléculaire et le fonctionnement de la cellule. En effet, la mutation d'un gène peut conduire

(1) L'épigénome se définit comme l'ensemble des modifications du génome autres que les mutations (substitution d'une base nucléique par une autre, réarrangements chromosomiques ou altérations du nombre de copies d'ADN) : il recouvre, par exemple, les méthylations de l'ADN (qui inactivent celui-ci), les modifications chimiques de ses protéines compagnonnes (la méthylation ou l'acétylation des histones, par exemple) ou encore la conformation tridimensionnelle de la chromatine (génome et protéines compagnonnes).

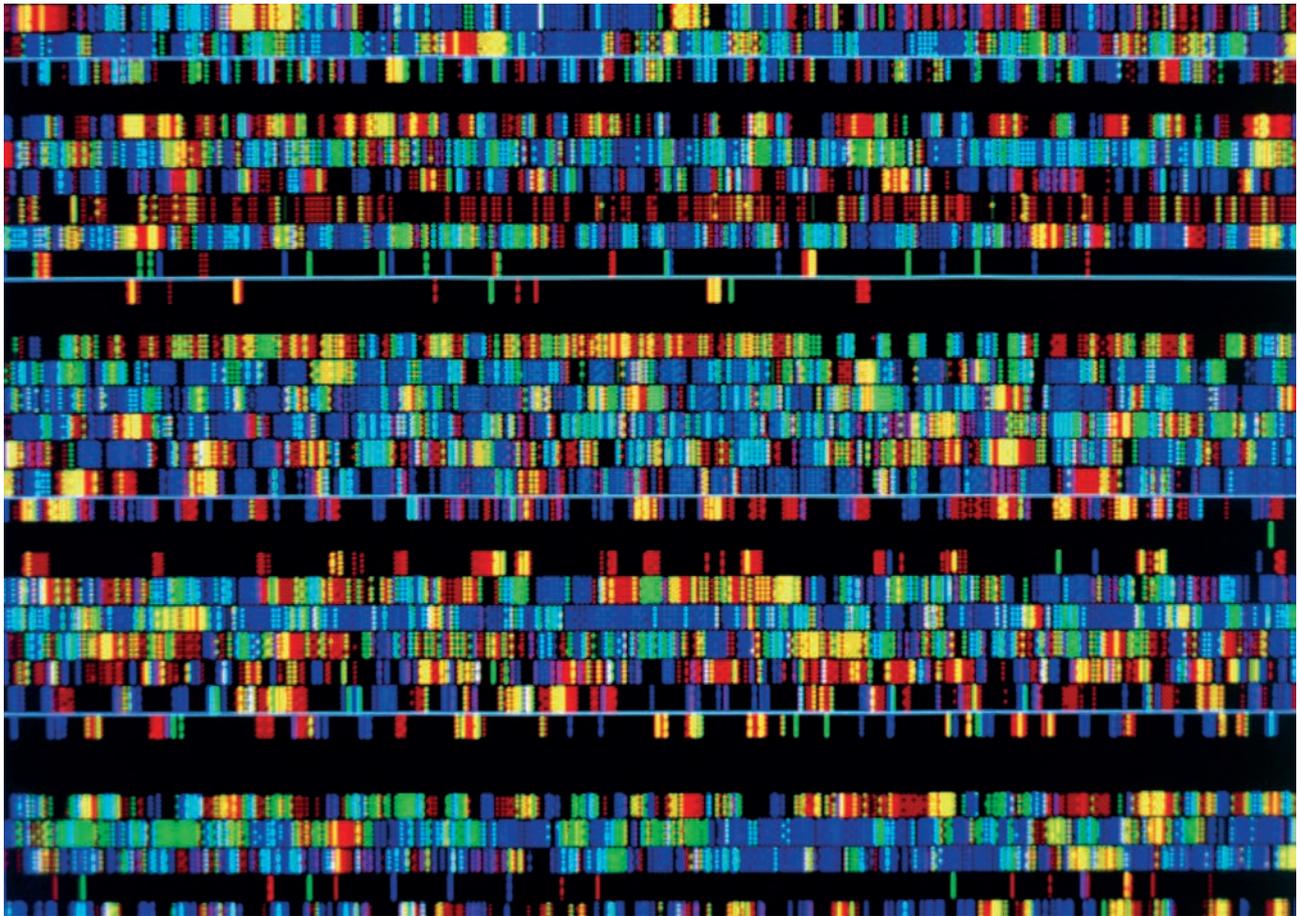


Photo © James King-Holmes/SP-L-PHANIE

Une séquence d'ADN humain restituée sur un écran d'ordinateur sous la forme d'une série de segments de couleur.

« Le séquençage du génome humain a permis le développement d'un ensemble d'approches à haut débit rendant possible la caractérisation génétique des tumeurs. »

à la synthèse d'une forme anormale de la protéine correspondante qui ne sera pas fonctionnelle ou qui, au contraire, sera toujours active constitutionnellement.

Si plusieurs protéines sont affectées, des fonctions essentielles comme le contrôle de la prolifération cellulaire ou la mort cellulaire programmée seront perturbées, ce qui pourra conduire au développement d'une tumeur et à sa progression, éventuellement jusqu'au stade de la métastase. Depuis une vingtaine d'années, la pharmacopée s'est enrichie de molécules thérapeutiques ciblant spécifiquement certaines protéines fréquemment mutées dans les cancers, les inhibiteurs ciblés, qui font l'objet de nombreux programmes de développement et dont le nombre est en constante augmentation. Cela explique l'importance de l'utilisation des technologies basées sur le séquençage d'ADN dans la lutte contre le cancer, aussi bien en matière de recherche fondamentale qu'en matière de recherche clinique.

Le séquençage du génome humain (programme *Human Genome Project* initié en 1990 et achevé en 2003) a constitué une étape décisive en fournissant une description complète d'un génome humain, et en ouvrant ainsi la voie vers de nouveaux champs d'exploration. La bioinfor-

matique y a joué un rôle crucial pour aider à l'assemblage des trois milliards de paires de bases d'ADN qui constituent ce génome. Le séquençage du génome humain a permis le développement d'un ensemble d'approches à haut débit rendant possible la caractérisation génétique des tumeurs. Parmi celles-ci, nous citerons la technologie des biopuces ou "*microarrays*", qui sont apparues en 1995 et dont l'utilisation est désormais supplantée par le séquençage à haut débit apparu en 2005. Cette technologie permet de séquencer de manière massive et en parallèle des molécules d'ADN présentes dans un échantillon, et ce en un temps et pour un coût réduits. Alors que le séquençage du premier génome humain avait nécessité 13 années de travail pour un coût de 3 milliards de dollars, il est désormais possible de séquencer un génome complet en 3 jours seulement, pour environ 1 000 dollars. La société Illumina domine ce marché sur lequel d'autres acteurs (comme Oxford Nanopore Technologies ou Pacific Biosciences) tentent de se positionner. La machine HiSeq X Ten d'Illumina permet de séquencer 18 000 génomes humains par an, moyennant toutefois un investissement de 10 millions de dollars pour l'acquisition des séquenceurs. L'apparition de ces technologies marque véritablement l'entrée de la biologie et de la cancérologie dans l'ère des

données massives, ou *Big data*. En effet, cette machine génère une quantité de données quotidienne de plusieurs dizaines de téraoctets. Une fois encore, non seulement la bioinformatique, mais aussi l'informatique et les technologies de l'information sont autant de maillons clés pour relever les défis posés par l'arrivée de ces données dont la volumétrie et la complexité défient notre capacité à les traiter et les comprendre.

Big data et cancer : les défis

Réussir à analyser ces données biomédicales présuppose de relever plusieurs défis majeurs.

Le premier est d'ordre technique. En effet, il est nécessaire de construire l'architecture informatique capable de centraliser dans un système d'information sécurisé et unifié toute cette myriade de données biomédicales, en respectant scrupuleusement leur diversité, leur hétérogénéité et leur complexité : cela va des rapports de consultation ou d'examen clinique (généralement en volumes restreints, mais non codifiés et exprimés en langage naturel) aux données génomiques (bien décrites, mais très volumineuses). La solution doit bien évidemment garantir le passage à l'échelle pour pouvoir absorber une quantité toujours croissante de données. Le recours à des matériels informatiques assurant le stockage et le calcul à haute performance est donc indispensable et l'on voit se multiplier des technologies, comme Hadoop, MPI ou NoSQL, qui permettent la gestion et le traitement de gros volume de données non structurées.

Le second défi est scientifique : analyser ces données suppose le développement et l'application de méthodologies mathématiques et statistiques sophistiquées qui soient capables de combiner dans un seul et même modèle l'ensemble des informations afférentes à chaque patient, que ces données soient cliniques, biologiques, moléculaires ou d'imagerie.

Le troisième défi est organisationnel : la production des données afférentes à un même patient fait intervenir de multiples acteurs, chacun d'eux produisant des données en des temps et en des lieux potentiellement éloignés, et avec des objectifs, des pratiques, des contraintes et des habitudes qui sont propres à chacun d'eux (médecins oncologues, infirmières, personnel des plateformes d'imagerie et d'analyses biologiques, biologistes, bioinformaticiens, informaticiens médicaux...). Par conséquent, la standardisation et l'harmonisation des procédures entre les différents acteurs constituent un passage obligé pour en garantir la qualité. Mais c'est aussi un passage complexe, car il implique un changement majeur dans leurs habitudes de travail. À l'évidence, l'intégration des données biomédicales est une aventure collective et multidisciplinaire nécessitant un important travail d'équipe dans lequel chacun des acteurs doit comprendre les bénéfices qu'il pourra en tirer en termes d'efficacité.

Enfin, le dernier défi est juridique et éthique : garantir que les solutions mises en œuvre respectent et protègent la vie privée et l'intimité de chacun est essentiel. Comment préserver l'intimité et l'anonymat des patients, dans ces

bases de données, sachant que la séquence d'ADN est par essence identifiante de la personne, et que quatre données spatiotemporelles suffisent à identifier une personne dans une base de données (comme l'ont montré les études d'Yves-Alexandre de Montjoye) ? Comment offrir cette garantie tout en tirant parti de la richesse d'information des données personnelles pour améliorer les soins, soit au sein de programmes de recherche, soit pour la prise de décision thérapeutique, par comparaison directe des données d'un nouveau patient à la base de référence des patients qui l'ont précédé, et dont le profil de réponse thérapeutique au traitement administré est connu ? En effet, des patients de plus en plus nombreux, conscients que leurs données médicales peuvent servir à d'autres et que leur propre traitement a lui aussi bénéficié de l'éclairage apporté par des cas antérieurs, souhaitent partager largement leurs données.

Big data et cancer : les projets

Toutes ces questions sont d'ores et déjà posées dans le cadre des différentes initiatives nationales et internationales visant à caractériser le génome de patients atteints d'un cancer. *The Cancer Genome Atlas* (2005) et *l'International Cancer Genome Consortium* (2008) ont été les premières initiatives de recherche systématique à grande échelle pour cataloguer les différents types de cancer, et ce grâce à des études rétrospectives.

En 2013, le Royaume-Uni a créé la société *Genomics England*, qui est entièrement contrôlée par le *Department of Health* et qui est chargée de réaliser le séquençage de 100 000 génomes de patients atteints de maladies génétiques ou de cancers pour orienter la prise de décision médicale. Depuis lors, les projets se sont multipliés dans le monde.

Ainsi, en janvier 2015, le président américain Barack Obama a lancé la PMI (*Precision Medicine Initiative*), dont le périmètre dépasse l'oncologie. Ce projet, qui prévoit de constituer une cohorte d'un million d'Américains, sera financé à hauteur de 215 millions de dollars en 2016.

Pour rivaliser avec ce plan, la Chine a annoncé en mars 2016 un programme similaire s'étendant sur 15 ans et doté de plusieurs milliards de dollars pour séquencer le génome de 100 millions de Chinois à l'horizon 2030.

Tous ces programmes ont en commun de viser en parallèle la construction d'une filière industrielle nationale de génomique et d'ouvrir à la recherche la formidable masse des données collectées, selon des conditions très strictes, notamment de confidentialité.

Après l'Angleterre, les États-Unis et la Chine, mais aussi le Qatar, le Danemark, les Pays-Bas, l'Australie, l'Estonie et bien d'autres encore, la France a annoncé, en juin 2016, le lancement de son programme « France Médecine Génomique 2025 » qui vise à séquencer l'équivalent de 60 000 génomes de porteurs de maladies génétiques rares et 175 000 génomes de tumeurs de personnes atteintes d'un cancer – par an – d'ici à 2020, couvrant ainsi tous les cancers métastatiques. Le modèle français de

Big data génomique est en accord avec les principes fondateurs de notre médecine nationale, puisqu'il prévoit un accès pour tous à cette technologie, à la différence des modèles économiques américains et anglais. Sa prise en charge par l'Assurance maladie est prévue, même si les conditions de celle-ci doivent encore être précisées. Enfin, l'organisation de la formation des différents acteurs de ces programmes, à commencer par celle des médecins prescripteurs, constitue l'un des maillons indispensables de ce plan.

Big data et cancer : les acteurs industriels

Le véritable tsunami de données auquel doit faire face la cancérologie oblige cette discipline à recourir à des technologies numériques de pointe pour collecter, traiter, résumer et extraire les informations pertinentes pour aider les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques. Des outils s'appuyant sur des techniques d'apprentissage statistique et de traitement automatique du langage naturel sont désormais utilisés pour produire de la connaissance à partir de l'ensemble des données biomédicales disponibles dans les dossiers de suivi de patients.

Mentionnons, par exemple, l'utilisation d'IBM Watson Health™ par l'Institut new-yorkais *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* ou celle du système *CancerLinQ™* soutenu par l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*). À l'instar d'IBM, tous les gros acteurs du numérique se positionnent actuellement sur le marché de la santé et de la médecine de précision, comme Intel (et son "*Extreme-Scale Computing*" pour la médecine de précision), Google (avec son projet « Google Genomics »), ou Apple. Ce dernier propose son offre « ResearchKit », qui vise un autre aspect de la médecine de précision : le développement de la e-Santé, qui tire parti de l'apport des objets connectés dans le lien entre patients et médecins.

Citons, à ce titre, l'application mobile *MoovCare™* développée par le Dr. Fabrice Denis pour assurer la télésurveillance de patients souffrant d'un cancer du poumon : la saisie hebdomadaire de symptômes, tels que toux, fatigue, dyspnée, etc. par le patient *via* son application, couplée à un algorithme de décision, permet d'alerter le médecin, qui peut, au besoin, appeler son patient et programmer une visite. Une étude clinique a permis de démontrer la réelle plus-value apportée par cette application en termes d'amélioration de la survie des patients. Tout cela démontre également qu'à l'ère du numérique et du patient digital, dans un monde où la masse des données personnelles croît de manière exponentielle, l'apport des technologies du numérique en e-Santé doit non pas conduire à une virtualisation de la relation médecin-patient, mais bien, au contraire, favoriser le lien humain et personnel qui existe entre les deux acteurs. Éviter l'écueil de la dépersonnalisation est assurément l'un des enjeux centraux de la médecine de précision, à l'ère du numérique.

Enfin, les *start-ups* fleurissent également sur le marché de la médecine de précision, que ce soit pour l'analyse des données cliniques en langage naturel (*Sword services* ⁽²⁾), l'analyse génomique (*Integrigen* ⁽³⁾) ou les plateformes d'analyse bioinformatique pour la clinique (*Sophia Genetix* ⁽⁴⁾).

Big data et cancer : les perspectives

Le boom du numérique dans le domaine de la santé ne fait que commencer et l'on peut parier sur une croissance ininterrompue, et pour longtemps. Les perspectives en recherche, en santé publique et en soins sont infinies. Les objets connectés, qu'ils soient liés à un individu ou qu'ils échantillonnent des données environnementales, vont rendre possibles des études épidémiologiques d'une variété inépuisable permettant de détecter des facteurs de risque. La caractérisation moléculaire systématique des patients continuera à orienter de plus en plus la recherche en oncologie et ses progrès rendront indispensable une caractérisation toujours plus fine en support à la prévention et aux soins. On sait, par exemple, dans le cas du cancer, que la tumeur est hétérogène – il faudra donc séquencer génétiquement plusieurs prélèvements tumoraux et non pas un seul, voire un grand nombre de cellules uniques –, que les mutations de son génome ne suffisent pas à prédire son devenir – il faudra donc aussi déterminer son profil d'expression génique, son épigénome, là encore par séquençage, et son protéome –, qu'elle interagit avec un microenvironnement (en particulier immunologique) qui est crucial pour son devenir – il faudra donc caractériser aussi les cellules voisines –, qu'elle évolue dans le temps, *a fortiori* quand elle est soumise à un traitement – il faudra donc répéter l'analyse à intervalles réguliers.

Ces caractérisations multi-échelles de la tumeur vont faire croître le volume des informations recueillies de plusieurs ordres de grandeur. Les technologies de mesure permettant de traiter ces données sont d'ores et déjà en grande partie disponibles, le parcours de soins est en train d'être adapté pour permettre ce type d'investigation ⁽⁵⁾, et les technologies numériques se mettent en place.

Les défis à relever à l'avenir portent avant tout sur notre capacité à comprendre ces données multi-échelles, à les intégrer dans un modèle mathématique cohérent de *patient virtuel* en vue de leur utilisation pour aider à la décision thérapeutique, ce qui reste encore du domaine de la recherche.

(2) <http://www.sword-services.com>

(3) <http://www.integrigen.com>

(4) <http://www.sophiagenetics.com>

(5) Des essais cliniques de médecine de précision, comme l'essai SHIVA coordonné par le Dr. Le Tourneau à l'Institut Curie, ont permis de valider depuis plusieurs années la faisabilité de l'utilisation de la médecine de précision dans le traitement des patients cancéreux.

Apport de la métrologie avancée à l'évaluation et à l'amélioration de la fiabilité des examens de biologie médicale

Par Vincent DELATOUR

Expert Biomédical/Biomarqueurs au Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE)

La fiabilité des examens de biologie médicale représente un enjeu majeur de santé publique, car elle permet de disposer d'un diagnostic fiable et d'adapter les traitements entrepris. Afin d'évaluer et d'améliorer la comparabilité et la fiabilité des résultats de ces examens, l'apport de la métrologie est fondamental. D'une part, le raccordement métrologique des résultats aux méthodes de référence et aux étalons d'ordre supérieur (rendu obligatoire par la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*) permet d'harmoniser les résultats d'un laboratoire à l'autre, même s'ils utilisent des méthodes de dosage différentes. D'autre part, l'utilisation des méthodes de référence pour déterminer les valeurs cibles associées aux échantillons de contrôle de qualité permet de vérifier l'exactitude des dosages réalisés dans les laboratoires de biologie médicale, à la condition que ces échantillons de contrôle soient commutables, c'est-à-dire qu'ils imitent le comportement des échantillons de patients.

Le contexte réglementaire

La fiabilité des analyses médicales représente un enjeu majeur de santé publique, car elle permet de disposer d'un diagnostic fiable et d'adapter les traitements entrepris. On estime notamment que 60 à 70 % des prises de décisions médicales s'appuient sur le résultat d'un test de diagnostic *in vitro*. C'est dans ce contexte que s'inscrit la réforme de la biologie médicale adoptée en 2010 qui rend obligatoire l'accréditation par le COFRAC (Comité français d'accréditation) de tous les laboratoires de biologie médicale (LBM), publics comme privés, selon la norme ISO EN 15189, et ce, d'ici à 2020. Outre l'obligation de respecter des standards de qualité, la réforme de la biologie médicale s'est accompagnée – avec la baisse des tarifs des actes – d'une industrialisation de ce secteur. En particulier, la norme ISO EN 15189 implique l'utilisation de procédures validées, dont les résultats doivent être raccordés à un étalon national ou international par le biais d'une chaîne ininterrompue de traçabilité métrologique (voir la Figure 1 de la page suivante).

Actuellement, force est de constater que contrairement aux autres domaines de la mesure, les résultats des examens de biologie médicale ne sont pas toujours traçables des références reconnues internationalement (par

exemple, des matériaux de référence certifiés ou des méthodes de référence d'ordre supérieur) et que les incertitudes associées aux résultats de mesure ne sont pas systématiquement évaluées. Cette situation est en contradiction non seulement avec la norme ISO EN 15189, mais aussi avec d'autres référentiels internationaux qui exigent que les valeurs associées aux matériaux d'étalonnage et de contrôle de la qualité soient traçables aux méthodes de référence et aux matériaux de référence certifiés disponibles, comme le demande la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Il est donc nécessaire de disposer de méthodes de référence pour le dosage des principaux biomarqueurs utilisés en biologie médicale. Or, il existe (hélas !) un manque important de méthodes de référence en biologie clinique au niveau international.

Tenant compte d'un contexte de rationalisation des dépenses de santé publique et soucieuse de donner aux professionnels du diagnostic les moyens de répondre aux exigences de l'accréditation, la direction générale de la Santé (DGS) estime ainsi « prioritaire la mise au point d'analyses de référence, couvrant pour l'instant le champ des analyses courantes pratiquées dans les laboratoires de biologie médicale, proposant pour un paramètre donné la technique de référence, et permettant ensuite de définir

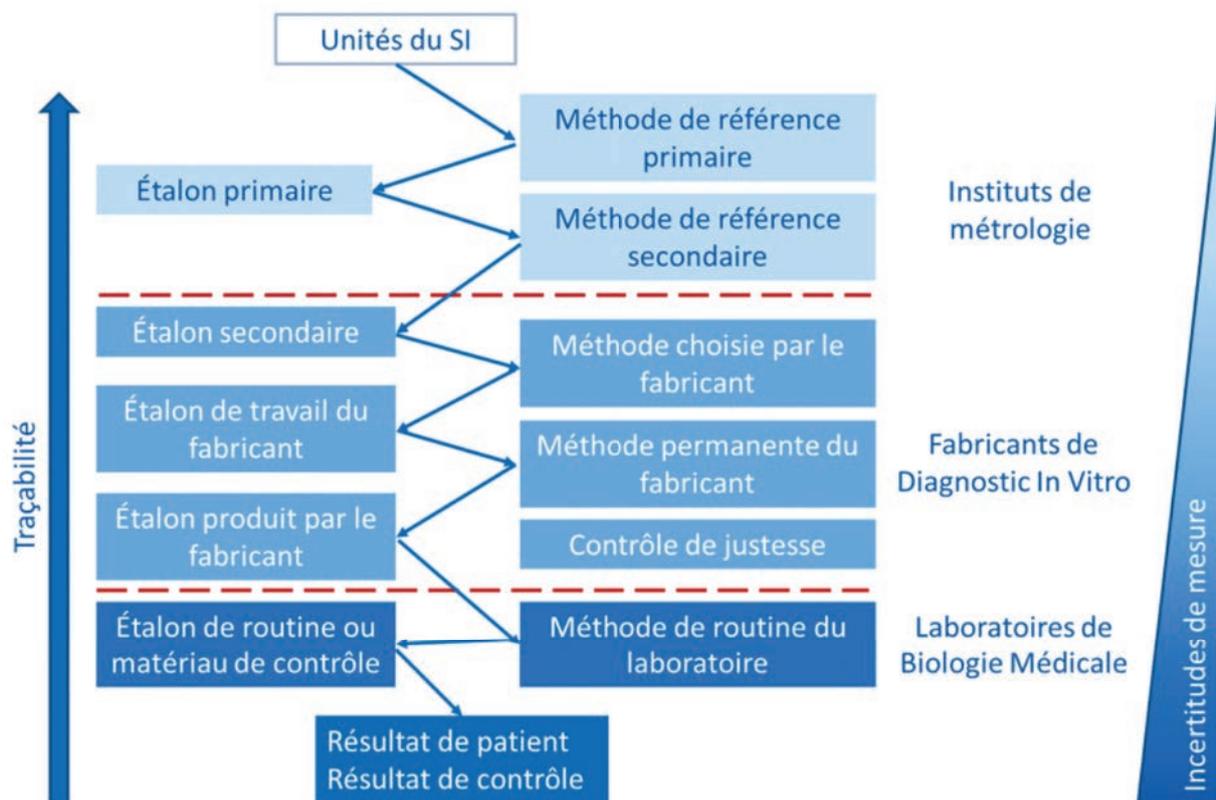


Figure 1 : Une chaîne de traçabilité consiste en une succession ininterrompue d'étalonnages permettant de relier un résultat de mesure aux unités du Système international (SI), ceux-ci s'accompagnant d'incertitudes croissantes à chaque raccordement.

en accord avec les experts médicaux de la discipline les valeurs normales ».

Ce besoin a également été identifié par différents organismes d'évaluations externes de la qualité, en particulier l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), pour qui l'importance des méthodes de référence est évidente. En effet, ces dernières permettent de déterminer les valeurs cibles associées aux échantillons de contrôle de qualité envoyés chaque année à l'intégralité des laboratoires de biologie médicale de routine pour en évaluer les performances. En l'absence de valeur cible déterminée par une méthode de référence, c'est une valeur consensuelle qui est retenue correspondant à la moyenne des résultats obtenus par l'ensemble des participants, ce qui peut conduire à des erreurs d'interprétation, en particulier dans le cas où la majorité des laboratoires fournirait un résultat éloigné de la valeur réelle. C'est pour cette raison que le décret n°2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale prévoit que chaque organisme d'évaluation externe de la qualité des examens de biologie médicale doit effectuer périodiquement une comparaison entre les résultats de chaque laboratoire de biologie médicale avec le résultat obtenu par la méthode de référence (lorsque celle-ci existe) ⁽¹⁾.

L'état des lieux en France

En lien avec les autorités de santé publique (DGS, ANSM, Haute Autorité de Santé (HAS)...) et avec les cliniciens des domaines concernés, le Laboratoire national de mé-

trologie et d'essais (LNE) a initié, depuis 2006, des travaux dans le domaine biomédical afin d'évaluer et d'améliorer la fiabilité des analyses de biologie médicale. Concrètement, ces travaux consistent à développer et à valider des méthodes de référence d'ordre supérieur pour le dosage des principaux biomarqueurs utilisés en biologie clinique, avec pour objectifs :

- d'assigner des valeurs de référence aux échantillons utilisés dans le cadre d'évaluations externes de qualité afin d'évaluer les performances des méthodes utilisées en routine dans les laboratoires de biologie médicale,
- de produire des matériaux de référence certifiés (éta- lons internationaux) afin d'assurer la traçabilité métro- logique des résultats à des références internationalement reconnues et ainsi de permettre la comparabilité des résultats dans le temps et d'un laboratoire à l'autre, même s'ils utilisent des techniques différentes.

Compte tenu du nombre considérable des paramètres mesurés en routine en biologie clinique, la première étape consiste à prioriser les biomarqueurs pour lesquels une méthode de référence doit être développée. Le choix de ces biomarqueurs ou « analytes » prioritaires est effectué en concertation avec les autorités de santé publique (DGS, ANSM, HAS), les sociétés savantes de biologie (SFBC – Société française de biologie clinique), les organismes

(1) https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/1/26/2016-46/jo/article_2

d'évaluation externe de la qualité des examens de biologie médicale (Centre toulousain pour le contrôle de qualité en biologie chimique – CTCB, Asqualab, ProBioQual, biologie prospective) et les cliniciens à même d'identifier les besoins actuels et émergents. Les chiffres fournis par la Sécurité sociale permettent également d'identifier quelles sont les analyses les plus fréquentes, les analyses les plus coûteuses et celles qui sont de plus en plus utilisées ⁽²⁾. Afin de maximiser l'impact des projets initiés, l'accent est mis sur les biomarqueurs correspondant aux analyses les plus pratiquées et/ou à celles engendrant les dépenses de santé les plus importantes en termes de remboursement (voir la Figure 2 ci-dessous). Afin de prioriser les biomarqueurs pour lesquels la valeur ajoutée d'un apport métrologique est la plus importante sont également prises en considération les recommandations des sociétés savantes (SFBC, *International Federation of Clinical Chemistry* – IFCC), les résultats des évaluations externes de qualité (afin d'identifier les paramètres pour lesquels il existe une importante variabilité selon les techniques employées), ainsi que les collaborations envisageables avec des industriels et des équipes hospitalo-universitaires.

Rang	Libellé de l'acte ou du groupe	Nombre d'examens en 2013	Montant remboursé en 2013 (€)
1	HEMOGRAMME	37 204 844	241 099 240
2	GLYCEMIE	24 092 770	24 236 686
3	TRANSAMINASES	20 765 486	51 276 549
4	IONOGRAMME	20 409 663	66 101 432
5	CREATININE	18 035 593	26 447 379
6	PROTEINE C REACTIVE (CRP)	17 148 201	45 891 348
7	EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE	17 054 717	98 961 763
8	VITESSE DE SEDIMENTATION	15 409 798	21 075 004
9	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE	15 280 702	21 986 319
10	TEMPS DE QUICK	14 572 891	71 887 907
11	UREE ET CREATININE	12 486 130	23 278 714
12	TSH	11 174 563	70 178 219
13	HBA1C	8 795 438	69 628 729
14	CALCIUM	8 518 029	12 704 215
15	FERRITINE	8 138 182	58 054 310
16	ACIDE URIQUE	7 985 716	11 310 461
17	PHOSPHATASES ALCALINES	7 810 078	11 881 385
18	EXAMEN MICROBIOLOGIQUE DES URINES	7 707 178	97 034 402
19	VITAMINE D	6 832 175	70 696 109
21	TEMPS DE CEPHALINE + ACTIVATEUR	4 852 994	21 471 847
22	BILIRUBINE	4 815 745	10 831 473
23	PROTEINURIE	4 743 413	4 053 418
24	TEMPS DE QUICK	4 701 310	20 710 947
25	FER SERIQUE	4 250 519	5 821 672
591	UREE	1 134 198	1 715 202

Figure 2 : Les examens de biologie médicale les plus fréquents et les plus coûteux (Chiffres : Biolam, 2013).

Les paramètres pour lesquels des méthodes de référence ont été validées au Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) sont surlignés en vert. Les paramètres pour lesquels une méthode de référence est en cours de développement sont surlignés en jaune. Les marqueurs pour lesquels il est envisagé de développer à l'avenir une méthode de référence sont surlignés en gris.

À l'échelle nationale, le LNE a déjà validé des méthodes de référence pour le dosage de la créatinine et de l'urée (diagnostic et suivi de l'insuffisance rénale) ⁽³⁾, du glucose ⁽⁴⁾ et de l'hémoglobine glyquée HbA1c (dépistage et suivi

du diabète), de l'acide urique (diagnostic de la goutte), du cholestérol total ⁽⁵⁾, du cholestérol-LDL, du cholestérol-HDL et des triglycérides (évaluation du risque cardiovasculaire). Ces méthodes ont été utilisées pour assigner des valeurs de référence à des échantillons de contrôle de qualité et pour caractériser différents matériaux de référence certifiés permettant d'évaluer la justesse des dosages réalisés en routine dans les laboratoires de biologie médicale ^(6, 7, 8, 9, 10).

L'impact médico-économique de la métrologie en biologie médicale

Différentes études ont montré qu'environ 15 % du PIB des pays développés sont dédiés aux activités de mesure et que 10 à 15 % des dépenses de santé sont liés aux mesures biologiques. Selon une étude européenne, les dépenses de l'industrie consacrées aux mesures, le coût des instruments, le coût de la certification dans l'industrie, mais aussi les investissements réalisés dans les laboratoires nationaux de métrologie et les laboratoires d'étalonnage accrédités représentent un coût de l'ordre de 13 milliards d'euros par an pour les secteurs suivants : nanotechnologies, industrie automobile, industrie pharmaceutique, secteur des gaz naturels, industrie des matériaux pour le diagnostic *in vitro* et contrôle des émissions et de la pollution dans l'environnement.

Ces dépenses engendrent des économies et des bénéfices directs s'élevant à 230 milliards d'euros ⁽¹¹⁾. Le retour sur investissement de la métrologie est donc important, comme le confirme une étude effectuée par le NIST (*National Institute of Standards and Technology* des États-Unis). Cette étude chiffre à 154 % la rentabilité pour la société et à 4,5/1 le retour sur investissement des approches visant à améliorer la fiabilité et la comparabilité des dosages à travers le raccordement métrologique des résultats ⁽¹²⁾. La rentabilité pour la société tient compte des investissements effectués et des économies réalisées par l'industrie : coûts de transaction moindres, coûts inférieurs de mise en conformité avec les règlements, économies d'énergie, meilleure efficacité des activités de recherche et

(2) <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2013-2015.php>

(3) DELATOUR (V.), *RFM* 26(2), 2011, pp. 21-31.

(4) SAINT ALBIN (K.), *Clinical Chemistry Acta* 413 (23-24), November 20, 2012, pp. 1872-1878.

(5) HEUILLET (M.), *Clinical Biochemistry* 46(4-5), mars 2013, pp. 359-364.

(6) SAINT ALBIN (K.), *Clinical Chemistry Acta* 413 (23-24), 2012, pp. 1872-1878.

(7) DELATOUR (V.), *RFM* 26(2), 2011, pp. 21-31.

(8) PIERONI (L.), *Clinical Chemistry Acta* 412(23-24), 2011, pp. 2070-2075.

(9) BOUTTEN (A.), *Clinical Chemistry Acta* 419, 2013, pp. 132-135.

(10) BARGNOUX (A. S.), *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 140(2), 2016, pp. 117-118.

(11) WILLIAMS (G.), *The assessment of the economic role of measurements and testing in modern society*, 2002.

(12) Planning S (2000), *The Economic Impacts of NIST's Cholesterol Standards Program*: <https://www.nist.gov/document-17653>

développement, meilleure qualité des produits et capacité accrue d'accéder à de nouveaux marchés. Les études effectuées par Mayo Clinic, aux États-Unis, en recourant aux résultats des mesures de cholestérol effectuées sur 20 000 patients ont montré qu'une erreur de 3 % engendre une augmentation de 10 % du taux des diagnostics erronés. Ainsi, des erreurs apparemment minimales produisent, d'une part, des dépenses inutiles considérables, et ce, en pure perte, et, d'autre part, des erreurs de diagnostic ayant des conséquences sanitaires graves, et qui sont elles aussi à l'origine de dépenses supplémentaires.

Ainsi, le *Washington Post* et le *Medical Laboratory Observer* ont rapporté que 25 à 30 % des mesures liées à la santé sont effectuées pour des raisons autres que le diagnostic (répétition d'examen, prévention et détection des erreurs) ⁽¹³⁾.

En Allemagne, le coût de la répétition des mesures est estimé à 1,5 milliard d'euros par an.

D'un point de vue sanitaire, un manque de fiabilité des résultats peut avoir des conséquences graves : dans le cas de faux négatifs, le patient ne sera pas traité et son état sera susceptible de se dégrader. Dans le cas de faux positifs, des traitements inutiles ou inappropriés risquent d'être mis en place, augmentant le risque de développer des maladies iatrogènes. Par ailleurs, le manque de données fiables dans le cadre d'études épidémiologiques et d'essais cliniques représente un frein à la compréhension des pathologies humaines et au développement de nouvelles thérapies. La valeur ajoutée de la métrologie en biologie médicale est donc évidente, mais de nombreux défis sont encore à relever en matière de développement de méthodes de référence et de production de matériaux de référence.

Les défis associés au développement de méthodes de référence en matière de dosage de biomarqueurs

Alors que les méthodes utilisées en routine par les laboratoires de biologie médicale pour le dosage de biomarqueurs reposent essentiellement sur des techniques entièrement automatisées de type immuno-enzymatique ELISA ou de type enzymatique avec détection spectrophotométrique, les méthodes de référence reposent, quant à elles, quasi exclusivement sur des analyses associant la dilution isotopique à des techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse (ID-GC/MS ⁽¹⁴⁾, ID-LC/MS ⁽¹⁵⁾ et ID-ICP/MS ⁽¹⁶⁾).

La dilution isotopique est une méthode quantitative de dosage d'éléments ou d'espèces dans un échantillon, par spectrométrie de masse. Elle consiste à introduire dans l'échantillon à analyser une quantité connue d'un étalon interne dont la structure est identique au composé d'intérêt, à cette différence près qu'un ou plusieurs atomes ont été substitués par un isotope stable lui conférant un incrément de masse connu et un comportement très proche du composé endogène. L'étalon interne est préférentiellement ajouté à l'échantillon au début de la procédure d'extraction afin de minimiser la variabilité associée aux

différentes étapes du protocole d'un dosage par spectrométrie de masse, telles que l'extraction des biomarqueurs d'intérêt, le volume injecté, les différences d'efficacité de l'ionisation et de la fragmentation dans la cellule de collision, et les effets de matrice. Contrairement aux méthodes analytiques traditionnelles, qui reposent sur la mesure directe de l'intensité du signal, la dilution isotopique repose sur la mesure du rapport entre le signal du composé endogène et le signal de son homologue marqué. En raison de ces deux avantages, la dilution isotopique permet de réduire les incertitudes de mesure à un niveau très faible et elle est considérée comme une méthode de référence primaire d'ordre supérieur.

L'analyse de métabolites est traditionnellement réalisée par ID-GC/MS et, de plus en plus fréquemment, par ID-LC/MS/MS.

Le dosage de métaux ou d'électrolytes est exclusivement réalisé par ID-ICP/MS, *via* une analyse élémentaire ou une analyse de spéciation.

Tandis que les composés de petite ou moyenne masse peuvent être analysés directement après une étape de purification, l'analyse quantitative de protéines par ID-LC/MS/MS repose en réalité sur le dosage de certains peptides protéotypiques résultant de la digestion de la protéine d'intérêt par une enzyme. L'étalon marqué alors préférentiellement utilisé est une protéine recombinante marquée afin que la protéine d'intérêt et l'étalon subissent exactement le même protocole, dont la digestion. Cependant, l'obtention et la caractérisation des étalons protéiques représentent une difficulté majeure, à la fois pour des raisons de coût et de faisabilité technique. C'est pour cette raison que des approches plus simples à mettre en œuvre sont souvent utilisées, comme le recours à des étalons peptidiques à la place d'étalons protéiques.

Dans le cas de protéines complexes (comme les anticorps monoclonaux chers à l'industrie pharmaceutique), leur taille, mais aussi, et surtout, leur importante hétérogénéité structurale rendent difficile la validation de méthodes de référence, en raison de limitations technologiques. Cependant, les progrès constants observés dans le domaine des sciences analytiques et séparatives (sensibilité, résolution, nouvelles techniques de purification et de préparation des échantillons) permettent d'envisager l'analyse de biomolécules d'une complexité croissante présentes en concentrations de plus en plus faibles dans les fluides biologiques ^(17, 18, 19). Dans certains cas, en raison de la taille nanométrique de certains biomarqueurs, on assiste même

(13) <https://www.nist.gov/director/e-health-and-technology-empowering-consumers-simpler-more-cost-effective-health-care-system>

(14) Dilution isotopique associée à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

(15) Dilution isotopique associée à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

(16) Dilution isotopique associée à la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

(17) BROS (P.), *Frontiers in Neuroscience* 9:302, 2015.

(18) BROS (P.), *Clinical Chemistry Lab Med* 53(10), 2015, pp. 1483-1493.

(19) GONZÁLEZ-ANTUÑA (A.), *Journal of Proteomics* 112, 2015, pp. 141-155.

à une convergence des sciences bio-analytiques conventionnelles et des nanotechnologies. Ainsi, par exemple, certaines méthodes d'analyse avancées de lipoprotéines (transporteurs du cholestérol dans le sang) reposent sur des méthodes analytiques traditionnellement appliquées à l'analyse de nanoparticules, comme l'ES-DMA (*ElectroSpray Differential Mobility Analysis*)⁽²⁰⁾.

L'importance de disposer de matériaux de référence certifiés et commutables

La dissémination de la traçabilité apportée par les méthodes de référence d'ordre supérieur est principalement réalisée à travers les matériaux de référence certifiés. Ce raccordement métrologique, bien que nécessaire, est (hélas !) insuffisant.

Afin de ne pas rompre la chaîne de traçabilité métrologique, il faut impérativement que les matériaux d'étalonnage soient commutables à des échantillons natifs (c'est-à-dire qu'ils se comportent comme des échantillons de patients) afin de s'assurer qu'ils ne génèrent pas d'effet de matrice pouvant être à l'origine de biais^(21, 22, 23). De manière similaire, les échantillons de contrôle qualité servant à évaluer la justesse des méthodes de routine doivent également présenter un niveau de commutabilité suffisant⁽²⁴⁾. En effet, l'écart observé entre les résultats d'une méthode de référence et ceux d'une méthode de routine, pour un échantillon donné, correspond en fait à la somme du biais dû à la méthode et du biais engendré par les effets de matrice induits par l'échantillon. Ainsi, les sérums lyophilisés (abondamment utilisés en raison de leur coût réduit et d'une stabilité permettant de les expédier à température ambiante) génèrent très souvent des résultats biaisés (vers le bas), et ce, même pour une méthode ne présentant pas de défaut de justesse, ce qui peut ainsi conduire à une interprétation erronée des résultats.

Pour évaluer rigoureusement la justesse des méthodes de routine, il faut donc s'assurer que les échantillons de contrôle sont commutables, c'est-à-dire qu'ils n'engendrent pas d'effet de matrice susceptible de fausser l'interprétation des résultats. Pour cette raison, l'ANSM a organisé fin 2016 une opération du contrôle national de qualité des examens de biochimie médicale ayant reposé sur des matériaux de référence certifiés et commutables. Cette approche marque une évolution importante dans le contrôle qualité en France, car elle permet de réduire les risques d'interprétation erronée des résultats et d'évaluer plus finement les performances des méthodes de dosage utilisées dans les laboratoires de biologie médicale.

En perspective, une nécessaire évaluation des autotests

Une évolution importante des outils de diagnostic réside dans la démocratisation des *Point of care tests*, tels que les lecteurs de glycémie. Ainsi, si les dosages de glycémie permettant d'assurer le suivi des patients diabétiques continuent de s'effectuer *via* des examens en laboratoire, ils relèvent aujourd'hui principalement de l'autosurveil-

lance. En France, le marché des systèmes d'autosurveillance de la glycémie (qui représente 95 % du marché français des autotests) était évalué à 350 millions d'euros en 2013. Il a été estimé que la non observance glycémique représente un coût global compris entre 2 et 9,3 milliards d'euros par an et qu'elle induirait 1 million d'hospitalisations et près de 8 000 décès par an.

Il est donc attendu qu'une mauvaise surveillance glycémique ait des conséquences moindres, mais toutefois considérables.

Or, différentes études indiquent que la fiabilité des lecteurs de glycémie est insuffisante. Des études réalisées aux États-Unis ont montré que seuls 14,67 % des lecteurs de glycémie évalués respectent les critères de performance de la norme ISO 15197:2013 (avec un biais maximum de 15 %).

Par ailleurs, des études réalisées en Allemagne montrent que la comparabilité entre les résultats obtenus avec différents dispositifs est très perfectible, suggérant ainsi que la fiabilité et la comparabilité des résultats fournis par les lecteurs de glycémie doivent être améliorées et régulièrement contrôlées.

À cet effet, le décret n°2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale prévoit de vérifier la cohérence entre les données produites par ces dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* avec le résultat des examens réalisés en laboratoire de biologie médicale⁽²⁵⁾. Le résultat de mesure d'un test nécessitant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* est dit cohérent avec le résultat de l'examen de biologie médicale correspondant, lorsque les deux résultats sont identiques ou lorsque la différence entre les deux valeurs génère des adaptations thérapeutiques qui restent identiques. Afin d'évaluer et d'améliorer la fiabilité des lecteurs de glycémie, le développement de matériaux de référence commutables est nécessaire, car, à ce jour, aucun matériau de référence satisfaisant n'est disponible pour cette application.

Conclusion

L'apport de la métrologie est essentiel à l'évaluation et à l'amélioration de la fiabilité et de la comparabilité des examens de biologie médicale. Les développements technologiques et méthodologiques en cours permettront dans un proche avenir de développer des méthodes de référence et des étalons internationaux qui contribueront à fiabiliser l'analyse de biomarqueurs complexes pour lesquels il existe un véritable besoin de standardisation.

(20) GUHA (S.), *Trends Biotechnol* 2012;30(5) 1, 2012, pp. 291-300.

(21) ZEGERS (I.), *Clinical Chemistry* 59(9), 2013, pp. 1322-1329.

(22) MILLER (W. G.), *Clinical Chemistry* 52(4), 2006, pp. 553-554.

(23) MILLER (W. G.), *Clinical Chemistry* 59(9), 2013, pp. 1291-1293.

(24) MILLER (W. G.), *Clinical Chemistry Acta* 327(1-2), 2003, pp. 25-37.

(25) https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/1/26/2016-46/jo/article_1

La normalisation des techniques d'ingénierie en recherche biomédicale : l'exemple des centres de ressources biologiques

Par Bruno CLÉMENT

Directeur de l'unité Inserm Nutrition, métabolismes et cancer à Rennes et directeur scientifique de l'Infrastructure nationale BIOBANQUES

Paul HOFMAN

Professeur de pathologie au CHU de Nice

Mireille DESILLE

Ingénieure de Recherche au CRB-Santé du CHU de Rennes

et Georges DAGHER

Directeur de recherche à l'Inserm et coordinateur de l'Infrastructure nationale BIOBANQUES

Les technologies à haut débit ont profondément modifié la recherche dans les sciences de la vie et de la santé. Les retombées sur la compréhension des maladies et, progressivement, dans la prise en charge des patients sont considérables. Ces progrès reposent plus particulièrement sur l'accès à des échantillons biologiques dont l'assurance-qualité et la traçabilité doivent être garanties dans le respect de l'éthique et de la loi. Les centres de ressources biologiques collectent, stockent, sécurisent et distribuent des échantillons annotés par des données cliniques et biologiques. Ces infrastructures évoluent désormais vers des biobanques de nouvelle génération qui sont des partenaires à part entière du processus de soins et de recherche, et non plus de simples entrepôts d'échantillons biologiques. La puissance des techniques à haut débit capables de générer des milliers de données à partir d'un unique échantillon et l'avènement de la médecine de précision, qui s'appuie sur l'analyse de données massives, nécessitent la mise en œuvre rapide de normes pré-analytiques et la réunion d'expertises multidisciplinaires.

La recherche biomédicale connaît depuis le début du siècle un bouleversement de grande ampleur avec l'avènement de technologies à grand débit appliquées à la biologie. C'est l'apparition, vers la fin du XX^e siècle, puis le développement exponentiel de la génomique, de la transcriptomique, de l'imagerie, de la bioinformatique, des métabases de données..., qui ont considérablement élargi les champs d'investigation des chercheurs. En moins de dix ans les retombées scientifiques de ces nouvelles approches technologiques ont été considérables. Les conséquences médicales en sont d'ores et déjà visibles avec l'avènement de la « médecine de précision », qui vise à prévenir et à traiter les maladies en fonction des variabilités du génotype/phénotype, du mode de vie et de l'environnement de chaque individu ⁽¹⁾. Cette approche s'appuie sur des méthodes et des

techniques capables d'intégrer des milliers de paramètres génomiques, biologiques, cliniques, épidémiologiques, environnementaux...

Pour soutenir cette révolution méthodologique, les organismes publics de recherche ont fait appel à des techniques managériales et à des *process* déjà mis en œuvre dans d'autres domaines. En effet, de tels bouleversements technologiques ne sont pas nouveaux dans l'histoire des sciences. On peut citer la physique nucléaire, la physique des particules ou les sciences de l'univers, dont l'extraor-

(1) COLLINS (F. S.) & VARMUS (H.), "A new initiative on precision medicine", *New England Journal of Medicine* 372, 2015, pp. 793-795. Doi: 10.1056/NEJMp1500523.

dinaire succès dans le progrès de la connaissance de l'infiniment petit et de l'infiniment grand repose sur des technologies de très haute précision, un management industriel de grands équipements et la normalisation des plans expérimentaux de recherche aux niveaux européen et international.

Outre le développement des techniques à haut débit en biologie et santé, d'autres contraintes (notamment la place centrale et incontournable de l'éthique, l'évolution de la réglementation, les échanges internationaux, la bio-sécurité et la biosûreté, etc.) ont également conduit les organismes de recherche à faire évoluer leur stratégie.

De plus, les fortes contraintes budgétaires pesant sur l'État se traduisent par un faible taux de renouvellement des personnels ingénieurs et techniques et par un accroissement considérable du nombre de contrats de travail de courte durée dans les laboratoires. La transmission du savoir, des méthodes et des techniques doit donc s'adapter au mieux, en s'appuyant sur des procédures qualifiées et standardisées. Les chercheurs en biologie et santé ont répondu à ces défis par un effort conséquent de mutualisation et de normalisation de leurs moyens de recherche, notamment *via* la mise en place d'infrastructures distribuées : animaleries, imagerie, génomique, bioinformatique, criblage à haut débit, méta-bases de données et centres de ressources biologiques.

La normalisation des centres de ressources biologiques, un paradigme pour la recherche biomédicale

Les maladies qui ont un impact majeur en santé humaine sont phénotypiquement complexes. Hormis les maladies monogéniques, la plupart des pathologies humaines sont la résultante d'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, que les maladies en cause soient transmissibles (infectieuses) ou non-transmissibles (maladies chroniques, maladies dégénératives, cancers...).

Les recherches en génétique des populations, les études des dysfonctionnements du génome et l'identification des facteurs de risque sont utilisées pour enrichir la sémiologie et mieux caractériser les différents stades des maladies. La recherche dite « translationnelle », qui fait le continuum entre les recherches cognitive et clinique, favorise le transfert des connaissances au bénéfice direct des malades, dans le cadre de l'offre de soins. Dans ce processus, l'accès à des « spécimens » biologiques annotés (ADN, ARN, protéines, anticorps, fragments de tissus, sang...) et à des bases de données (épidémiologiques, cliniques, environnementales...) est indispensable pour mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu, rechercher des gènes ou des réseaux de gènes de susceptibilité, de diagnostic et de pronostic de

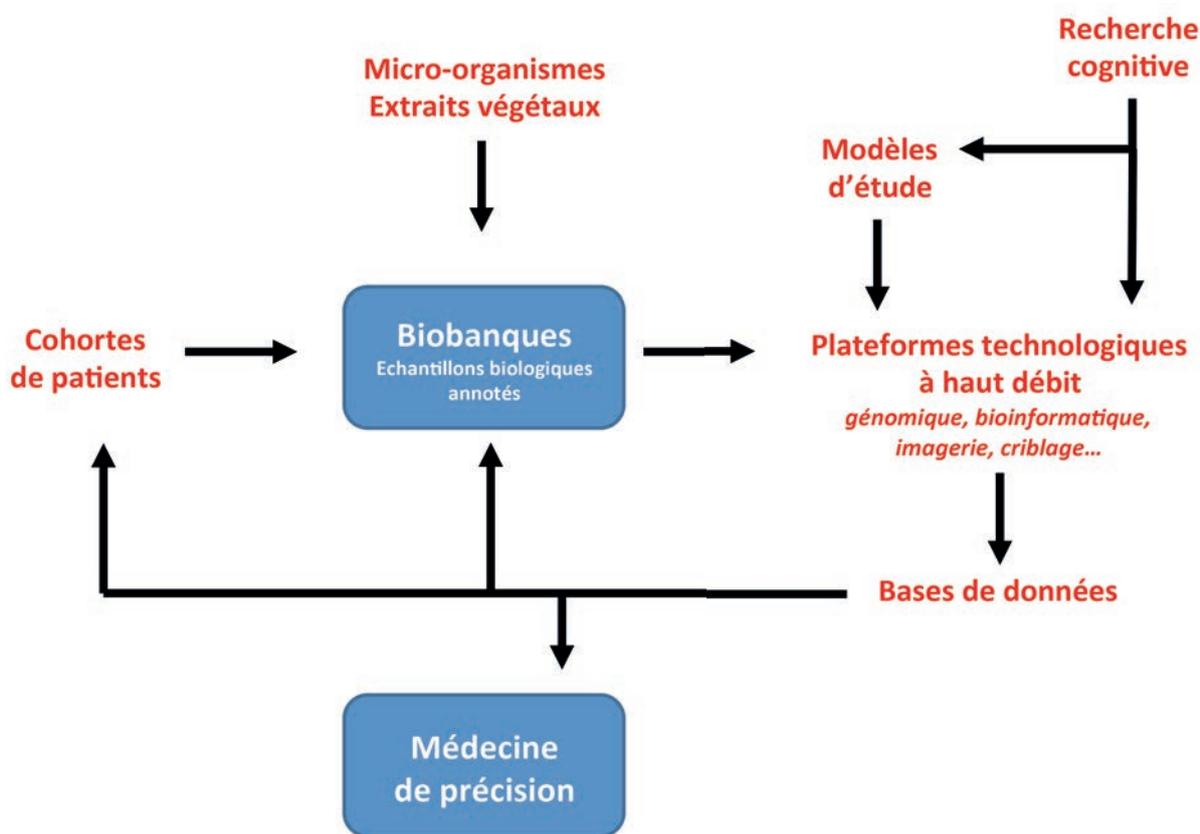


Figure 1 : Place des biobanques dans la médecine de précision.

la maladie et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'ensemble de ce processus complexe concourt au développement de la « médecine de précision » (voir la Figure 1 de la page précédente).

La qualité des échantillons biologiques humains annotés est un élément crucial pour un développement optimal de la recherche translationnelle, et donc pour celui de la médecine de précision.

En effet, les technologies à haut débit ont la capacité de générer de grandes quantités de données. À partir d'un échantillon biologique unique, il est possible de produire des milliers de données par le séquençage du génome (génomique), l'analyse globale des produits d'expression des gènes (transcriptome, protéome, métabolome...) et l'imagerie (cellulaire, tissulaire...). La puissance d'analyse de ces techniques permet de mieux comprendre les maladies complexes et de développer des traitements de plus en plus ciblés. Cependant, la fiabilité des données générées par ces techniques massives dépendent avant tout de la qualité du matériel biologique analysé et de celle des informations qui lui sont associées. La normalisation des procédures de collecte, de transformation, de stockage et d'accès aux échantillons biologiques et à leurs annotations est donc devenue un enjeu majeur à la fois scientifique, médical, économique et éthique.

C'est dans ce contexte que s'est développé le concept des centres de ressources biologiques (CRB). La réunion d'échantillons biologiques collectés dans la nature ou chez l'homme a toujours existé dans l'histoire des sciences, depuis l'Antiquité : ainsi, par exemple, à Alexandrie (au troisième siècle avant Jésus-Christ), dans les cabinets de curiosité des XV^e et XVI^e siècles, ou encore dans le « Jardin de plantes médicinales », le futur Muséum d'Histoire Naturelle, créé à Paris par Louis XIII en 1635. Mais si l'activité de réunion d'échantillons biologiques n'est pas vraiment nouvelle, son ampleur ainsi que la mise en place de standards de collecte et de conservation des échantillons biologiques aux fins d'études et de recherches biologiques à grande échelle ont entraîné l'émergence de centres spécialisés, les centres de ressources biologiques (CRB) également appelés biobanques ⁽²⁾.

La France a été un acteur déterminant au plan international de la mise en place de recommandations, puis de normes pour les CRB (voir la Figure 2 de la page suivante). Au travers du projet européen CABRI (*Common Access to Biological Resources and Information*) ⁽³⁾, en 1996, ce sont l'Inserm (pour les ressources biologiques d'origine humaine) et l'Institut Pasteur (pour les microorganismes), qui ont établi les premières règles d'harmonisation des processus de gestion des échantillons biologiques et des informations associées en s'appuyant sur les normes de qualité ISO 9000.

En 1998, la France a animé le groupe de travail de l'OCDE (*Organisation de coopération et de développement économiques*) qui a défini les missions et le périmètre d'action des CRB et établi les premières recommandations aux États membres pour la mise en place desdits centres dans le but de favoriser la recherche en biologie et

santé et de faciliter les échanges internationaux d'échantillons biologiques ^(4, 5).

Parallèlement, l'Inserm, avec le ministère chargé de la Recherche, le ministère chargé de la Santé et l'Institut national du cancer (INCa) se sont engagés dans une politique active d'identification, de soutien et de valorisation des collections d'échantillons biologiques d'origine humaine. Cette démarche d'envergure nationale a eu pour particularité d'associer l'ensemble des acteurs de la recherche biomédicale lors de chacune des étapes d'harmonisation des pratiques.

Dans le prolongement de ces actions, l'Agence nationale pour la recherche (ANR) a soutenu, à partir de 2006, les biobanques qui souhaitaient progresser dans le processus de standardisation par la création, avec l'appui de l'AFNOR, d'une norme qualité spécifique pour la certification des CRB. La France a été ainsi le premier État membre de l'OCDE à avoir publié, en 2008, une norme spécifique, la NF S96-900, pour la certification des CRB d'échantillons biologiques d'origines humaine et microbienne, qui a été étendue en 2011 aux domaines animal et végétal ⁽⁶⁾. Son application est compatible avec les exigences de la norme ISO 9001 et elle respecte les recommandations de l'OCDE : la rigueur scientifique qui garantit l'origine et la qualité des ressources biologiques ; la sécurité ; l'exigence éthique dans le cadre réglementaire établi par la loi ; la régulation économique, avec la mise en place de règles précises d'accès aux collections ; et la promotion des échanges internationaux.

La montée en puissance des biobanques de nouvelle génération : expertises et normes ISO

Dans le cadre du Programme des investissements d'avenir, les biobanques ont été rassemblées, en 2010, au sein d'une infrastructure nationale. Cette infrastructure distribuée, qui rassemble 85 biobanques (dont 54 sont à ce jour certifiées NF S96-900), a pour mission de favoriser la recherche biomédicale translationnelle et clinique par la mise à disposition de collections biologiques d'origine humaine ou microbienne selon des critères européens et internationaux. L'infrastructure BIOBANQUES accompagne 27 consortiums de recherche, 9 projets européens et 53 projets de R&D avec l'industrie ⁽⁷⁾. Elle est le nœud français des infrastructures européennes BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) et MIRRI (*Microbial Resource Research Infrastructure*).

(2) BELLMIER (F.) & NOVILLE (C.), Les Biobanques, Collection « Que sais-je ? », PUF, 2009, 128 p.

(3) Common Access to Biological Resources and Information: <http://www.cabri.org/description.html>

(4) Biological Resources Centres: underpinning the future of life sciences and biotechnology: <https://www.oecd.org/sti/biotech/2487422.pdf>

(5) Lignes directrices de l'OCDE relatives aux pratiques exemplaires concernant les centres de ressources biologiques : <http://www.sfr-biosciences.fr/medias/documents/documents-cellulonet/ocde-crb.pdf?lang=fr>

(6) Qualité des centres de ressources biologiques : système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques : <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-s96-900/>

(7) L'infrastructure nationale BIOBANQUES : <http://www.biobanques.eu/fr/nous-connaître/infrastructure>

1999	Loi sur l'Innovation du 12 Juillet 1999	OCDE : définition des CRB
2001	Comité Consultatif des Ressources Biologiques	Recommandations de l'OCDE pour les CRB, approuvées par 30 pays
2001 à 2003	- AAP de l'INSERM, CNRS, INRA, IFREMER, BRG... - Plan d'action du Ministère de la Santé - Création du réseau national des biobanques (Inserm)	
2003	Plan Cancer : action ciblée sur les tumorothèques par l'INCa	Déclaration de l'Unesco
2004	Loi du 6 Août 2004 relative à la bioéthique	OCDE Conseil des ministres : vers un réseau global de CRB
2006	ANR : AO pour une norme française CRB	Recommandations du Conseil de l'Europe Directive européenne 2006-86
2007	Recommandations de l'INCa pour les tumorothèques	- OCDE : Guide des bonnes pratiques pour les CRB d'origine humaine et microbienne - ESFRI : <i>Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure (BBMRI : 20 pays, 50 institutions)</i>
2008	- TGIR : Très Grandes Infrastructures de Recherche - Publication de la Norme française NF S 96-900 - Intégration du réseau des CRB au GIS <i>Infrastructures en Biologie, Santé et Agronomie (IBISA)</i>	
2010	- Extension de la Norme NF S 96-900 - Programme Investissements d'Avenir : <i>Infrastructure nationale BIOBANQUES</i>	BBMRI : infrastructure européenne de statut légal
2014	L'infrastructure BIOBANQUES est opérationnelle : 70% des livrables sont réalisés ; 54 biobanques sont certifiées sur un total de 85 ; 27 consortiums ; 17 projets de R&D	Lancement des groupes de travail pour la création d'une norme internationale ISO pour le management des biobanques et la qualité des échantillons biologiques

Figure 2 : Les actions majeures de la France en faveur des biobanques.

Les CRB sont aujourd'hui en train de franchir une nouvelle étape avec l'émergence des biobanques de nouvelle génération (*Next Generation Biobanks*). Cette évolution signe l'effacement entre les activités propres à la recherche et les activités de soins (diagnostic, thérapies ciblées) et l'émergence de la médecine génomique : l'échantillon biologique est désormais un objet d'étude indissociable de son rôle crucial dans l'orientation du choix thérapeutique. Les biobanques voient donc leurs missions évoluer : d'infrastructures passives de collecte et de stockage d'échantillons biologiques, elles se renforcent désormais d'expertises multiples (cliniques, génomiques, bioinformatiques...). L'échantillon biologique est distribué avec des annotations enrichies par des experts qui mutualisent leurs compétences pour lui donner une valeur d'importance capitale pour la prise en charge des patients et la découverte de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques. La biobanque devient un partenaire à part entière dans les processus de soins et de recherche, et non plus un simple entrepôt d'échantillons biologiques.

Outre les aspects managériaux, la normalisation des processus engagés dans une biobanque doit donc évoluer afin de garantir la qualité intrinsèque des échantillons et des données associées pour un objectif donné. À cette fin, neuf normes internationales relatives aux phases pré-analytiques génomiques sont en cours d'élaboration. Elles se présentent sous la forme de spécificités techniques à la norme ISO 15189.

Membre du comité ISO et animateur du comité miroir AFNOR, l'infrastructure BIOBANQUES contribue largement au déploiement de ces normes dans les biobanques partenaires des plates-formes génomiques. La séparation ancienne entre recherche et soins s'efface, par conséquent, du fait de la mise en place de normes internationales communes. Cette stratégie s'accompagne également de l'amélioration des systèmes de traçabilité des échantillons et des données, d'interopérabilité des bases de données et de méta-analyse de données massives et hétérogènes : génomes entiers, patrons d'expression de gènes et de protéines, imagerie, etc.

La normalisation dans les biobanques et les centres de ressources biologiques : un frein ou un accélérateur de la recherche biomédicale ?

La mise en place de normes dans les laboratoires de recherche peut apparaître dans un premier temps comme un événement nouveau et contraignant ⁽⁸⁾.

(8) MURET (A.), « La qualité en recherche : la construction d'une nouvelle norme française », thèse de doctorat en socio-économie de l'innovation, École nationale supérieure des Mines de Paris, 2003 : <https://halshs.archives-ouvertes.fr/pastel-00001249/document>

En réalité, la standardisation des plans expérimentaux et la reproductibilité des résultats constituent la base même de la démarche scientifique. L'avènement de technologies à très haut débit capables de générer des données massives à partir d'une expérience unique a ravivé une exigence encore plus forte en matière d'assurance-qualité. Des études récentes ont soulevé le problème de la non-reproductibilité de beaucoup de travaux scientifiques en biologie. Ainsi, Friedman et coll. ont montré que l'incidence cumulée des données précliniques non-reproductibles dépasse les 50 %, avec un impact financier déficitaire estimé à plus de 28 milliards de dollars par an aux États-Unis ⁽⁹⁾. La qualité inappropriée des échantillons biologiques ou de leurs annotations contribue à la non-reproductibilité des résultats scientifiques à hauteur de 30 %, avec un impact financier estimé à 8 milliards de dollars par an. Dès lors, la mise en place de normes dans les biobanques apparaît naturellement comme un moyen d'améliorer la qualité globale des résultats de la recherche, de faire progresser les retombées médicales et de réduire les coûts ⁽¹⁰⁾.

L'établissement de normes est également un composant facilitateur pour la valorisation des échantillons biologiques auprès de partenaires industriels, y compris au plan international. L'émergence des biobanques de nouvelle génération répond à ce besoin : de simple fournisseur d'échantillons, la biobanque devient un partenaire très actif par le partage de savoir-faire et la production de publications scientifiques et de brevets communs ⁽¹¹⁾, avec des retombées positives à court et moyen terme.

Mais l'introduction de normes dans la pratique des laboratoires ne doit pas affecter la nature même de la recherche scientifique, qui est par essence transgressive et créative. Le chercheur est à la confluence de ces deux exigences : la standardisation de la démarche scientifique qui s'appuie sur des normes et la liberté d'explorer des champs d'investigation inconnus ou inattendus. La prolifération des standards et des règlements, les mutualisations dans l'organisation de la recherche et les changements de mode de comptabilité publique doivent être parfaitement maîtrisés et devenir de véritables facilitateurs de la recherche biomédicale. La montée en puissance actuelle d'un système normatif dans les laboratoires et les biobanques est en effet au service de la recherche, mais elle ne doit pas brider l'innovation scientifique.

(9) FREEDMAN (L.), COCKBURN (I. M.) & SIMCOE (T. S.), "The economics of reproducibility in preclinical research", *PLoS Biology* 13(6): e1002165, 2015: <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002165>

(10) CLÉMENT (B.), YUILLE (M.), ZALTOUKAL (K.), WICHMANN (H. E.), ANTON (G.), PARODI (B.), KOZERA (L.), BRÉCHOT (C.), HOFMAN (P.) & DAGHER (G.), "Public biobanks: a tool for the calculation and recovery of costs", *Science Translational Medicine* 6: 261fs45, 2014.

(11) HOFMAN (P.), BRÉCHOT (C.), ZATLOUKAL (K.), DAGHER (G.) & CLÉMENT (B.), "Public-private relationships in biobanking: a still underestimated key component of open innovation", *Virchows Archiv* 464:3-9, 2014. Doi : 10.1007/s00428-013-1524-z.

Apport de l'ingénierie du vivant aux applications innovantes de la biologie industrielle : cas des matériaux agro-sourcés

Par François TÉNÉGAL

Directeur général d'IFMAS (Institut Français des Matériaux Agro-Sourcés)

et Patricia KRAWCZAK

Professeur de l'Institut Mines-Télécom à Mines Douai, Secrétaire général du Comité d'orientation stratégique d'IFMAS

Créé en 2012, IFMAS (Institut Français des Matériaux Agro-Sourcés) est une société privée de recherche et développement (R&D), qui est experte dans les domaines de la chimie du végétal et des matériaux biosourcés. La vocation d'IFMAS est de conduire des projets de R&D orientés vers les applications et les performances d'usage des matériaux. Au-delà des bénéfices environnementaux, les développements d'IFMAS doivent aussi permettre d'apporter des innovations technologiques majeures en développant des matériaux biosourcés présentant de nouvelles fonctionnalités par rapport aux matériaux actuellement commercialisés. À cette fin, IFMAS s'appuie sur ses nombreux partenaires, dont fait partie Mines Douai.

IFMAS, un Institut pour la Transition Énergétique au service de la chimie du végétal et des matériaux biosourcés

IFMAS repose sur un actionnariat public-privé équilibré rassemblant des partenaires à la fois académiques et industriels (ses dix fondateurs sont : Roquette Frères, Mäder, Florimond-Desprez, le Pôle de compétitivité Matikem, le CNRS, l'INRA, Mines Douai, l'École nationale supérieure de chimie de Lille (ENSCL) et les Universités Lille 1 et d'Artois).

Installé sur le Parc scientifique de la Haute Borne (à Villeneuve d'Ascq), IFMAS dispose d'un centre de recherche d'une superficie de 2 400 m² composé de six laboratoires couvrant les domaines de la synthèse, de la polymérisation, de la plasturgie, des analyses, des caractérisations structurales et de la formulation. L'entreprise bénéficie également de moyens partagés par le biais de plateformes technologiques situées chez ses associés regroupés principalement en région Hauts-de-France, notamment au sein du campus universitaire scientifique de Lille (catalyse, analyses chimiques, etc.) et de Mines Douai (plasturgie et composites). Les plateformes dont dispose IFMAS lui permettent de travailler aux échelles laboratoire et pré-pilote,

d'accueillir des chercheurs visiteurs ou des créateurs de *start-ups* et de travailler en *open innovation*.

L'ambition d'IFMAS est de développer une filière industrielle de production de matériaux biosourcés à hautes performances intégrant des ressources issues de la biomasse locale. Autrement dit, son ambition est de synthétiser de nouveaux produits issus de plantes afin de les substituer aux produits issus du pétrole. Sa force tient au fait qu'il intègre l'ensemble de la chaîne de valeur en matière de recherche, en partant de la sélection des variétés végétales les plus intéressantes jusqu'à la mise en œuvre des matériaux sous la forme d'objets manufacturés. Ceux-ci devront être non seulement issus de plantes produites en Europe, mais ils devront également être éco-conçus, durables et recyclables (ou biodégradables).

L'objectif est double : limiter notre dépendance vis-à-vis des ressources fossiles et réduire l'impact environnemental de la filière matériaux. Les grands défis qui se posent à la filière chimie du végétal et aux matériaux biosourcés, et auxquels IFMAS répond, sont ainsi de plusieurs ordres, mais il en est un qui surpasse tous les autres : le défi économique. Avec des prix du pétrole extrêmement bas et l'émergence de nouvelles matières premières fossiles peu coûteuses comme le gaz de schiste, il est un fait que la production à partir de la biomasse de nombre

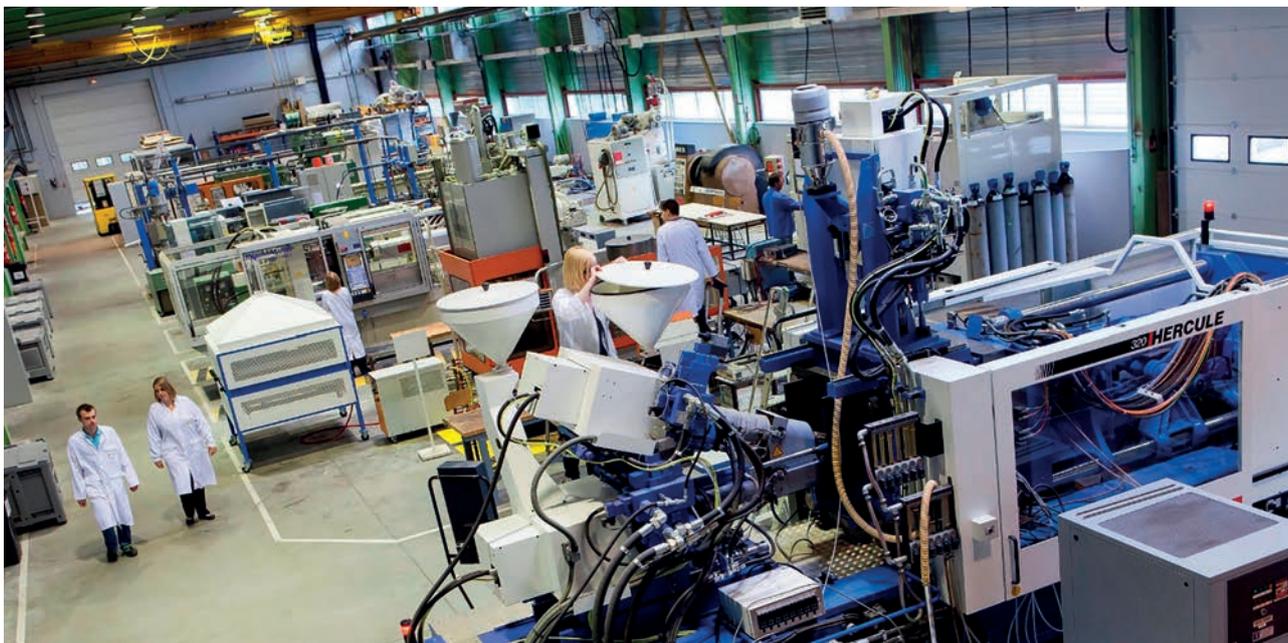


Photo © Mines Douai

L'un des trois ateliers de la plateforme technologique Plasturgie & Composites (7 500 m²) de Mines Douai, site partenaire d'IFMAS.

de produits est aujourd'hui difficilement envisageable dans des conditions qui soient économiquement rentables. Pour y parvenir, il est dès lors indispensable d'apporter une réelle plus-value en termes de propriétés applicatives, de respect de l'environnement et de santé humaine : c'est la voie dans laquelle IFMAS inscrit l'ensemble de ses actions.

Nos recherches, pilotées par les besoins et les attentes des marchés, sont organisées en plusieurs grands programmes. De l'amont vers l'aval, il s'agit : a) d'optimiser les bioressources, b) de synthétiser les molécules et c) de développer les matériaux (plastiques, composites, revêtements, peintures, vernis). Elles visent un accès au marché à court terme (typiquement entre 3 et 5 ans) en apportant des briques technologiques à haute valeur ajoutée dans les domaines de la biologie, de la biochimie, de la chimie, de la synthèse de molécules fonctionnelles et de polymères, des procédés du génie chimique, de la plasturgie, des composites et des revêtements, tous biosourcés. Les applications visées par IFMAS concernent tous les secteurs d'activité utilisateurs de matériaux (plastiques, composites, revêtements et peintures) ou d'intermédiaires chimiques (tensioactifs, solvants, additifs, etc.) : l'emballage, le transport, le bâtiment, l'électronique, le médical, la cosmétique, etc.

Optimiser les bioressources

Pour fabriquer des matériaux biosourcés de qualité, il est essentiel d'optimiser les ressources végétales à l'origine de ces matériaux. C'est l'objet du programme de R&D se situant le plus en amont de la filière, qui se décline en deux volets : l'un concerne les matières premières végétales et l'autre les résines végétales.

Le volet relatif aux matières premières végétales porte essentiellement sur les plantes amidonnées (blé, pomme de terre, etc.). L'amidon est en effet le principal glucide de réserve à être synthétisé par les végétaux supérieurs et

sa production dépasse les trois millions de tonnes par an en France. Plusieurs objectifs sont poursuivis : sélectionner les variétés d'amidon les plus intéressantes (teneur en amidon, taille des grains, etc.) par criblage végétal, comprendre les mécanismes de contrôle de la structure de l'amidon au cours de la biosynthèse et développer des techniques rapides pour évaluer le potentiel de nouveaux amidons. Sont dans le champ des études d'autres macromolécules végétales comme la cellulose, les hémicelluloses (ou autres polysaccharides) et la lignine, voire des fibres ou certaines protéines.

Le volet relatif aux résines végétales est, quant à lui, motivé par le fait que l'amidon ne peut être utilisé directement comme bioplastique : en effet, il doit être au préalable modifié chimiquement pour le rendre apte à répondre aux cahiers des charges des industriels utilisateurs. En greffant certaines molécules sur l'amidon, on modifie ses propriétés afin de le rendre utilisable en tant que résine polymère dans le domaine des plastiques, des composites et des revêtements. En particulier, ces transformations visent à améliorer les propriétés mécaniques de l'amidon et à le rendre plus hydrophobe. On s'efforce également de caractériser et de modéliser la composition et la structure macromoléculaire de ces amidons modifiés, et d'analyser leur stabilité face aux conditions extérieures (humidité, température, microorganismes, lumière) et au vieillissement. L'approche adoptée dans le cas des amidons pourra aussi être étendue à d'autres résines végétales.

Synthétiser les molécules

Une fois les plantes optimisées pour la chimie, il convient de les transformer pour fabriquer des molécules biosourcées (synthons, polymères) susceptibles de se substituer aux produits pétrochimiques et présentant de ce fait un intérêt pour l'industrie chimique.

Un premier volet est ainsi consacré à la fabrication des briques de base de l'industrie chimique, appelées synthons, à partir de biomasse locale, notamment l'amidon ou autres polysaccharides. Il s'agit de synthétiser ces molécules en s'appuyant sur les grands principes de l'éco-conception et de la chimie verte (économie d'atomes et d'énergie, valorisation des produits secondaires, etc.) et en développant des procédés de synthèse plus respectueux de l'environnement. En particulier, est développée la chimie des sucres afin d'obtenir des molécules « plateformes » aptes à engendrer un grand nombre de produits chimiques différents. Sont notamment visés l'isosorbide et ses dérivés, les monomères aromatiques et furaniques, les monomères à quatre atomes de carbone et plus, les diamines et les polyamines et des monomères insaturés. Enfin, on cherche aussi à remplacer des molécules toxiques (comme le styrène) et des perturbateurs endocriniens (comme le bisphénol-A ou les phtalates).

À partir de ces synthons, éventuellement combinés avec d'autres molécules biosourcées, un second volet vise à produire des polymères biosourcés destinés aux marchés des plastiques et composites, ainsi qu'à ceux des peintures et revêtements, en mettant au point de nouvelles voies de synthèse pour la polymérisation. À court terme (d'ici 2017-2018), nous visons notamment le développement de liants ou d'additifs biosourcés pour la formulation des plastiques ou des peintures, en remplacement de leurs homologues actuels d'origine pétrochimique. Seront ensuite développés des polymères biosourcés destinés à remplacer les résines époxydes, uréthanes ou acryliques. Là encore, l'écoconception est au cœur des préoccupations, avec la prise en compte – dès leur production – du recyclage, de la biodégradabilité et, plus largement, de la fin de vie des matériaux polymères.



Photo © IFMAS

Synthèse de polymères biosourcés dans les laboratoires d'IFMAS.

Développer des matériaux à hautes performances

Les molécules biosourcées issues de la chimie du végétal ne peuvent trouver de marché et de valorisation industrielle sous la forme de matériaux agro-sourcés et d'objets manufacturés que moyennant l'optimisation de leur formulation (*compoundage*), de leur aptitude à la mise en forme (plasturgie), de leurs propriétés d'usage et de leur recyclabilité. C'est l'objet de notre programme de R&D se situant le plus en aval, celui relatif aux matériaux (plastiques et composites, revêtements, vernis et peintures) et aux procédés associés à leur mise en œuvre.

En effet, un large accès des matériaux polymères biosourcés (et composites associés), qu'ils soient thermoplastiques ou thermodurcissables, aux marchés applicatifs visés est soumis à une condition *sine qua non* : les industriels fabricants d'objets manufacturés (c'est-à-dire les plasturgistes) ne peuvent pas, pour des raisons de compétitivité, investir lourdement dans de nouveaux moyens de production. Il est par conséquent crucial de faire en sorte que les polymères issus de ressources végétales s'intègrent bien dans les chaînes de fabrication actuelles, en assurant des performances techniques, des cadences et des coûts de production qui soient compatibles avec les contraintes du marché. Il convient donc d'optimiser et d'adapter les conditions de mise en œuvre de ces plastiques biosourcés dans les procédés existants de la plasturgie et des matériaux composites.

Ainsi, parmi ses projets en cours, IFMAS s'attache à développer des systèmes polymères biosourcés répondant aux préoccupations d'allègement et de performances fonctionnelles (mécaniques, thermiques, acoustiques) pour différents secteurs applicatifs (transports, emballage, bâtiment, etc.).

En effet, s'agissant des transports (automobile, ferroviaire, aéronautique, etc.), l'impact environnemental des matériaux utilisés n'est pas seulement lié à leur origine et aux technologies permettant leur mise en forme : il est également aux émissions de gaz à effet de serre induites par les masses transportées. D'où l'importance de l'allègement des pièces et des composants manufacturés, pour lequel diverses solutions techniques peuvent être envisagées, par exemple le développement de matériaux cellulaires (moussage), ou le renforcement thermomécanique (pour atteindre des performances thermomécaniques équivalentes avec des épaisseurs réduites) par structuration de mélanges de polymères (fibrillation *in situ*) et/ou mélanges de polymères compatibilités *in situ* (renforcement des interfaces et/ou amélioration de la cristallisation).

En ce qui concerne les matériaux cellulaires, les verrous scientifiques et techniques auxquels nous nous intéressons portent essentiellement sur :

- l'adaptation de la rhéologie (par greffage, additivation, mélanges...) des plastiques biosourcés aux procédés de moussage (par injection et extrusion) que ceux-ci soient chimiques ou physiques ;



Photo © Mines Douai

Développement de pièces injectées et de profilés extrudés allégés en plastiques biosourcés alvéolaires sur la plateforme technologique de Mines Douai.

- le développement de modèles phénoménologiques ou numériques prenant en compte l'ensemble des phénomènes et des mécanismes impliqués dans la formation de la structure cellulaire (dissolution, diffusion, nucléation, expansion, consolidation, lors de l'écoulement et du refroidissement) sur la base d'une caractérisation de la structure cellulaire aux différentes échelles pertinentes.

En outre, ces matériaux alvéolaires présentent des fonctionnalités complémentaires potentiellement intéressantes non seulement dans le secteur des transports, mais également dans celui du bâtiment (comme l'isolation thermique et phonique) ; des travaux sont donc engagés en parallèle pour développer des outils et des méthodologies de prévision des propriétés (thermiques et acoustiques) d'usage induites sur la base de la connaissance des matériaux et de la structure alvéolaire. L'objectif est, à terme, de proposer une chaîne aussi intégrée que possible qui permette d'optimiser le choix des matériaux constitutifs (propriétés physico-chimiques, thermomécaniques, thermiques et rhéologiques), des procédés (moussage physique ou chimique) et de leurs paramètres (températures, vitesses), ainsi que la conception des outillages en fonction des performances applicatives visées (masse, performances thermomécaniques, thermiques et acoustiques).

Le volet Renforcement thermomécanique est, quant à lui, abordé suivant deux axes principaux : la structuration *in situ* de mélanges de polymères (fibrillation) et la comptabilisation de mélanges de polymères par extrusion réactive.

Dans le premier cas, le concept (qui a été validé dans un autre contexte par Mines Douai pour des polymères non nécessairement biosourcés) est basé sur le développement de composites polymères/polymères par structu-

ration de mélanges immiscibles dans lesquels la phase minoritaire se présente sous la forme de filaments dispersés dans la phase majoritaire. L'obtention de telles structures nécessite néanmoins de respecter un certain nombre de critères rhéologiques (rapports de viscosité et d'élasticité des constituants dans les conditions d'écoulement et de refroidissement induites par les procédés), physico-chimiques (tensions interfaciales) et de renforcement des interfaces, ces problématiques scientifiques et techniques définissant les axes de recherche de ce projet. Si ces critères sont respectés, alors ces matériaux, exclusivement constitués de polymères thermoplastiques, peuvent constituer une voie techniquement et économiquement intéressante pour répondre conjointement aux problèmes de renforcement mécanique, d'allègement et de recyclabilité des polymères et des composites thermoplastiques. Les premiers résultats obtenus confirment la transposabilité de ce concept à certains couples de plastiques agro-sourcés présentant un certain intérêt.

Dans le deuxième cas, il s'agit d'utiliser un polymère auxiliaire pour *upgrader*, à moindre coût, les performances thermomécaniques d'un polymère hôte. La plupart des polymères étant immiscibles, leur mélange présente des morphologies grossières et des interfaces peu cohésives qui en réduisent d'autant les performances atteignables. Il est donc nécessaire de comptabiliser ce mélange, la solution la plus employée consistant en l'ajout de copolymères. Pour certaines familles de polymères, cette solution peut être contournée via une stratégie d'extrusion réactive, qui a été validée pour de nombreux mélanges pétrosourcés et qui permet de stabiliser les interfaces entre les deux matériaux lors de la phase de *compoundage*. Les travaux engagés sur ce thème ont mis en évidence la faisabilité de

cette *compatibilisation in situ*, qui est plus rentable et plus facile à mettre en œuvre que la voie additive traditionnelle, pour certains couples de plastiques biosourcés.

En somme, IFMAS et son partenaire Mines Douai s'inscrivent dans une démarche forte en faveur de la chimie du végétal et des matériaux biosourcés. À ce titre, l'intérêt

que portent IFMAS et Mines Douai aux problématiques d'allègement et de performances fonctionnelles des matériaux, témoigne de leur volonté de répondre aux besoins actuels des marchés applicatifs en apportant une réelle plus-value, en termes de propriétés d'usage, de respect de l'environnement et de la santé humaine.

Les nouvelles techniques d'amélioration des plantes : quelques éclairages du quatrième semencier mondial, Limagrain, sur l'innovation en agriculture

Par Jean-Christophe GOUACHE

Directeur des Affaires internationales de Limagrain

Le groupe coopératif agricole international Limagrain, le quatrième semencier mondial, soutient l'innovation agricole, notamment les nouvelles techniques d'amélioration des plantes (*New Plant Breeding Techniques*) comme vecteurs cruciaux de progrès génétiques pour répondre aux multiples défis que doit relever l'agriculture. Ces nouvelles techniques constituent des outils complémentaires de ceux qui ont été historiquement utilisés dans les programmes d'amélioration des plantes. Elles permettent un gain d'efficacité et peuvent générer de la diversité génétique. Néanmoins, pour permettre leur utilisation sur un grand nombre d'espèces végétales et par tous les sélectionneurs en Europe (et garantir ainsi le maintien de la diversité des acteurs), les contraintes réglementaires et les coûts induits doivent être acceptables au regard de la taille des marchés ciblés. Limagrain défend une approche réglementaire proportionnée aux risques, prévisible, transparente et fondée sur des bases scientifiques. Une telle approche est nécessaire pour ne pas restreindre l'innovation de façon injustifiée, éviter de conduire à la stigmatisation des nouvelles techniques et promouvoir la confiance du public vis-à-vis des produits agricoles. Dans cette perspective, Limagrain soutient la proposition, qui a été faite par cinq organisations professionnelles ⁽¹⁾, de classer certaines de ces techniques hors du champ d'application de la directive OGM de la Communauté européenne (2001/18/CE).

En ce début de XXI^e siècle, l'agriculture doit relever de nombreux défis : nourrir l'humanité, avec une demande sans cesse en augmentation ; garantir la sécurité sanitaire ; réduire son empreinte environnementale et préserver la biodiversité ; participer à la lutte contre le changement climatique et s'y adapter ; fournir des matières premières adaptées aux usages énergétiques, chimiques ou utilisables en tant que matériaux ; et garantir la compétitivité économique des agriculteurs.

Les réponses à ces défis sont multiples. Elles intègrent de nouvelles pratiques agro-écologiques, des techniques digitales et robotiques, la génétique et les biotechnologies, comme le préconise le rapport « Agriculture et Innovation 2025 » ⁽²⁾, en France, et la stratégie européenne "A strategic approach to EU agricultural research and

innovation" ⁽³⁾. Parmi ces réponses figure la **sélection végétale** : parce qu'elle détermine les **caractéristiques et le potentiel productif de la plante**, elle constitue en cela un **enjeu stratégique**.

Ainsi, l'augmentation des rendements, la résistance des plantes aux insectes et aux maladies, l'amélioration de la

(1) En décembre 2015, cinq organisations (FNSEA, Jeunes agriculteurs, Coop de France, Union française des semenciers et GNIS) ont déposé une contribution auprès du Comité économique éthique et social du Haut conseil aux biotechnologies proposant une grille d'analyse réglementaire des NPBT.

(2) <http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/rapport-agriculture-innovation2025.pdf>

(3) <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/news/designing-path-strategic-approach-eu-agricultural-research-and-innovation>

qualité nutritionnelle et sanitaire des aliments ainsi que la recherche d'une utilisation plus raisonnée des ressources naturelles (eau, sol, etc.) constituent des programmes de recherche prioritaires et de puissants axes d'innovation. Des semences plus performantes permettront aux agriculteurs et aux maraîchers de mieux répondre aux besoins des consommateurs et aux défis sociétaux, tout en assurant la pérennité de leur exploitation.

Une étude européenne ⁽⁴⁾ a montré qu'au cours des 15 dernières années les activités d'amélioration des plantes dans l'Union européenne (UE) ont donné lieu à de nombreux bénéfices clairement quantifiables pour l'économie, l'environnement et la société. En particulier, la sélection variétale contribue pour environ 74 % du total de la croissance de la productivité agricole : cela équivaut à une augmentation des rendements de 1,24 % par an (en moyenne, pour les principales cultures de l'UE). La sélection variétale contribue aussi à réduire les émissions de gaz à effet de serre : environ 3,4 milliards de tonnes d'émissions directes de CO₂ ont été évitées en Europe, ces 15 dernières années.

Quatrième semencier mondial (créé et dirigé par des agriculteurs français), Limagrain sélectionne, produit et commercialise des semences d'espèces potagères et céréalières. Limagrain soutient l'innovation agricole, notamment les nouvelles techniques d'amélioration des plantes (*New Plant Breeding Techniques – NPBT*) comme vecteurs cruciaux de progrès génétique pour répondre aux multiples défis que doit relever l'agriculture. Ces techniques constituent des outils complémentaires de ceux qui ont été historiquement utilisés dans les programmes d'amélioration des plantes. Elles permettent un gain d'efficacité et peuvent générer de la diversité génétique.

Les nouvelles techniques d'amélioration des plantes, facteurs d'innovation en matière de création variétale

L'expression générique de « nouvelles techniques d'amélioration des plantes » (*New Plant Breeding Techniques – NPBT*) recouvre un certain nombre de biotechnologies appliquées au végétal qui ont été développées depuis la fin des années 1990 sur la base de techniques préexistantes. La Commission européenne en a établi une première liste en 2007. Depuis lors, de nouvelles techniques sont apparues, comme les techniques TALENs ⁽⁵⁾, et surtout CRISPR ⁽⁶⁾-Cas9 ⁽⁷⁾, qui a fait l'objet de nombreux articles scientifiques et a remporté le prix Science 2015 de la meilleure avancée scientifique.

Très diverses, ces techniques peuvent néanmoins être regroupées en plusieurs catégories. Il s'agit :

- des techniques **d'édition du génome** qui rassemblent la mutation ciblée par nucléases dirigées ⁽⁸⁾ (SDN1, 2 : *Zinc Finger Nucleases* (ZFN), méganucléases (MN), TALEN, CRISPR-Cas) et la mutation dirigée par oligonucléotides (ODM) ⁽⁹⁾.
- des techniques **d'intégration ciblée d'une séquence d'ADN** par nucléases dirigées (SDN3),

- des techniques exploitant les **mécanismes épigénétiques** qui modulent l'expression des gènes : *RNA-dependent DNA methylation* (RdDM),
- et d'autres techniques qui certes ne sont pas nouvelles, mais qui posent une question d'interprétation juridique : agrofiltration, greffe végétale, cisgénèse et intragenèse, ségréants négatifs...

Les potentialités de ces techniques ont été montrées par de nombreux travaux de recherche et la plupart d'entre elles continuent d'évoluer rapidement. Les techniques **d'édition de gènes** sont particulièrement prometteuses, car elles peuvent permettre, de façon ciblée et efficace, à l'aide de « ciseaux moléculaires », d'éteindre ou de modifier l'expression d'un ou de plusieurs gènes. Elles permettent donc **d'élargir la diversité génétique des plantes**. CRISPR-Cas9 et ses variantes sont d'un intérêt majeur en raison de leur relative simplicité de mise en œuvre et de leur coût réduit en consommables, de telle sorte que de nombreux laboratoires dans le monde utilisent aujourd'hui cette technique. Cependant, l'utilisation de cette technique dans des programmes de sélection nécessite de mobiliser le savoir-faire et les infrastructures des professionnels de l'amélioration des plantes, qu'ils soient publics ou privés.

Dans la plupart des cas, les nouvelles techniques produisent des plantes **qui n'ont pas intégré d'ADN étranger à leur espèce** et qui ne sont pas **distinguables de variétés qui pourraient être issues de mutations spontanées** (moteur de l'évolution darwinienne) ou **induites**, ou de **croisements sexuels**.

Le **ciblage moléculaire des modifications** à apporter au génome est le progrès le plus significatif apporté par les techniques d'édition du génome. Le ciblage peut être obtenu par le biais de nucléases (qui jouent le rôle de « ciseaux moléculaires ») dirigées vers une séquence choisie de l'ADN (techniques SDN : ZFN, MN, TALEN et CRISPR-Cas9).

L'utilisation de ce ciblage moléculaire peut répondre à trois objectifs différents :

- un objectif de **mutation** (par insertion ou délétion) ponctuelle ou concernant un petit nombre de nucléotides et ciblant un site particulier du génome (SDN1),
- un objectif de **conversion allélique** consistant à modifier la séquence d'un gène donné sur une partie de sa séquence, de façon contrôlée (SDN2),
- enfin, un objectif d'intégration ciblée d'une séquence (**endogène** ou **exogène**) d'ADN. L'application des SDN3 permet une telle intégration. C'est ce ciblage du site

(4) http://www.plantetp.org/images/stories/stories/documents_pdf/HFFA_Research_Paper_03_16_final_protected.pdf

(5) TALENs : Transcription activator-like effector nuclease (*nucléases effectrices de type activateur de transcription*).

(6) CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (*courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement espacées*).

(7) Cas9 : CRISPR associated protein 9.

(8) SDN : Site Directed Nuclease.

(9) Oligonucleotide Directed Mutagenesis.



Photo © Christophe Maître/INRA

Croisement d'une plante génétiquement modifiée avec une plante malade.

« L'introduction de nouveaux caractères génétiques de résistance aux maladies permet de réduire le besoin de traitements phytosanitaires des cultures et d'en stabiliser le rendement. »

d'insertion du transgène qui distingue cette technique de la transgénèse classique.

Le nombre des applications mises sur le marché est encore limité.

La première variété mise sur le marché, en 2014, aux États-Unis, est un colza ⁽¹⁰⁾ tolérant à un herbicide obtenu par mutation dirigée par oligonucléotides (ODM).

Obtenues par cisgenèse, deux variétés de pommes ⁽¹¹⁾ qui ne brunissent pas lorsqu'on les coupe et une variété de pomme de terre ⁽¹²⁾ qui elle aussi ne brunit pas et qui, surtout, est à faible teneur en asparagine (réduisant la formation d'acrylamide ⁽¹³⁾ lors de la cuisson) vont être commercialisées aux États-Unis et au Canada.

Néanmoins, le nombre des projets de recherche et donc celui des variétés en développement augmente très fortement.

Des techniques essentielles pour répondre aux multiples défis que doit relever l'agriculture

Ces nouvelles techniques constituent des outils complémentaires à ceux qui ont été développés au fil du temps dans les programmes d'amélioration des plantes ; elles ont notamment l'avantage de pouvoir être appliquées à

toutes les espèces végétales. À ce titre, elles modernisent la boîte à outils du sélectionneur, mais ne changent pas fondamentalement sa façon de travailler.

Leurs avantages identifiés sont les suivants :

- elles créent de la **diversité génétique nouvelle** et élargissent le réservoir de gènes disponibles et utilisables pour les programmes de sélection : activer/désactiver des gènes, optimiser l'expression de certains gènes (nouveaux allèles) et cumuler les allèles favorables à l'expression d'un caractère recherché, dans les espèces polyploïdes ;
- elles permettent de **mieux comprendre le déterminisme génétique** de certains caractères et d'explorer des champs de recherche, comme les modalités de contournement des parasites et pathogènes ;

(10) <http://www.cibus.com/products.php>

(11) <http://www.arcticapples.com/>

(12) <http://www.simplotplantosciences.com/>

(13) Selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES), « l'acrylamide est une substance qui se forme au moment de la cuisson à haute température de certains aliments riches en asparagine (un acide aminé) et en amidon. Cette molécule est reconnue comme cancérigène avéré pour l'animal et possible pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) » – voir <https://www.anses.fr/fr/content/!%E2%80%99acrylamide-dans-les-aliments>.

- elles permettent d'apporter des **solutions nouvelles**, dans **certains cas** où l'amélioration des plantes est **difficile à réaliser**, en termes de **temps** et de **coûts**.

Exemples d'applications de ces nouvelles techniques intervenant au bénéfice des filières agricoles et de la société

Plusieurs types d'application sont désormais à notre portée :

- l'introduction de nouveaux caractères génétiques de **résistance aux maladies** permet de réduire le besoin de traitements phytosanitaires des cultures et d'en stabiliser le rendement. Elle apporte un bénéfice environnemental par la moindre utilisation de produits phytopharmaceutiques et un bénéfice économique pour l'agriculteur par la stabilisation de son revenu et des coûts réduits en intrants. De plus, une meilleure résistance aux maladies simplifie la conduite culturale pour l'agriculteur. Il s'agit de l'application la plus prometteuse à mettre en œuvre à court/moyen terme (le plus souvent par délétion ou par activation d'un gène majeur). De nombreux exemples sont déjà disponibles dans la littérature, comme celui de la résistance à l'oïdium chez le blé par inactivation simultanée des 3 copies d'un gène de sensibilité (mutation de type SDN1, réalisée par CRISPR-Cas9) ⁽¹⁴⁾ obtenue par une équipe de chercheurs chinois.
- l'amélioration de la **qualité nutritionnelle** et de la **conservation** des denrées, qui apporte un bénéfice santé pour le consommateur et un bénéfice environnemental et économique pour les acteurs de la chaîne de valeur, en réduisant les déchets alimentaires. Il s'agit, par exemple, de la modification de la qualité de l'huile de soja destinée à la consommation humaine par inactivation d'un gène par mutation de type SDN1 (réalisée avec TALEN) ⁽¹⁵⁾. Le soja amélioré présente un taux d'acides gras mono-insaturés de 81 % (qui sont bénéfiques pour la santé) et son huile présente un taux d'acides gras saturés (qui eux sont mauvais pour la santé) plus faible que l'huile de colza classique.
- la **résistance aux stress abiotiques** (sécheresse, froid) et l'**amélioration de l'utilisation de l'eau et des nutriments**, toutes deux contribuent à la résilience des végétaux face au changement climatique et génèrent un bénéfice économique pour l'agriculteur par une stabilisation du rendement. Il s'agit là de caractères génétiques complexes pour lesquels l'utilisation de l'édition du génome nécessite de connaître le déterminisme génétique de ces caractères (une application est envisageable, mais à plus long terme). Ainsi, un riz *Green Super Rice* a été développé, qui accumule des allèles favorables sur plusieurs gènes : de croissance racinaire, d'efficacité d'utilisation des nutriments (azotés et potassiques) et de tolérance à la sécheresse ⁽¹⁶⁾.

Un contexte réglementaire incertain

Au niveau européen, la directive 2001/18/EC ⁽¹⁷⁾ relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement et la directive

2009/41/EC relative à l'utilisation confinée de microorganismes génétiquement modifiés (MGM) établissent la base réglementaire des OGM/MGM dans l'Union européenne. L'Annexe 1B de la directive 2001/18/CE exclut de son champ d'application la mutagenèse et la fusion de cellules entre espèces interfertiles. La directive 2001/18/CE ne fournit, quant à elle, aucune précision sur le statut réglementaire des nouvelles techniques d'amélioration des plantes.

La Commission européenne travaille depuis 2007 sur l'interprétation juridique du statut d'un certain nombre de techniques, mais en repousse régulièrement la publication. Cet avis ne sera pas contraignant. Il a pour objectif de proposer une réponse harmonisée. Seule la Cour de Justice de l'Union européenne pourra trancher d'éventuels litiges.

Au niveau français, le Comité scientifique (CS) du Haut conseil aux biotechnologies (HCB) a rendu public, en février 2016, une note d'étape ⁽¹⁸⁾ sur les nouvelles techniques d'amélioration des plantes. Le Comité scientifique propose une analyse qui rejoint et valide les arguments produits conjointement par les associations agricoles (Coop de France, Fédération nationale des syndicats d'exploitants agricoles (FNSEA), syndicat des Jeunes agriculteurs) et le secteur semencier (UFS, GNIS), qui proposent les principes de base d'une classification de ces techniques en s'appuyant sur les domaines d'exclusion déjà prévus dans la directive 2001/18/CE. Selon ces organisations, les produits obtenus avec les nouvelles techniques d'amélioration des plantes qui devraient être exclus du champ de la directive sont :

- les produits qui pourraient être obtenus par croisements sexuels ;
- ceux qui ont été ou pourraient être, à l'avenir, obtenus par mutagenèse ;
- et ceux pour lesquels il n'y a pas eu d'introduction d'ADN héréditaire étranger.

Un cadre réglementaire déterminant pour le développement des nouvelles techniques d'amélioration des plantes

Le cadre réglementaire qui sera retenu pour les NPBT aura un impact décisif sur le développement et la structuration du marché des biotechnologies. En effet, les techniques qui entreraient dans le champ d'application de la directive 2001/18/CE seraient soumis à **des coûts extrêmement élevés liés aux procédures d'homologation**. Actuellement, l'homologation, à l'échelle mondiale, d'un seul produit entrant dans le champ d'application de la directive

(14) YANPENG (W.) & al., Nature biotechnology 32, 2014, pp. 947-951.

(15) HAUN (W.) & al., Plant Biotech Journal 12, 2014, pp. 934-940.

(16) SIBIN (Yu) & QIFA (Zhang), FAO symposium, Feb 2016.

(17) http://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:303dd4fa-07a8-4d20-86a8-0baaf0518d22.0004.02/DOC_1&format=PDF

(18) http://www.hautconseilbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cs_1.pdf

Limagrain, un groupe coopératif agricole international ancré dans un territoire, l'Auvergne, et tourné vers la recherche et l'innovation

En 1942, pour maîtriser la fourniture des semences nécessaires à leur activité, des agriculteurs de la plaine de la Limagne, en Auvergne, se sont regroupés au sein d'une coopérative. Devenue Limagrain en 1965, cette coopérative a soutenu le développement de leurs exploitations grâce à la production de maïs semence. Aujourd'hui, la coopérative Limagrain regroupe près de 2 000 adhérents producteurs de semences et de céréales et rassemble 45 000 hectares de productions sous contrat, soit environ 50 % des surfaces de production végétale du département du Puy-de-Dôme.

Tourné vers la pérennisation des revenus de ses adhérents, Limagrain est un ardent défenseur des « circuits courts industriels de qualité », c'est-à-dire des filières agro-industrielles de proximité alliant qualité et régularité des productions, avec la création de marchés permettant de valoriser les productions agricoles locales. Ce modèle assure notamment aux agriculteurs adhérents un débouché qui contribue à leur performance économique et renforce leur capacité d'adaptation à des méthodes culturales et environnementales innovantes. Limagrain a investi dans deux filières intégrées de maïs et de blé permettant de valoriser la qualité du terroir local. C'est ainsi que Jacquet Brossard produit en Auvergne et commercialise des pains issus des variétés de blé spécifiques cultivées par les agriculteurs de la coopérative.

Devenu progressivement un groupe international, Limagrain crée, produit et commercialise aujourd'hui des semences de grandes cultures, des semences potagères et des produits céréaliers destinés aux agriculteurs, aux maraîchers et aux jardiniers amateurs, ainsi qu'aux professionnels de l'agroalimentaire et aux consommateurs.

Limagrain réalise un chiffre d'affaires de près de 2,4 milliards d'euros et rassemble dans 55 pays plus de 9 600 collaborateurs.

En ce qui concerne la recherche agronomique, Limagrain considère que l'effort doit être maintenu à un très haut niveau pour que l'agriculture française demeure compétitive. À son échelle, Limagrain se donne les moyens de cette ambition : 14,6 % de son chiffre d'affaires et 2 100 de ses salariés sont dédiés à la recherche.

2001/18 coûte de 130 à 140 millions de dollars ⁽¹⁹⁾, dont de 35 à 40 millions d'euros à l'échelle de la seule Union européenne. Il est important de rappeler que la limitation de l'offre d'innovations issues des techniques de transgénèse à quelques espèces seulement et à un nombre limité de caractéristiques agronomiques utilisables à l'échelle mondiale est en partie due aux coûts d'homologation.

Des coûts exorbitants conduiraient à rendre les nouvelles techniques d'amélioration des plantes inaccessibles aux entreprises et non viables pour de nombreuses applications, avec pour conséquences induites la centralisation du progrès génétique sur un nombre limité d'espèces et sa monopolisation par un nombre limité d'acteurs. Cette situation serait d'autant plus regrettable que, depuis une dizaine d'années, les coûts des équipements et des consommables pour ces techniques

ont considérablement diminué, rendant celles-ci abordables à des entreprises de taille intermédiaire (ETI).

En évitant des contraintes réglementaires coûteuses, la France et l'Union européenne favoriseront le maintien d'une diversité d'entreprises dans un secteur ouvert et dynamique (voire l'émergence de *start-ups* innovantes dans le domaine des biotechnologies végétales) et elles contribueront également au maintien de la diversité des espèces cultivées qui pourront rester (ou redevenir) compétitives au bénéfice d'une agriculture diversifiée.

(19) McDOUGALL (Phillips), The Cost and Time Involved in the Discovery, Development and Authorisation of a New Plant Biotechnology Derived Trait, *United Kingdom, September 2011*.

Médecine personnalisée : jusqu'où peut-on aller ? Un réel enjeu de recherche pour l'industrie pharmaceutique et ses partenaires

Par Marc BONNEFOI

Vice-président R&D de Sanofi France

Les travaux de R&D traditionnels menés par l'industrie pharmaceutique sont freinés par un mode de fonctionnement qui n'est plus adapté aux enjeux des systèmes de santé modernes. Le processus – identification d'une cible d'intérêt, développement d'une molécule active contre cette cible, test de cette molécule dans une ou plusieurs pathologies – se révèle à la fois long, onéreux et incertain.

A contrario, de par son fonctionnement novateur, la recherche translationnelle ouvre la voie à une médecine de précision s'intéressant d'abord au patient et aux mécanismes de sa pathologie pour mettre au point un traitement spécifique et ciblé.

Ce changement de paradigme qui fait passer depuis quelques années l'industrie pharmaceutique de l'ère de la chimie à celle des biotechnologies requiert une excellence scientifique et une refonte organisationnelle source d'innovations ouvertes. Les collaborations entre grands laboratoires, grands centres de recherche académiques, centres de soins et entreprises de biotechnologies favorisent l'essor de cette prise en charge toujours plus personnalisée.

Intégrant non seulement des facteurs médicaux, mais également comportementaux, environnementaux, éthiques... et renforcée par l'apport du *Big data*, la médecine du futur requiert également une adaptation des approches réglementaires ainsi que celle des payeurs. Mais elle répond, par ses opportunités, aux impératifs de croissance sanitaire et socio-économique des pays développés, appelant à des pilotages forts et à des gouvernances dédiées.

Les avancées techniques, technologiques et organisationnelles des trois dernières décennies ont favorisé une révolution de la prise en charge médicale. La Recherche et Développement (R&D) conduite par l'industrie pharmaceutique a notamment permis une amélioration à la fois quantitative et qualitative des traitements proposés aux patients. Si bien qu'aujourd'hui, nombre de pathologies autrefois considérées comme fatales sont guéries ou deviennent chroniques, avec un impact moindre sur la qualité de vie des malades.

Un long chemin reste toutefois à parcourir. Les traitements disponibles sur le marché ne permettent de traiter que 500

maladies, sur près de 7 000 connues, et se révèlent inefficaces pour près d'un patient sur deux. À cette inefficacité thérapeutique se couple un défi économique : l'explosion des dépenses de santé principalement liée à l'augmentation des maladies chroniques, qui représentent 75 % des dépenses médicales, pourrait menacer la pérennité des systèmes de soins.

Acteur central de la mise au point de nouveaux médicaments, la R&D pharmaceutique, par son expertise et la découverte récurrente de nouveaux champs d'application, a longtemps permis aux systèmes de soins de rester performants et de contribuer à améliorer les parcours

de santé des usagers. Mais cette R&D se voit désormais confrontée à ses limites intrinsèques, dans un contexte d'attentes d'innovations et de contraintes économiques toujours plus fortes.

La R&D traditionnelle : un axiome de base mal adapté aux besoins d'innovation thérapeutique

La R&D « traditionnelle » repose sur un processus expérimental lourd et globalisant. Son principe premier consiste à repérer une cible de l'organisme sain qui soit susceptible d'être à l'origine de certaines pathologies. Ainsi, par exemple, la HMG CoA réductase est une enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol, son inhibition pourrait par conséquent réduire l'hyperlipidémie. Débute ensuite une longue phase d'identification et de synthèse par expérimentations successives d'une molécule qui soit capable d'agir sur la cible (dans l'exemple choisi, un inhibiteur de la HMG CoA réductase). Une fois synthétisée, cette molécule active est alors testée pour évaluer son efficacité potentielle. Le cas échéant, elle est transformée en médicament après de multiples phases d'étude se déroulant dans des conditions de plus en plus proches de celles de la « vie réelle ».

Concrètement, le développement d'un nouveau médicament demande du temps (de 10 à 15 ans), de lourds investissements (de 1 à 3 milliards de dollars, en moyenne) et de la chance (le taux d'échec approximatif est de 10 000 pour 1), car pour une cible intéressante comme la HMG CoA réductase, de très nombreuses cibles s'avèrent sans *relevance* des situations pathologiques qu'elles sont censées permettre de moduler. Cette complexité, couplée à des questions réglementaires et économiques, fait qu'un grand nombre de produits jugés *a priori* efficaces n'atteignent pas, en définitive, le stade de la mise sur le marché.

De moins en moins rentable pour l'industrie, ce modèle d'innovation scientifique appelle un changement de paradigme, une approche novatrice stimulée par l'essor de la recherche translationnelle.

La recherche translationnelle : décrypter la maladie pour mieux la combattre

Le principe de la recherche translationnelle prend, en effet, le contrepied de la méthodologie classique de mise au point des traitements médicamenteux. Le point de départ de cette recherche n'est plus une cible particulière imaginée à partir de l'étude de l'organisme sain, mais la maladie elle-même. L'objectif est de décrypter les mécanismes pathologiques afin d'en identifier les « vulnérabilités » et de développer des molécules spécifiquement efficaces contre ces vulnérabilités. Il s'agit d'une approche originale rendue possible par les progrès scientifiques et médicaux réalisés ces dernières années, qui font passer les entreprises pharmaceutiques de l'ère de la chimie à celle de la biotechnologie. C'est une profonde mutation pour une industrie qui doit plus que jamais, non seulement s'ap-

puyer sur l'excellence scientifique de ses propres chercheurs, mais également la renforcer *via* la mise en place de collaborations externes en réseau. Aucun acteur de la recherche biomédicale ne disposant de tous les talents, ressources et technologies pour pouvoir maîtriser la complexité des maladies, cette innovation ouverte s'impose comme le nouveau mode de fonctionnement de la R&D. En multipliant les partenariats avec les plus grands centres de recherche académiques et de petites entreprises aux portefeuilles composés de produits très spécialisés, l'industrie pharmaceutique obtient une meilleure connaissance de la biologie des quelques maladies étudiées, ce qui augmente les chances de succès des projets de son portfolio et l'efficacité des traitements développés.

L'exemple de l'Alirocumab (Praluent®) illustre bien cette approche collaborative centrée sur la médecine translationnelle. Cet inhibiteur de la PCSK9 (une enzyme directement impliquée dans l'hypercholestérolémie, découverte par Catherine Boileau, de l'Hôpital Necker, à Paris ⁽¹⁾) est né de l'association entre Sanofi et la société biopharmaceutique Regeneron. Son mode de fonctionnement corrige un phénomène qui est observé chez certains malades, où un excès d'activité de la PCSK9 entraîne des troubles cardiovasculaires graves. Cela confère à l'Alirocumab – un anticorps monoclonal – une activité environ cinq fois supérieure à celle de la Simvastatine – une molécule chimique qui inhibe l'HMG CoA réductase –, qui est un traitement de référence.

Étude après étude, la R&D translationnelle démontre ainsi l'efficacité d'une action directe sur les mécanismes pathologiques et marque une première étape dans le déploiement de la médecine personnalisée.

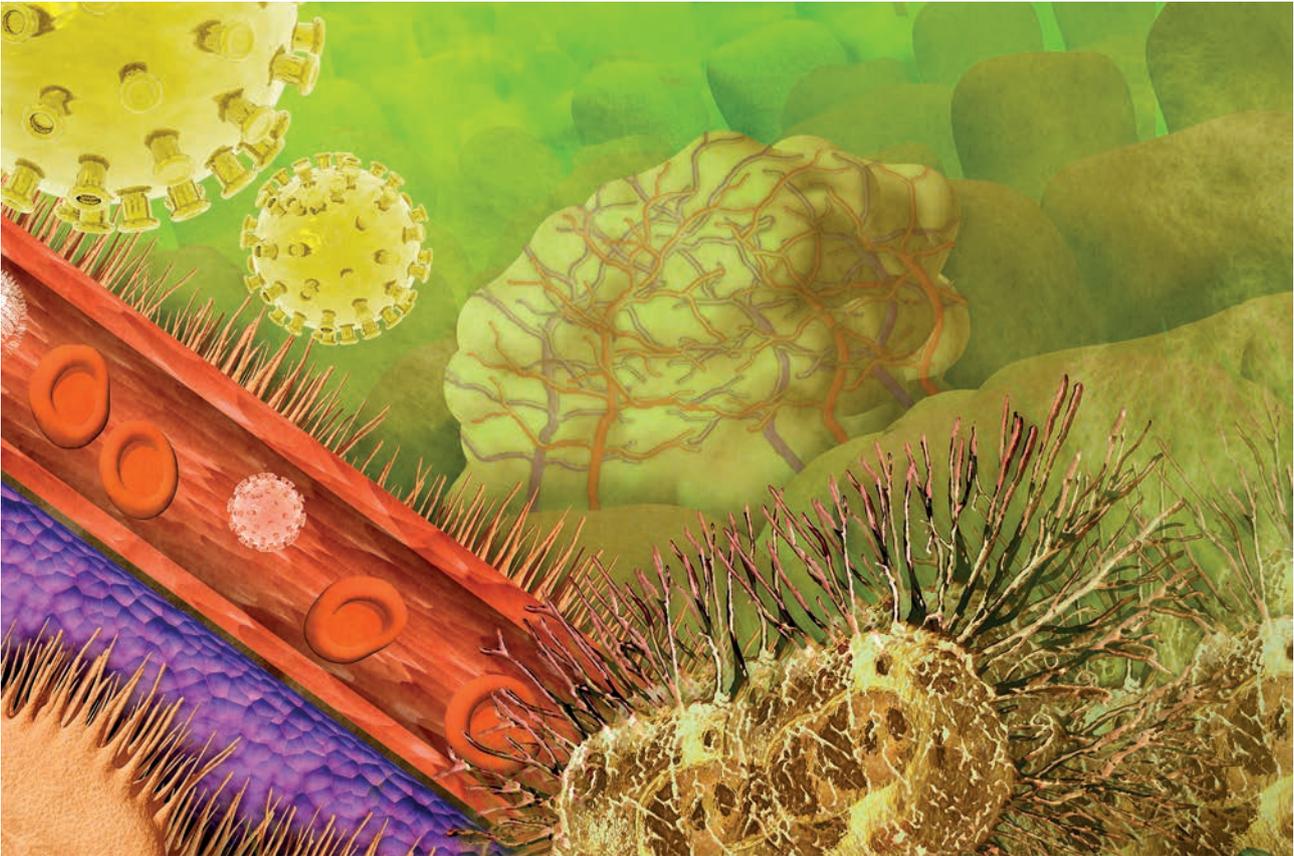
Médicaments chimiques vs médicaments biologiques

Les médicaments traditionnels représentent près de 90 % des produits pharmaceutiques commercialisés. Ils sont composés de petites molécules fabriquées par un processus chimique aisément reproductible.

A contrario, les médicaments biologiques sont de grosses molécules issues de cellules vivantes, dont le processus de synthèse est délicat à industrialiser. Deux des plus grandes familles de ces médicaments sont les protéines thérapeutiques (hormones, facteurs de croissance cellulaire, enzymes, etc.) et les anticorps monoclonaux thérapeutiques. Le nombre de médicaments biologiques en développement s'accroît d'année en année : on en dénombre près de 1 500 actuellement.

(1) ABIFADEL (M.), VARRET (M.), RABÈS (J. P.), ALLARD (D.), OUGUERRAM (K.), DEVILLERS (M.), CRUAUD (C.), BENJANNET (S.), WICKHAM (L.), ERLICH (D.), DERRÉ (A.), VILLÉGER (L.), FARNIER (M.), BEUCLER (I.), BRUCKERT (E.), CHAMBAZ (J.), CHANU (B.), LECERF (J. M.), LUC (G.), MOULIN (P.), WEISSENBACH (J.), PRAT (A.), KREMPF (M.), JUNIEN (C.), SEIDAH (N. G.) & BOILEAU (C.), "Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia", Nat. Genet. 34 (2), June 2003, pp. 154-156. Doi:10.1038/ng1161. PMID 12730697.

Photo © Carol & Mike Werner/Visuals Unlimited, Inc.-SPL-PHANIE



Traitement du cancer du tractus gastro-intestinal : image de synthèse montrant des gènes thérapeutiques ou médicaments (en haut à gauche et dans un vaisseau sanguin) utilisés comme nanovecteurs pour atteindre une cellule cancéreuse (en bas à droite).

« Ces dernières années, l'accent a porté tout particulièrement sur le renforcement de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre les cancers par le biais de traitements adaptés aux particularités génétiques des tumeurs de chaque malade. »

La médecine personnalisée : une réalité qui prend forme, mais qui se heurte à des interrogations pratiques et sociétales

La médecine personnalisée peut être définie comme une médecine de précision, qui va au-delà de la pathologie pour considérer l'ensemble des variables génétiques, comportementales et environnementales d'un patient de façon à établir un diagnostic et de proposer le traitement le plus efficace possible. Multifactorielle et polymorphe, cette démarche novatrice vient peu à peu se substituer à la médecine traditionnelle pour garantir une meilleure prise en charge, mais aussi pour réduire certains coûts du système sanitaire : diminution du nombre des bilans inadaptés et onéreux, réduction des délais d'analyse, limitation des prescriptions de médicaments inutiles, élimination de certains effets secondaires handicapants, gain d'années de vie en bonne santé...

Les possibilités offertes par les technologies les plus récentes, en particulier en matière de séquençage et d'analyses génétiques, font de la médecine personnalisée un complément, plus qu'une alternative au modèle traditionnel.

Ces dernières années, l'accent a porté tout particulièrement sur le renforcement de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre les cancers par le biais de traitements adaptés aux particularités génétiques des tumeurs de chaque malade.

Promue par le Centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy et soutenue par de nombreux partenaires internationaux, dont Sanofi, l'étude MOSCATO vient de démontrer la faisabilité et l'efficacité (amélioration du pronostic pour 33 % des patients) de la mise en œuvre de techniques d'analyse à haut débit pour obtenir rapidement le portrait moléculaire de la tumeur de chaque patient et pouvoir ainsi les orienter vers les thérapies optimales. C'est une première étape vers l'extension de procédures individualisées qui s'appliqueront à d'autres champs médicaux au fur et à mesure de la démocratisation des dispositifs d'analyse génomique.

L'avènement annoncé de la médecine personnalisée se heurte néanmoins à diverses interrogations, notamment éthiques : proposer un traitement en fonction de résultats de portraits génétiques de patients ou de leur maladie ne se heurte-t-il pas au risque de développer une médecine à plusieurs vitesses en fonction des effets attendus ou non des traitements existants ?

C'est un questionnement auquel font écho les récents retours d'expériences de Merck & Co. et de Bristol-Myers Squibb (BMS). Ces deux laboratoires ont chacun développé une molécule efficace dans le traitement en seconde ligne (proposé après échappement au traitement standard) du cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules : Keytruda® pour le premier, et Opdivo® pour le second. Tous deux ont ensuite mené une étude visant à prouver l'intérêt d'utiliser leurs produits respectifs en première intention. Pour cela, Merck a inclus des patients présentant une forte concentration (> 50 %) d'un biomarqueur prédictif d'une bonne réponse au traitement. BMS a de son côté choisi d'ouvrir son étude à tous les malades, qu'ils soient ou non porteurs de ce biomarqueur. Résultat : l'étude de Merck s'est soldée par une réussite et celle de BMS, par un échec, en termes de comparaison d'efficacité avec le traitement de référence.

L'interrogation est donc fondée : faut-il proposer des médicaments aux seules personnes susceptibles de bien y répondre ? Les inégalités potentielles nées du fonctionnement même de la médecine personnalisée incitent par conséquent à optimiser ses mécanismes et son appropriation pour imaginer la médecine du futur.

Demain, une R&D multifacette au service d'une médecine personnalisée accessible au plus grand nombre

Construite autour des « 4 P » (voir l'Encadré ci-contre), la médecine du futur doit s'appuyer sur une structure coopérative ouverte, de façon à renforcer la chaîne allant de l'exploration moléculaire des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique pour les patients, en passant par la constitution et l'appariement de bases de données hétérogènes (biologiques, cliniques, environnementales...). Ce sont autant de leviers qui assureront à la R&D pharmaceutique la capacité d'apporter des solutions efficaces et applicables au plus grand nombre de patients sans discrimination, de façon à répondre aux considérations médicales et éthiques.

Les travaux de BioNTech, une entreprise de biotechnologie avec laquelle Sanofi a établi un partenariat, laissent déjà préfigurer cette R&D de demain. BioNTech développe notamment des traitements anticancéreux individualisés (IVAC, pour *Individualized Vaccine Against Cancer*). Ces vaccins contiennent des ARN messagers synthétisés extemporanément à partir de l'analyse des tumeurs du patient, de façon à correspondre spécifiquement aux mutations de ces dernières.

C'est donc une médecine « sur mesure » qui se profile – une médecine dont la capacité à apporter des réponses individuelles aux problématiques sanitaires actuelles incite non seulement à repenser la réglementation autour de la mise au point et de la production des médicaments, mais aussi à envisager des ajustements économiques pour faciliter la faisabilité et la disponibilité de produits synthétisés au cas par cas.

Autre enjeu majeur de la transformation de la R&D dans le domaine de la santé : l'utilisation du *Big data*. Le par-

tage itératif des données contribuera à l'amélioration des traitements, qu'ils soient médicamenteux ou liés à l'utilisation de dispositifs. Les grandes entreprises du secteur informatique (GAFAMS⁽²⁾) en ont pris conscience, au point qu'elles font désormais de la recherche génomique une priorité stratégique. Les laboratoires pharmaceutiques ont toute opportunité de s'adapter à cette nouvelle donne et à proposer leur expertise et leurs compétences à ces nouveaux acteurs de la santé, avec, à la clé, des collaborations synergiques qui permettront de construire une filière industrielle de haute valeur médicale, scientifique et économique.

Sanofi s'est ainsi associé à Google *via* sa filiale santé Verily pour fonder Onduo. Cette coentreprise détenue à parts et montants égaux a pour mission de concevoir et développer de nouveaux objets connectés dans le domaine du diabète. L'objectif est de tirer parti à la fois de l'expérience de Verily en matière d'électronique miniaturisée, de techniques analytiques et de développement de logiciels grand public, et du savoir-faire et de l'expérience cliniques de Sanofi pour proposer des traitements novateurs aux patients diabétiques.

Les 4 P de la médecine de demain

La médecine du futur quittera sa fonction purement curative pour privilégier une approche plurielle. Elle sera a) **prédictive** grâce à la connaissance des facteurs de prédisposition (génétiques, comportementaux, environnementaux...) du sujet, b) des stratégies de **prévention** pourront être mises en place sur la base de ces connaissances et les soins pourront être c) **personnalisés** en intégrant l'ensemble des données biologiques individuelles. Enfin, d) cette médecine sera **participative**, l'implication des patients étant indispensable pour une prévention et un traitement efficaces.

L'innovation en matière de santé, un enjeu international

L'ensemble des acteurs de la santé s'accordent sur le rôle central de l'industrie pharmaceutique et de ses partenaires dans le renforcement et le déploiement de la médecine personnalisée. Un tel changement, moteur de croissance, ne peut être obtenu que par une volonté politique et un pilotage forts qui nécessitent la mise en place d'une gouvernance dédiée. Les autorités de santé en prennent progressivement conscience. Le *National Institutes of Health* (NIH) américain a, par exemple, alloué en 2016 une enveloppe de 55 millions de dollars à l'enrôlement d'un million de patients dans le programme gouvernemental *Precision Medicine Initiative*, tandis que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine publiait deux guides méthodolo-

(2) Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft et Samsung.

giques pour évaluer la validité clinique et analytique des tests de séquençage génétique de nouvelle génération.

La France a elle aussi mis en place au cours des dernières années un certain nombre de dispositifs et une nouvelle gouvernance favorisant les partenariats public-privé (Aviesan ⁽³⁾) pour bénéficier des atouts de l'excellence de toutes les composantes de sa recherche nationale (les Investissements d'avenir, les fonds d'amorçage, le crédit impôt recherche...) et entrer ainsi de plain-pied dans la médecine du futur.

Il reste à créer un marché pérenne et durable pour une R&D pharmaceutique et des innovations qui se heurtent,

en pratique, aux enjeux du système de santé actuel : procédures lourdes, modèle économique du système hospitalier, prévalence de la culture de la sécurité et du principe de précaution sur la culture du risque et de l'innovation...

(3) *L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) rassemble les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France, avec l'ambition d'accroître les performances de la recherche française en favorisant sa cohérence, sa créativité et son excellence.*

Des hydrocarbures issus de la biologie industrielle : la trajectoire et les perspectives de Global Bioenergies

Par Marc DELCOURT

Directeur général de Global Bioenergies

et Ronan ROCLE

Chargé d'affaires

Global Bioenergies a été fondée en 2008 sur la base d'un concept de rupture pour la biologie industrielle : la production d'hydrocarbures gazeux par fermentation. Notre société s'est focalisée sur la fabrication biologique d'isobutène, l'une des plus importantes briques élémentaires de la pétrochimie, en tant qu'elle peut être convertie en carburants, en matières plastiques, en verre organique ou en élastomères. Global Bioenergies continue d'améliorer les performances de son procédé, mène des essais sur son démonstrateur industriel en Allemagne et prépare aujourd'hui l'exploitation du procédé dans des usines de pleine taille.

2016 aura été, de très loin, l'année la plus chaude de l'histoire : le changement climatique est devenu une réalité palpable. Limiter le réchauffement de la planète aux 2°C fixés lors de la COP21, qui s'est tenue à Paris, ne pourra se faire qu'en ouvrant plusieurs fronts en parallèle : il s'agit, d'abord, d'ériger la sobriété énergétique en vertu cardinale ; il faut ensuite continuer et intensifier les efforts incrémentaux en matière d'efficacité énergétique des voitures et des logements ; et, enfin, il faut développer de nouvelles technologies forcément en rupture avec un paysage énergétique qui est actuellement dominé par les ressources fossiles.

La production d'hydrocarbures par fermentation qu'a développée Global Bioenergies s'inscrit dans ce troisième volet. Ce procédé permettra de convertir progressivement le monde industriel actuel à l'utilisation de ressources renouvelables sans qu'il soit nécessaire pour cela de modifier nos habitudes en matière d'usage des produits, c'est-à-dire des carburants, des matières plastiques, des caoutchoucs, etc.

Chaque année, plus de 4 700 millions de tonnes de pétrole sont consommées dans le monde ⁽¹⁾. Énergie, carburants, plastiques, solvants : les usages des hydrocarbures sont multiples. Ils ne sont pas facilement substituables.

Dans la pétrochimie, les tentatives pour substituer aux matières plastiques dérivées du pétrole des matières analogues d'origine végétale se sont traduites par des échecs.

Le kérosène utilisé par les avions, qui représente 8 % de la consommation mondiale de pétrole ⁽²⁾, ne doit contenir que des hydrocarbures, ce qui exclut tout composé oxygéné. Pour les carburants routiers, une substitution partielle reste possible : l'éthanol et le biodiesel peuvent être mélangés respectivement à l'essence et au carburant diesel, mais à hauteur de 10 %, au maximum. En effet, on ne peut pas en incorporer plus sans changer les moteurs et les infrastructures de stockage et de distribution.

Ces barrières techniques ont stimulé la recherche de nouveaux biocarburants dits « *drop-in* », qui seraient des hydrocarbures et permettraient ainsi une incorporation sans limite de proportions.

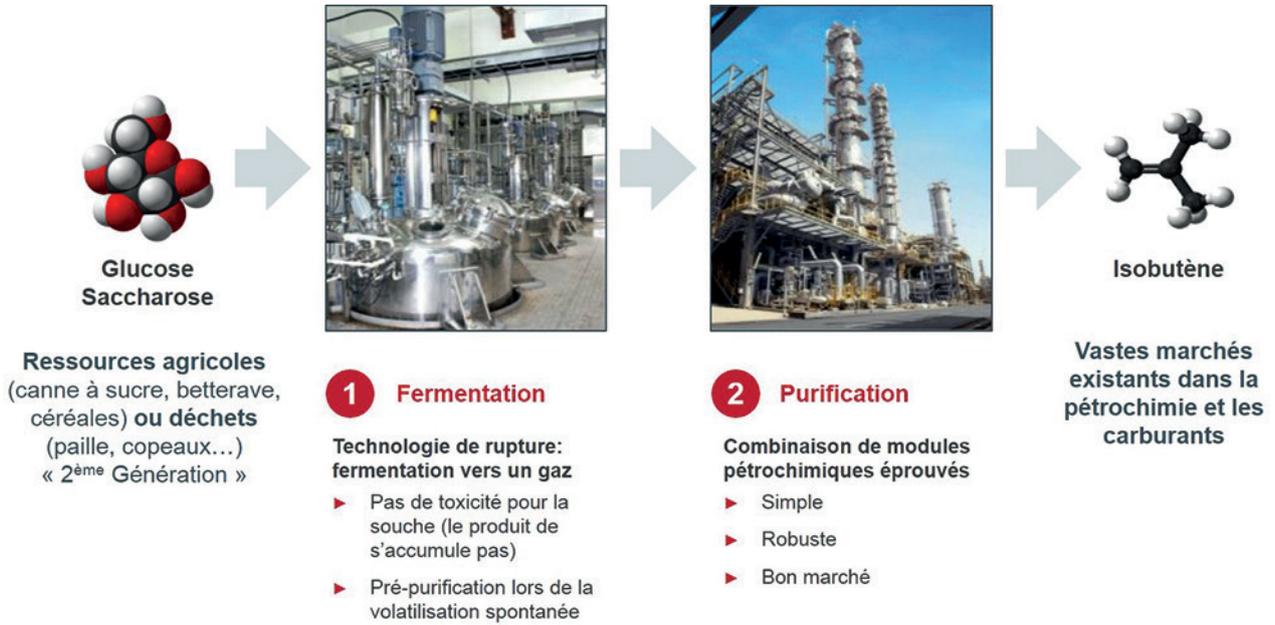
L'une des solutions pour obtenir des hydrocarbures d'origine biosourcée est l'hydrogénation d'huiles végétales ou de graisses animales. Le raffineur finlandais Neste est le leader de cette technologie (avec 3 usines implantées en Finlande, aux Pays-Bas et à Singapour). Mais cette solution rencontre une limite tenant à la ressource en huiles issues des cultures – 170 millions de tonnes par an ⁽³⁾ –, et dont le rendement à l'hectare est soit faible (colza, tourne-

(1) BP, 2016.

(2) IFPEN, 2015.

(3) FAO, 2015.

Photo DR



Illustrations ne correspondant pas aux installations actuelles de Global Bioenergies

Figure 1 : Le procédé de fermentation directe développé par Global Bioenergies pour la production d'un hydrocarbure gazeux.

sol), soit lié à la déforestation de forêts primaires (huile de palme). Des huiles usagées peuvent être ajoutées, mais pour un volume plus limité ⁽⁴⁾.

Les technologies de production d'hydrocarbures à partir de sucres permettent, au contraire, de lever cette limitation sur la ressource : les cultures de céréales, de canne et de betterave à sucre représentent une production annuelle 15 fois supérieure à celle des huiles, soit 2 500 millions de tonnes au total et présentent des rendements à l'hectare bien plus élevés. De plus, des technologies sont en cours de développement pour transformer les résidus de paille ou de bois en sucres dits de seconde génération, qui permettraient de substituer jusqu'à 2 000 millions de tonnes de pétrole par an. Transformer les sucres excédentaires en hydrocarbures représente une opportunité unique de réduire la consommation de pétrole. Mais encore faut-il des technologies pour mener efficacement cette conversion. C'est le défi relevé par Global Bioenergies.

Notre société a choisi de se focaliser sur l'isobutène en raison de la diversité de ses applications existantes dans les carburants et les matériaux. L'isobutène est une oléfine légère que l'on dérive aujourd'hui du pétrole en utilisant des vapocraqueurs ou d'autres unités présentes sur les sites des raffineries. 15 millions de tonnes d'isobutène ⁽⁵⁾ sont produites et consommées chaque année, dont 13 millions dans les carburants et 2 millions dans des applications chimiques diverses, telles que la production de pneumatiques, de lubrifiants, de verre acrylique, d'antioxydants, d'adhésifs, de chewing-gums, de solvants ou de cosmétiques.

L'isobutène, molécule à quatre atomes de carbone, peut être converti en plusieurs hydrocarbures utilisables directement dans les carburants :

- son dimère, l'isooctane (molécule à huit atomes de carbone), est un composé essence aux propriétés recherchées, car il présente un indice d'octane élevé et une faible volatilité (un fort indice d'octane empêche l'effet de cliquetis du moteur et une volatilité faible permet de réduire les émissions de composés organiques volatils) ;
- son trimère, l'isododécane (molécule à douze atomes de carbone), est un composé incorporable aux carburants d'aviation. Il peut également être utilisé comme solvant. Sa structure chimique ramifiée permet une bonne tenue au froid ;
- son tétramère, l'isohexadécane (molécule à seize atomes de carbone), peut être incorporé dans le carburant diesel. Sa structure chimique ramifiée permet une bonne tenue au froid, mais elle fait baisser l'indice de cétane. Il s'agit donc d'un composant diesel intéressant lorsque la tenue au froid est recherchée (il intéresse principalement les pays du Nord).

L'isobutène biosourcé issu de la fermentation de sucres pourrait donc remplacer directement des dérivés du pétrole dans de nombreuses applications, pour une même performance technique, et ce, sans avoir à changer les motorisations ni à modifier les chaînes de valeur de la pétrochimie.

(4) Ecofys, 2013. Le gisement d'huiles de cuisine usagées du secteur de la restauration serait de 5,6 millions de tonnes par an, en regroupant l'Europe, la Chine, les États-Unis, l'Indonésie et l'Argentine.

(5) Données IHS.

Une innovation de rupture pour la biologie industrielle

Historiquement, la biologie industrielle a permis la production de composés naturels, comme les alcools ou les acides. À partir de l'identification d'un microorganisme capable de produire la molécule cible, l'approche traditionnelle consiste à optimiser le microorganisme et les conditions de fermentation pour maximiser la production de la molécule cible (l'éthanol, par exemple). Toutefois, les alcools ou les acides sont solubles dans le milieu de fermentation, ce qui les rend difficiles à purifier parmi la diversité des métabolites contenus dans ce milieu, et ils sont généralement toxiques pour le microorganisme les produisant, ce qui réduit les performances de la fermentation.

Global Bioenergies a été fondée sur la base d'un concept de rupture pour la biologie industrielle : la production d'hydrocarbures gazeux par fermentation. Dans le cas de la production d'un hydrocarbure gazeux par fermentation, le produit sort spontanément du milieu de fermentation avec les gaz de fermentation, ceux-ci constituant un environnement simple composé d'air, de vapeur d'eau et de CO₂. Il est alors facile de purifier l'isobutène, pour atteindre voire dépasser 99 % de pureté, une valeur compatible avec les étapes de conversion aval en carburants ou en matériaux.

Toutefois, il n'existe pas dans la nature de microorganismes produisant de l'isobutène. On le comprend facilement si l'on se place du point de vue de l'évolution : l'importante fuite de carbone résultant d'une telle production constituerait un facteur de contre-sélection, puisqu'il entraînerait la disparition desdits microorganismes.

Afin de pouvoir obtenir directement de l'isobutène par fermentation, il a fallu recourir aux outils de la biologie synthétique, une branche de la biologie industrielle visant à modifier génétiquement des microorganismes pour que ceux-ci accomplissent des fonctions entièrement nouvelles.

L'isobutène biosourcé : du laboratoire au démonstrateur industriel

L'une des avancées réalisées par Global Bioenergies a consisté à créer un chemin métabolique permettant d'aboutir à l'obtention de l'isobutène. Un chemin métabolique est une suite de réactions chimiques catalysées par des enzymes. Certaines de ces étapes enzymatiques n'existant pas dans la nature, notre société a créé des variants enzymatiques capables de catalyser des réactions nouvelles. En intégrant dans un microorganisme les gènes codants pour ces enzymes artificielles, celui-ci peut dès lors produire de l'isobutène.

En parallèle de la poursuite de l'augmentation des performances de la fermentation, il s'est ensuite agi pour nous de mener à bien la mise à l'échelle du procédé. Pour obtenir les moyens financiers nécessaires à cette montée en échelle, Global Bioenergies a mené à bien son introduc-

tion en bourse en juin 2011 et a procédé à plusieurs levées de fonds totalisant environ 50 millions d'euros.

Les spécificités de notre procédé ont rendu nécessaire le *design* spécifique de fermenteurs adaptés à la fermentation de gaz. Un pilote de laboratoire d'un volume de 42 litres a été construit en 2012.

La montée en échelle s'est poursuivie en dehors du laboratoire afin de bénéficier des conditions de sécurité et des compétences spécialisées nécessaires. Le site d'ARD (Agro-industrie Recherches & Développement), à Pomacle (en Champagne), a été sélectionné pour la construction d'un pilote industriel d'une taille de 500 litres ayant une capacité de production nominale de 10 tonnes d'isobutène biosourcé par an. Cet équipement clé a été construit dans le cadre d'un projet soutenu à hauteur de 5,2 millions d'euros par l'État (Investissements d'avenir pilotés par l'Ademe).

Le pilote a démarré sa production en novembre 2014 et a permis de livrer des échantillons à des industriels : Audi pour une application aux carburants, Arkema pour les peintures, ou encore Arlanxco, le leader mondial des caoutchoucs synthétiques.

Il restait encore une dernière étape à franchir avant l'échelle commerciale, c'est pourquoi un démonstrateur industriel a été construit en Allemagne, à Leuna, en novembre 2016, avec, cette fois-ci, le soutien d'un financement important de l'État allemand. D'une taille de 5 mètres cubes, cette unité permet d'atteindre une capacité nominale de 100 tonnes d'isobutène biosourcé par an. De premiers essais y ont déjà été réalisés, et il est attendu que le procédé y fonctionnera à partir de la fin 2017 avec des performances



Photo DR

Figures 2 et 3 : Le démonstrateur de Leuna (Allemagne).

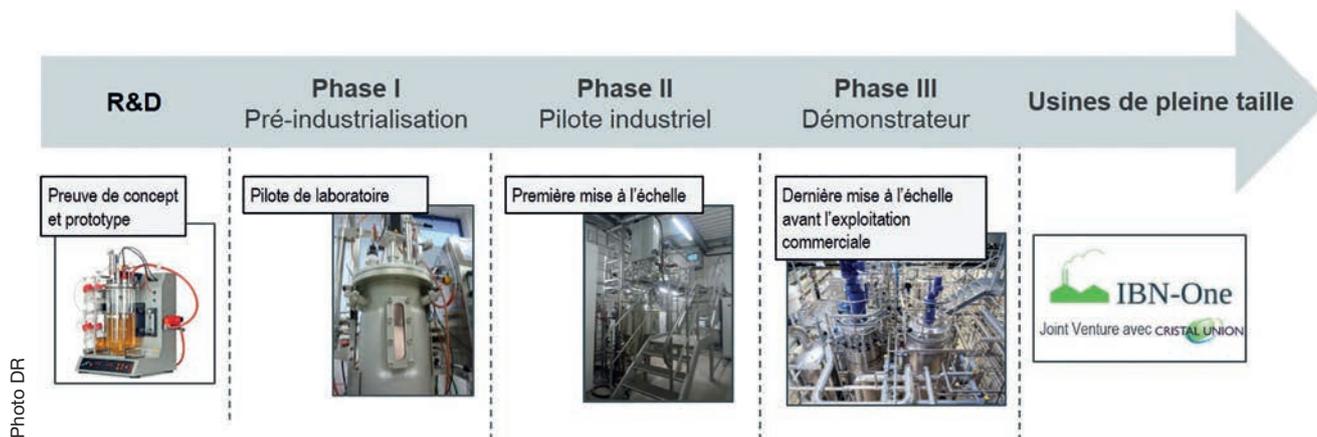


Figure 4 : Chronologie du développement du procédé de Global Bioenergies et les perspectives de celui-ci.

proches de l'objectif commercial. La technologie sera alors prête pour un déploiement industriel.

Un premier projet d'usine de pleine taille est à l'étude : le sucrier Cristal Union, second sucrier français et quatrième en Europe, a co-investi avec Global Bioenergies dans une *joint-venture* dénommée IBN-One pour porter ce projet de première usine commerciale. Cette usine sera co-localisée avec une raffinerie de sucre de Cristal Union afin de fournir le sucre de betteraves nécessaire à la fermentation et aura une capacité de production de 50 000 tonnes d'isobutène biosourcé par an. Les décisions d'investissement seront prises à la lumière des résultats obtenus grâce à ce démonstrateur.

Pour chaque tonne d'isobutène produite, plus de deux tonnes de CO_2 seront économisées : en effet, alors qu'une tonne de pétrole génère environ 3,7 tonnes de CO_2 lors de son utilisation, l'analyse de cycle de vie sur le procédé fait apparaître une production nette de seulement 1,6 tonne de CO_2 .

Si le procédé de fermentation a été initialement développé sur de la mélasse de betterave et du glucose de maïs, Global Bioenergies se prépare également à l'émergence de sucres de seconde génération, issus de déchets. Utiliser ces ressources permettra non seulement d'accroître et de diversifier les matières premières renouvelables pour produire des hydrocarbures, mais aussi d'atteindre un profil environnemental encore plus favorable.

De nombreux travaux ont déjà été menés à l'échelle du laboratoire en collaboration avec des sociétés spécialisées dans ce domaine des sucres de deuxième génération. Des sucres issus de paille de blé produits par Clariant, un

des leaders de la chimie en Europe, ont déjà été utilisés dans notre pilote industriel de Pomacle pour produire un premier lot d'isobutène de deuxième génération. D'autres travaux sont en cours pour tester la conversion de sucres issus de résidus de bois dans le cadre d'un consortium suédois emmené par Preem, le premier raffineur suédois, Sveaskog, le leader industriel du secteur forestier, et Sekab, qui détient un procédé d'extraction des sucres présents dans les copeaux de bois. L'implantation d'une première usine en Suède est à l'étude.

Enfin, la troisième génération, qui se fonde sur l'utilisation directe de carbone gazeux (CO , CO_2 , syngas issu des aciéries, etc.) est aussi un des axes de R&D privilégiés par Global Bioenergies : d'une part, parce que le gisement environnemental de ces gaz industriels est très abondant et, d'autre part, en raison du faible coût des sources de carbone considérées. Le principe de la fermentation gazeuse promu par notre société s'appliquera, là encore, en permettant une production en continu à la fois plus efficace et plus économique.

Ce procédé de conversion de ressources renouvelables en hydrocarbures est associé à un coût et à un bilan environnemental plus favorables que ceux de la voiture électrique, et il n'est pas soumis aux restrictions d'autonomie inhérentes à celle-ci. Il est permis d'anticiper que la solution promue par Global Bioenergies, qui consiste à changer les ressources, mais pas les produits, jouera un rôle important dans l'avenir énergétique et environnemental de la planète.

La modélisation des systèmes biologiques : une façon de générer dans le même temps de multiples formes d'innovation

Par François IRIS

Directeur scientifique, fondateur et président de BMSystems

et Manuel GEA

Directeur général, vice-président R&D Systèmes d'Information et co-fondateur de BMSystems

Avec un taux d'échec des phases cliniques aujourd'hui de plus de 90 % [11], le système actuel du « *drug discovery* » n'est plus soutenable. Contrairement à la « pensée dominante », le problème n'est pas d'ordre technologique pas plus qu'il n'est dans le traitement des « *Big data* », ce qui est en cause, c'est notre mauvaise compréhension des mécanismes du vivant et la façon dont sont élaborés certains concepts de maladies complexes sur lesquels sont basés les programmes de R&D.

Au fil de cet article, le lecteur pourra se convaincre de la réalité des mécanismes du vivant qui sont à l'œuvre, là où la distinction entre système complexe et système compliqué est des plus critiques, et de la nécessité de prendre en compte les alertes lancées par l'Université de Stanford, qui a créé, en 2014, l'Institut METRICS, qui est dédié à l'amélioration de la qualité des données produites et des publications [8, 9].

Enfin, c'est à travers l'exemple du succès d'une réponse apportée à un risque majeur de santé publique, la multi-résistance des bactéries aux antibiotiques, que nous décrivons comment une approche de modélisation heuristique non-mathématique a permis de transformer la phagothérapie en une solution diagnostic/thérapeutique innovante utilisant des banques de phages produites à partir de trois technologies brevetées issues de la modélisation.

Systèmes complexes vs systèmes compliqués : une distinction essentielle

Le vivant constitue un exemple type de système complexe, alors qu'une vaste majorité des créations humaines (de la brouette à l'A320, en passant par le Sunway Taihu-Light (le plus puissant des superordinateurs conçus à ce jour)) ne sont, quant à eux, « que » des systèmes plus ou moins compliqués.

La distinction majeure entre un système complexe et un système compliqué tient dans l'imprévisibilité de la réponse qui résultera de toute action entreprise sur un système complexe.

Cette imprévisibilité n'est pas qu'une simple résultante de notre ignorance. C'est d'abord et avant tout, la consé-

quence directe de l'énorme capacité d'auto-évolution individualisée de chaque système complexe en réponse à tout changement intervenant dans ses environnements, tant interne qu'externe.

Contrairement à une idée reçue, un système complexe n'est pas nécessairement compliqué en termes de composantes. Un plat de spaghettis en sauce est un système complexe, alors qu'un A320 est un système compliqué.

Toutefois, pour trouver une solution valide à un problème résultant de l'imprévisibilité des réponses du système complexe (comme des taches de sauce sur une chemise), il est souvent nécessaire de considérer l'ensemble « système complexe-environnements-problème à résoudre ».

Il s'avère alors que la solution ne réside pas nécessairement en une action ciblée sur le système complexe lui-

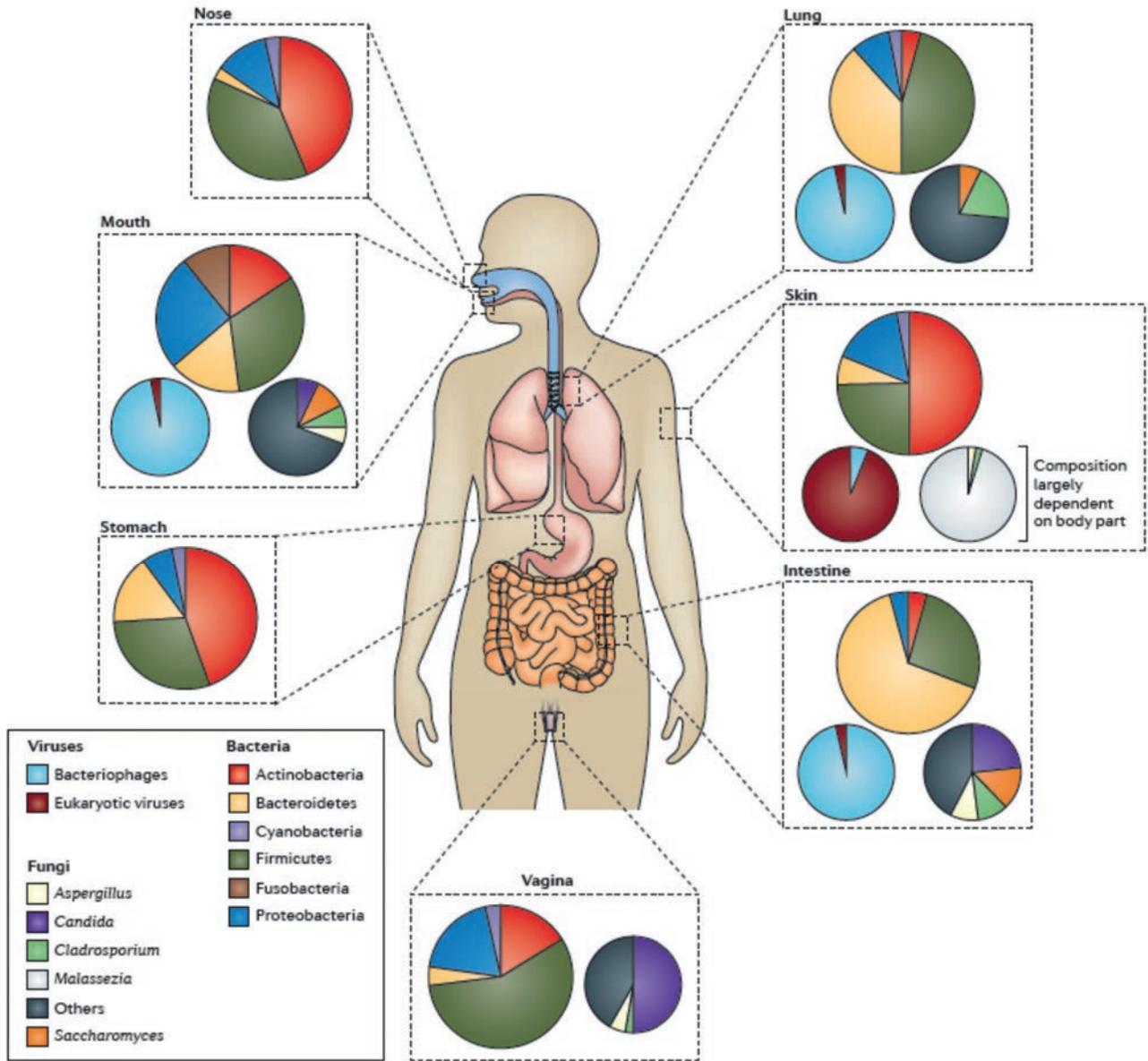


Figure 1 : Le corps humain : un zoo ambulante. Les graphiques en secteurs colorés représentent les types et espèces de microorganismes qui ont colonisé de façon endémique les surfaces et les organes indiqués (modifié de CHOI & BLASER (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22411464>) et de GRICE & SEGRE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21407241>)).

même, mais qu'elle peut se situer à l'interface entre le système complexe et son environnement. Dans l'exemple ci-dessus, une réponse valide au problème consistera à protéger le devant de la chemise avec une serviette ou un bavoir.

Chaque système complexe impose ses propres règles

Il en va de même pour les problèmes résultant de déséquilibres internes à un système complexe.

Par exemple, la grande majorité de la biomasse terrestre est constituée d'une énorme diversité de microorganismes, dont un grand nombre à très largement colonisé les macroorganismes, entraînant des relations qui vont de la symbiose au parasitisme, en passant par la pathogénicité. L'humain, par exemple, est à cet égard un véritable zoo ambulante (voir la Figure 1 ci-dessus) !

Dans son cas, un déséquilibre résultant de causes tant internes (un stress persistant) qu'externes (des brûlures) peut entraîner des problèmes d'infections multi-résistantes qui s'avèrent difficiles à traiter, car les moyens d'intervention mettent généralement en œuvre une pression de sélection qui aura pour effet de favoriser l'évolution de souches d'agents pathogènes capables de résister au type d'intervention thérapeutique pratiquée.

Mais (hélas !), ce n'est pas tout. Plus grande est l'échelle de l'intervention (et plus forte est la pression de sélection), et plus l'échappement thérapeutique (c'est-à-dire la perte d'efficacité du traitement administré) peut être rapide et multiforme.

Dans un tel contexte, une solution, pour être pérenne, doit nécessairement prendre en compte le fait que quoi que nous fassions nous allons inévitablement mettre en œuvre une pression de sélection dont nous ne pourrions en aucun cas prédire les conséquences.

Cela reste vrai quel que soit le contexte considéré : des infections de plaies chez les grands brûlés par des souches bactériennes multi-résistantes (principalement *Pseudomonas*, *Enterococcus faecalis* et *Acinetobacter baumannii* [1]) jusqu'aux infections « environnementales » ravageant oliviers et vignes (*Xylella fastidiosa*).

Comment, dans ces conditions, apporter des réponses thérapeutiques efficaces ?

En modélisant de façon heuristique (et non mathématique, voir le site <http://www.bmsystems.net/>) l'ensemble « système complexe-environnements-problème à résoudre » non pas pour en extraire la « Solution », mais de façon à définir au mieux les règles auxquelles toute action devra obéir pour avoir de réelles chances de devenir « une solution efficace ».

Pour mieux comprendre, un exemple concret peut ici s'avérer utile.

La modélisation : une approche efficace pour déjouer les pièges posés par les systèmes complexes

Il y a quelques années de cela, nous avons été confrontés aux questions suivantes :

« Pourriez-vous trouver un moyen rapide permettant :

- de détecter (en 30 minutes au plus) la présence de bactéries pathogènes non caractérisées (souches émergentes),
- et de les éradiquer rapidement (en quelques heures) sans faire appel ni aux antibiotiques (auxquels la résistance est déjà très répandue et se développe très rapidement) ni aux vaccins (qui prennent trop de temps pour agir et dont l'efficacité peut être compromise par de petites variations chez une même souche) ? ».

Une fois passé l'éberllement initial, nous avons réalisé que ce qui nous était demandé, c'était en fait la production d'un « détecteur-tueur » pluripotente contre les bactéries pathogènes.

L'idée de l'utilisation de bactériophages (phages) – des virus qui n'attaquent et, dans de nombreux cas, ne détruisent que les bactéries – s'est bien évidemment immédiatement présentée à nous.

Les phages, qui détectent leurs cibles bactériennes grâce à un système d'amarrage qui, comme chez les anticorps, identifie des structures de surface très spécifiques de ces cibles présentent en effet les particularités :

- d'être les entités biologiques les plus nombreuses sur la planète [2] ;
- d'être extrêmement diversifiés ;
- de ne se reproduire que dans les cellules bactériennes vivantes,
- d'être (pour chaque type de phage) spécifique à un spectre restreint de cibles bactériennes ;
- pour nombre d'entre eux, ils tuent très rapidement (en une vingtaine de minutes) les bactéries dans lesquelles ils se reproduisent (reproduction lytique des phages dits « virulents ») ;

- enfin, pour un hôte bactérien donné, plus la population des phages augmente et plus les chances pour les bactéries d'échapper à la prédation s'amenuisent.

Les phages virulents sembleraient donc être les « détecteurs-tueurs » idéaux.

Hélas, les choses ne sont pas aussi simples. Dans n'importe quel environnement, du terrestre au marin, bactéries et phages sont en coévolution constante, et ce depuis des milliards d'années.

La modélisation des mécanismes de coévolution qui régissent les interactions bactéries-phages nous a très vite révélé qu'une fois isolé un phage virulent ne constituera en aucun cas un moyen d'opérer un contrôle pérenne sur une population cible de bactéries.

En effet, en réponse à l'augmentation de la concentration locale en débris et en métabolites intracellulaire résultant de l'attaque par un phage virulent, chaque cellule, dans la population bactérienne ciblée, va individuellement se mettre à muter pour échapper à l'attaque (l'on assiste alors à l'émergence d'hyper-mutateurs [3, 4]).

Il suffit qu'une seule cellule hyper-mutatrice produise la « bonne » mutation pour qu'en quelques heures seulement elle donne naissance à une nouvelle population devenue résistante au phage. De plus, il peut exister plusieurs façons de devenir résistant et, dans une même population cible, différentes cellules peuvent très bien élaborer différents mécanismes de résistance, auquel cas la résistance au phage sera du même coup multiforme, et les nouvelles populations bactériennes qui en résulteront verront leur spectre de résistance à de futures attaques considérablement élargi.

Mais c'est là où un piège en cache souvent un autre...

Si une résistance devait apparaître dans une population cible, il devrait suffire de retourner à une source naturelle riche en phages (les égouts, par exemple) pour en isoler un phage virulent qui soit capable de contourner cette résistance.

C'est malheureusement là un leurre...

En effet, pour une population bactérienne cible donnée, plus fréquents seront ces retours à une source naturelle, et plus les chances de trouver un phage virulent approprié s'amenuiseront. La raison majeure de ce phénomène est l'opposition entre une coévolution continue phages-bactéries et la caractéristique unidirectionnelle de la pression prédatrice que constitue l'attaque d'un phage isolé.

Dans un environnement naturel (les égouts, entre autres), populations bactériennes et populations de phages sont en coévolution constante. Si l'on isole un phage virulent de cet environnement naturel et qu'on le confronte à une population bactérienne qu'il est susceptible d'infecter mais qui vit dans un environnement totalement différent (une plaie), nous donnons naissance à une pression prédatrice unidirectionnelle qui, en retour, va faire naître une nouvelle forme de coévolution bactéries-phages au niveau local. Mais les mécanismes de cette coévolution, propres

à l'environnement local (la plaie), seront très différents de ceux du milieu d'origine du phage (les égouts). Il en résultera donc une divergence d'évolution entre les capacités infectives des phages du milieu naturel de départ et les capacités de résistance des bactéries cibles locales. Plus les retours vers un nouveau phage extrait du milieu naturel de départ seront fréquents, plus cette divergence s'accroîtra et plus les chances d'isoler un nouveau phage virulent capable de s'attaquer avec succès à la population de bactéries cibles s'amenuiseront.

... puis encore un autre

Dans ce cas, il faudra exposer la population de bactéries à un cocktail de phages virulents ciblant différentes composantes de la paroi bactérienne. Face à une telle attaque, aucune cellule bactérienne ne pourra pratiquement produire simultanément toutes les mutations requises pour en échapper.

S'il est vrai que cette approche peut initialement s'avérer fructueuse, elle peut aussi devenir très contreproductive. Cette exacerbation de la pression sélective unidirectionnelle va donner naissance à la pire des situations : ce sont les modifications des mécanismes de réplication des bactéries cibles, ceux-là même que les phages détournent au profit de leur propre reproduction, qui seront désormais favorisées. Les phages resteront capables d'infecter les bactéries, mais ils seront désormais incapables de s'y reproduire. Bien sûr, les bactéries infectées mourront, mais la population de phages ira, elle aussi, en diminuant, plus rapidement encore, ce qui, à moyen terme, aboutira à un échec total.

D'une certaine façon, cela reviendrait à réitérer, sous une autre forme, le schéma qui a entraîné le développement des résistances aux antibiotiques, un effet pervers auquel nous sommes confrontés aujourd'hui.

Les bactéries existent depuis au moins 4 milliards d'années. Jusqu'à présent, non seulement elles ont résisté à tout, mais elles se sont, de plus, énormément diversifiées, et ce n'est certainement pas par manque de bactériophages !

Des règles empiriques à respecter entraînent la découverte de solutions totalement inattendues...

Les enseignements que l'on peut tirer de ces résultats de modélisation sont les suivants :

- les membres des populations bactériennes ciblées vont individuellement « essayer » tout et n'importe quoi pour résister (émergence d'hyper-mutateurs). Or, non seulement nul ne peut prédire quelle stratégie évolutive s'avèrera efficace, mais de plus cette stratégie peut tout à fait varier considérablement d'une population bactérienne à l'autre, et ce, chez un même individu. Différentes populations d'une même souche peuvent en effet « trouver » des stratégies d'échappement totalement différentes, mais tout aussi efficaces, entraînant une résistance aux phages devenue multiforme ;
- pour être efficaces, nous devons être à même de tou-

jours pouvoir devancer les stratégies d'échappement aux phages, et ce, quelles qu'elles puissent être.

Étant donné qu'il nous sera toujours impossible de prédire quelles stratégies d'échappement seront ou ne seront pas mises en œuvre, les règles d'approche deviennent donc les suivantes :

- nous n'avons pas d'autre choix que celui d'utiliser une approche stochastique ;
- l'idée d'un recours à des phages virulents extraits d'environnements naturels devient inutile ;
- nous devons utiliser différents phages virulents types pour générer, par le biais d'une ingénierie génétique totalement aléatoire, différentes banques de phages, chacune étant capable globalement de cibler tout et n'importe quoi ;
- l'utilisation de phages types mettant en œuvre des stratégies de virulence différentes maintiendra leurs capacités de reproduction lytique face aux tentatives d'échappement d'une population bactérienne cible.

Chacune de ces banques sera en effet composée d'une très vaste population de phages, dans laquelle chaque individu sera différent de tous les autres sur le plan de ses capacités de ciblage et d'infectivité. Bien évidemment, nombre de ces phages ne cibleront rien de connu. Mais à chaque fois que la population des bactéries cibles démontrera une résistance, il suffira de l'exposer à n'importe laquelle de ces banques pour que les phages capables de la détruire s'auto-sélectionnent.

C'est un peu ce que fait notre système immunitaire. Il génère, par recombinaisons aléatoires, une multitude d'anticorps globalement capables de cibler tout et n'importe quoi, y compris des antigènes auxquels nous ne serons probablement jamais exposés.

Toutefois, là où le concept de banques de phages s'apparente à la façon dont fonctionne notre système immunitaire, il s'en distingue par ce qu'il advient, suite à cette génération aléatoire de « missiles ».

Dans notre système immunitaire, les anticorps capables de cibler nos propres composantes (et sont donc en cela hautement indésirables) s'auto-sélectionnent et les cellules qui les produisent sont alors éliminées.

Dans une banque de phages, les particules capables de détruire une bactérie déterminée s'auto-sélectionnent, elles aussi : elles tuent les cellules de la souche bactérienne correspondante et produisent une progéniture infectieuse et virulente de nouveaux phages. Mais, loin d'être éliminées, elles vont maintenant être amplifiées et devenir la nouvelle génération de tueurs, et ce, jusqu'à ce que la population de bactéries cible trouve un nouveau moyen d'échappement. Elle sera alors à nouveau confrontée aux banques de phages, où elle entraînera l'auto-sélection de nouvelles particules capables de la détruire, du fait qu'elle ne les aura jamais rencontrées auparavant.

En effet, de multiples banques, chacune étant générée à partir d'un phage utilisant un mode de virulence original, peuvent être ainsi créées, augmentant ainsi de façon ex-

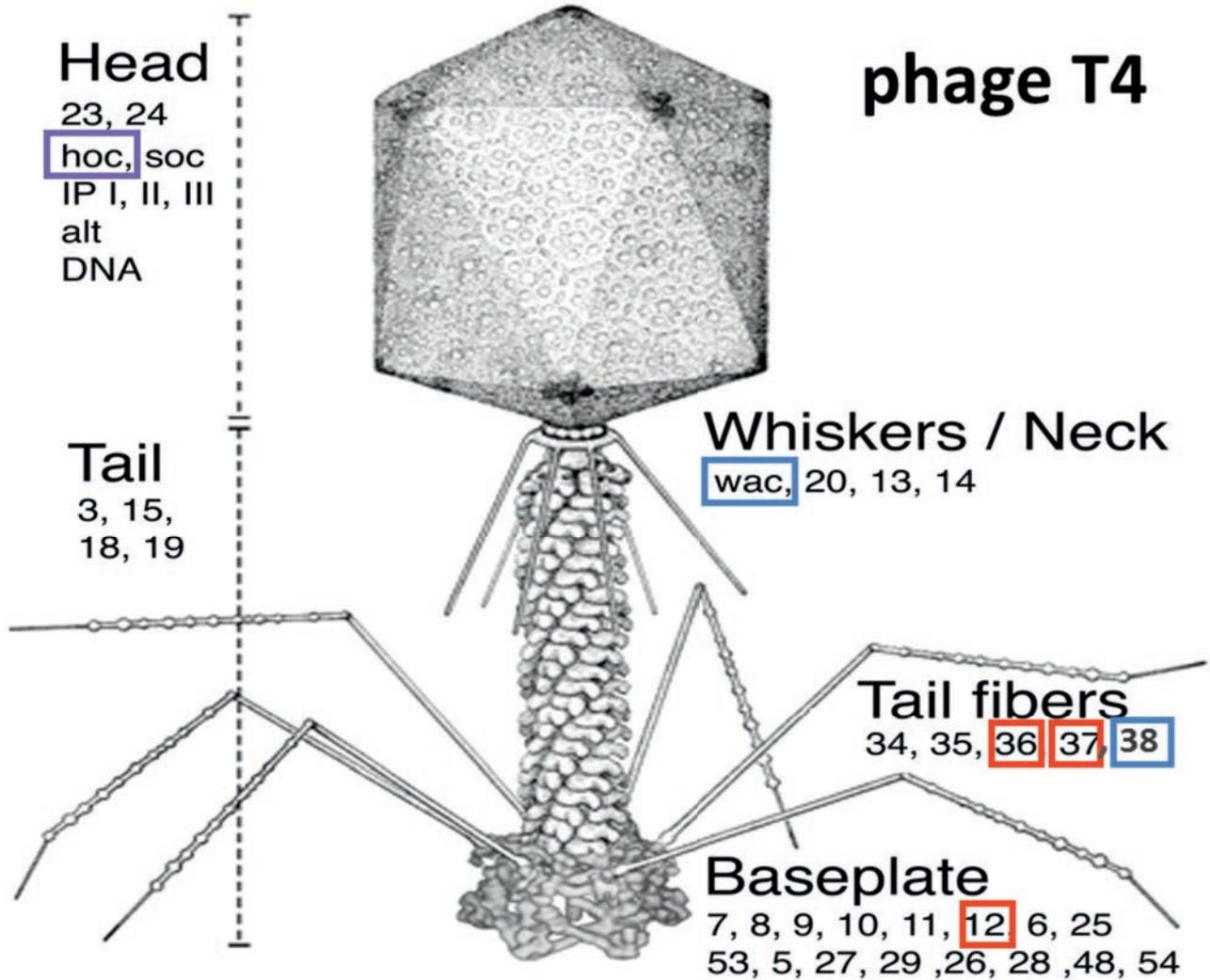


Figure 2 : Le bactériophage T4. Les composants entourés d'un cadre dans la partie droite du diagramme sont essentielles à la détection et à l'infection des bactéries cibles. Celles entourées d'un cadre rouge (tf36, 37 et bp12) doivent être modifiées aléatoirement chacune dans au moins 12 régions différentes, et celles entourées d'un cadre bleu (tf38 et Wac) doivent l'être chacune dans 5 régions différentes. La protéine de capsid « Hoc » (cadre violet) sert à la détection après avoir été modifiée pour qu'elle devienne fluorescente. Dans la banque de phages, chaque individu est différent de tous les autres pour au moins une des 5 protéines tf36, 37, 38, bp12 et Wac, alors que tous les individus ont en commun la protéine Hoc fluorescente (modifié de MILLER et al. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626685>)).

ponentielle l'arsenal thérapeutique à notre disposition.

À partir du phage virulent T4, qui n'est capable de cibler et de détruire qu'un spectre très étroit de souches d'*Escherichia coli*, nous avons généré une banque à partir de laquelle des particules capables de cibler et de détruire des bactéries pathogènes très éloignées d'*Escherichia coli*, telles que *Pseudomonas* et *Yersinia*, ont été très rapidement isolées [5].

Nous tenons donc là nos tueurs potentiels. Mais qu'en est-il de la détection ?

Le problème de l'éradication ayant été résolu, celui de la détection devient d'une grande simplicité. La capsid du phage (son enveloppe externe) reste la même pour toutes les particules d'une banque. Il suffit alors de rendre bioluminescente l'une des protéines de cette capsid pour disposer d'un détecteur très efficace, puisque les capsides des phages restent fixées sur les bactéries vivantes qu'ils ont infectées, et facilement repérable, puisque la protéine

bioluminescente est présente en très grand nombre (près de 200 unités par capsid).

Dans le but de détecter la présence de souches bactériennes émergentes ou non encore caractérisées, il suffit d'exposer cette banque de phages à toutes les souches qui ne présentent pas de danger. Ainsi « épuisée », la banque ne contiendra plus désormais que des particules capables de détecter les souches dangereuses ainsi qu'émergentes ou encore inconnues, que celles-ci présentent ou non un danger.

... et ces solutions inattendues entraînent l'invention de technologies innovantes !

Bien évidemment, pour être produite, une telle banque de phages virulents passe d'abord, et avant tout, par la résolution de problèmes pratiques tout à fait majeurs. Ici encore, la modélisation se révèle être d'une aide capitale,

car elle permet de répondre concrètement à des questions qui, en apparence, sont insolubles.

Ainsi, par exemple, au moins 4 protéines du phage type de départ (ici, le phage T4 – voir la Figure 2 de la page précédente) devront être modifiées aléatoirement dans de nombreux domaines différents bien définis, et ce, au niveau du génome. Le problème qui se pose est celui-ci : comment modifier aléatoirement chacun de ces gènes dans N régions différentes, à X endroits différents et de Y façons différentes, tout en maintenant intacts Z domaines codants différents, le tout, simultanément et pour un faible coût ?

La réponse à ce problème, générée grâce à la modélisation, nous a amenés à inventer une nouvelle technologie (TAPE, WO/2008/093010) permettant d'introduire rapidement et simultanément des densités définies de mutations aléatoires dans n'importe laquelle des nombreuses régions définies d'un gène, tout en conservant intacts n'importe laquelle des nombreuses régions codantes dans le même gène.

Ces opérations de mutagenèse aléatoire ciblées qui, en quelques heures seulement, génèrent une énorme diversité pour chacun des gènes sélectionnés sont conduites *in vitro*. Mais cette multitude de bactériophages variants se trouve maintenant dans des tubes à essais, d'où le problème suivant : comment intégrer (c'est-à-dire recombiner) efficacement cette multitude de variants dans les génomes d'une population de phages virulents de façon à ce que chaque phage devienne différent de tous les autres, et ce, alors même qu'ils tuent leurs hôtes bactériens en 20 minutes ?

Le génome du phage T4 est en effet bien trop grand pour être manipulé *in vitro* sans l'endommager irrémédiablement. Les manipulations génétiques ne peuvent donc être entreprises qu'une fois ce génome devenu accessible, c'est-à-dire après que le phage ait infecté une bactérie. Or, dès que le génome du phage a été introduit dans une cellule bactérienne, celui-ci met immédiatement en œuvre son cycle de réplication (cycle lytique), entraînant la destruction de son hôte bien trop rapidement (20 minutes) pour que toutes les étapes de recombinaison génétique aient pu aboutir.

De plus, il n'est pas question ici d'introduire un seul variant d'un seul gène pour produire une population homogène de phages recombinants, mais bien plutôt de générer une énorme population de phages recombinants dans laquelle chaque individu est génétiquement différent de tous les autres.

Les réponses à ces problèmes, là encore générées grâce à la modélisation, nous ont amenés à inventer deux nouvelles technologies :

- l'une (RipH, WO/2010/125296) permet de désactiver indéfiniment et de façon réversible le génome d'un phage virulent à l'intérieur des cellules bactériennes qu'il a infectées pour le modifier génétiquement et, ensuite, réinstaurer son cycle lytique, produisant ainsi une progéniture de phages virulents totalement différents du phage infectieux de départ ;
- l'autre (Ab-ACCUS, WO/2008/093009) est une technolo-

gie fonctionnelle au niveau d'une population, qui, en permettant la recombinaison à haute efficacité d'au moins 5 gènes simultanément, entraîne la production d'une banque de phages hautement diversifiée, dans laquelle chaque individu diffère de tous les autres, et ce, pour autant de gènes qu'on le souhaite. Il est important de noter que les phages produits sont en tous points équivalents aux phages naturels, à l'exception du cadre réglementaire qui est spécifique à chaque pays

Ces approches ont donné naissance à une entité biotechnologique qui conduit actuellement la phase II des essais cliniques pour le traitement, par phagothérapie, d'infections multi-résistantes chez des grands brûlés (<http://www.phagoburn.eu/phagoburn-clinical-trial.html> [6]).

Il n'y a bien entendu aucune raison pour que ces approches restent limitées au seul domaine de la santé. Elles se prêtent à la lutte antibactérienne de façon générale, en particulier dans le domaine de l'agriculture, dans des environnements de monocultures où une infection bactérienne peut se répandre très rapidement, avec des conséquences très néfastes.

Ici, les banques de phages présentent un double avantage.

Outre leur capacité à apporter de multiples réponses rapides à une infection bactérienne quelle qu'elle soit, elles permettent également d'échapper au cercle vicieux d'interventions unidirectionnelles qui ne font que promouvoir le développement rapide de résistances, tout en générant de sérieux problèmes environnementaux.

Mais, quelle que soit la réponse apportée, les banques de phages ne seront jamais une panacée

Toutefois, les banques de phages ont elles aussi leurs limites.

Les phages ne peuvent plus attaquer les bactéries après que celles-ci aient produit un biofilm. En effet, pour qu'une attaque par des phages soit efficace, il faut qu'il y ait obligatoirement un contact direct avec la cellule bactérienne. Abrisées derrière une muraille de polysaccharides et de protéoglycannes polymérisés (le biofilm), les bactéries non seulement deviennent « invisibles » pour les phages, mais elles voient aussi leur résistance aux antibiotiques et aux autres moyens chimiques de contrôle accrue.

Cela est d'une importance toute particulière a en ce qui concerne la bactérie *Xylella fastidiosa*, dont la pathogénicité est très largement dépendante de sa capacité à produire un biofilm [7].

Si les banques de phages devaient être utilisées pour contrôler ce type de microorganismes, il deviendrait nécessaire d'agir très tôt (de façon préventive) sur les plants (d'olivier ou de vigne) non encore infectés.

De plus, les phages sont particulièrement sensibles aux rayons ultra-violetts (UV) et ont, de ce fait, une rémanence très faible dans les milieux terrestres. Il faudrait donc que les phages soient pulvérisés en suspension dans une

solution réfléchissant/absorbant les UV (par exemple, d'oxyde de zinc), ce qui aurait pour double effet d'augmenter la rémanence des phages tout en ralentissant la formation de biofilm.

Conclusion

Les exemples que nous avons donnés ci-dessus démontrent toute la puissance des approches par la modélisation. Non seulement celles-ci peuvent fournir les règles auxquelles toute intervention devra obéir pour avoir de réelles chances de devenir « une solution effective », mais elles peuvent aussi entraîner la découverte des procédures et des technologies nécessaires à la création de cette « solution effective ».

En d'autres termes, la compréhension des mécanismes biologiques et de leurs interactions entraîne l'innovation tant thérapeutique que technologique.

Toutefois, pour que la modélisation soit efficace, il est indispensable que les éléments suivants soient pris en compte :

- La modélisation n'est pas domaine-dépendante, mais elle est très largement information-dépendante ;
- or, dans le biomédical, l'information est toujours incomplète (nul ne sait jusqu'où), biaisée (nul ne sait jusqu'où, ni comment) et en partie erronée (nul ne sait jusqu'où) ;
- de fait, il est maintenant bien établi que 75 à 85 % de la littérature scientifique est constituée de résultats profondément erronés et de conclusions exagérées [8, 9] ;
- il est dès lors particulièrement important de mettre en œuvre une approche de modélisation fonctionnant par sélection négative.

C'est ce qu'avait fait Allan Turing pour arriver à briser le code Enigma de l'armée allemande durant la Seconde guerre mondiale ; et c'est aussi ce que préconisait Karl Popper en 1963 : éliminer tout ce qui ne peut pas être vrai et/ou tout ce qui est réfutable. Ce qui reste n'est pas nécessairement vrai, mais, aussi improbable qu'il puisse sembler, doit maintenant être pris au sérieux.

Toutefois, dans le biomédical, les mêmes symptômes peuvent, chez différents individus, avoir des origines totalement différentes, tout comme des symptômes différents peuvent avoir une même origine.

Donc, à la différence du problème auquel se confrontait Alan Turing (le code de chiffrement était totalement obscur, mais il était certain que le message encodé avait une et une seule signification tangible), nous connaissons en partie les codes de chiffrement, mais la signification du « message » peut changer du tout au tout en fonction du contexte. Il en va de même pour tous les autres phénomènes associés au vivant.

Il devient dès lors évident que, si la sélection négative reste indispensable, elle sera très insuffisante pour modéliser de façon efficace dans ces domaines où les informations disponibles ont une fiabilité très faible et où les résultantes finales peuvent subitement changer de signification en fonction du contexte. Ici, le problème outre-passe amplement les simples questions de technologie :

il devient nécessaire de changer notre façon d'aborder les problèmes et de penser « en dehors de la boîte »

Comment nous y prendre ? Cela dépasse le cadre de cet article et cela a déjà été explicité, ailleurs [10], à l'occasion notamment de nombreuses découvertes réalisées en médecine ainsi qu'en cosmétique et en nutrition, et de la création de deux *spin-offs* thérapeutiques actuellement en phase II.

Avec un taux d'échec des phases cliniques aujourd'hui de plus de 90 % [11], le système actuel de « *drug discovery* » n'est plus soutenable et doit donc être changé. Il suffit simplement de savoir que non seulement cela est parfaitement possible, mais que, de plus, c'est à la portée de n'importe quel chercheur, pour peu que l'on s'en donne la peine.

Bibliographie

- [1] PERCIVAL (S. L.), THOMAS (J.), LINTON (S.) & *al.*, "The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds", *International Wound Journal* 9, 2012, pp. 488-493 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22182219>
- [2] ASHELFORD (K. E.), DAY (M. J.), BAILEY (M. J.) & *al.*, "In situ population dynamics of bacterial viruses in a terrestrial environment", *Applied and Environmental Microbiology* 65, 1999, pp. 169-174 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9872776>
- [3] COUCE (A.), GUELFO (J. R.) & BLÁZQUEZ (J.), "Mutational spectrum drives the rise of mutator bacteria", *PLOS Genetics* 9:e1003167, 2013 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutational+Spectrum+Drives+the+Rise+of+Mutator+Bacteria>
- [4] GIRAUD (A.), RADMAN (M.), MATIC (I.) & TADDEI (F.), "The rise and fall of mutator bacteria", *Current Opinion in Microbiology* 4, 2001, pp. 582-585 : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giraud+et.al.+Curr+Opin+Microbiol.+2001+Oct%3B4\(5\)%3A582-5](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giraud+et.al.+Curr+Opin+Microbiol.+2001+Oct%3B4(5)%3A582-5)
- [5] POUILLOT (F.), BLOIS (H.) & IRIS (F.), "Genetically engineered virulent phage banks in the detection and control of emergent pathogenic bacteria", *Biosecurity and Bioterrorism* 8, 2010, pp. 155-169 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20569057>
- [6] DEBARBIEUX (L.), PIRNAY (J. P.), VERBEKEN (G.) & *al.*, "A bacteriophage journey at the European Medicines Agency", *FEMS Microbiology Letters* 363:fnv225, 2016 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26656541>
- [7] JANISSEN (R.), MURILLO (D. M.), NIZA (B.) & *al.*, "Spatiotemporal distribution of different extracellular polymeric substances and filamentation mediate *Xylella fastidiosa* adhesion and biofilm formation", *Scientific Reports* 5:9856, 2015 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25891045>
- [8] IOANNIDIS (J. P.), "Why Most Clinical Research Is Not Useful", *PLOS Medicine* 13:e1002049, 2016 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27328301>

[9] IOANNIDIS (J. P.), "How to make more published research true", *PLOS Medicine* 11:e1001747, 2014 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25334033>

[10] IRIS (F.), GEA (M.), LAMPE (P. H.) & SANTAMARIA (P.), "Production and implementation of predictive biological models", *Medical Sciences* 25, 2009, pp. 608-616 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19602358>

[11] ETUDE BIO.ORG: Clinical Development Success Rates 2006: 2015 <http://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>

Understanding value chains in industrial biotechnology

By Jim PHILP

Conseiller Biotechnologies à DSTI/OCDE

Alain SCHIEB

Président de BACKCASTING SAS et consultant auprès de l'OCDE

and Mohamed Majdi CHELLY

Ingénieur d'études à ENGIE Cofely France

Actual and future value chains regarding the industrial bioeconomy show that OECD countries will continue until 2050, at least, to be net importers of fossil fuels and also of biomass. In order to see a flourishing industrial bioeconomy in Europe, there is a need for competitive sources of biomass, including agricultural and forestry residues and waste materials. In principle, it should be easy to substitute local production in Europe to imports, given the size of demand. However, relative prices of fossil fuels versus renewable biomass will be a key to the growth of bio-sourced products in the European market. At present the competition is unwinnable: the fossil industries have a century of a head start and they still receive enormous subsidies. Creating a level playing field should be a pre-requisite for Europe.

From a public policy perspective, creating a level playing field is both a high priority and a legitimate goal since it does not imply any selection by a government of a given technology pathway. The "technology neutral" requirement for public policies would be met while enforcing a level playing field that would still open the door for new entrants and particularly a circular and industrial bioeconomy.

Introduction

The message that the 2013 OECD-WTO-UNCTAD report to G20 Leaders, *Implications of Global Value Chains for Trade, Investment, Development and Jobs* had for the G20 Leaders was clear: global value chains reflect 21st century production and provide potential mechanisms for all countries to improve income, employment, and productivity. Open markets are crucial, but alone they are insufficient; global value chains (GVCs) also need to be complemented with appropriate policy frameworks that allow countries and firms to capitalise on their existing productive capacities and spill-over benefits from foreign investment, knowledge, and innovations (OECD – WTO – World Bank Group, 2014).

However, if the drivers for the development of industrial biotechnology are analysed, it is clear that much of the policy being developed favours local supply chains, and more local value chains. The policy goals for industrial biotechnology are among the most important issues of our times: climate change mitigation, energy security, food security. For OECD countries there are other drivers, such as a need to reindustrialise (and thus create new jobs and

growth), keeping their vital chemicals sectors competitive, and rural regeneration. Waste treatment and disposal is a major burden on many countries, developed and developing (OECD, 2013a).

There are more country-specific, localised drivers. For example, in heavily-forested countries with a history of pulp and paper production, some are currently suffering from decreased demand in some sectors (e.g. newsprint), rising costs and increased competition from emerging countries (de Jong and Jungmeier, 2015). Therefore, for a whole range of reasons, industrial biotechnology is emerging as a sector, and it goes way beyond biotechnology.

The contradiction created will be obvious. As increasingly GVCs are seen as a way to generate economic growth, industrial biotechnology seems more suited to regional and national value chains as the model seems to dictate distributed manufacturing in small-scale, often rural biorefineries. However, the outputs of biorefineries are global products, in many cases drop-in fuels, chemicals, plastics and textiles as replacements for fossil-derived equivalents. This is a major change from 'business as usual'. It is a way for industrial nations to claim back jobs lost

through capacity building in Asian manufacturing and to save high-skill jobs in the ailing OECD nations' chemicals sector. But it is also an opportunity for developing nations to make use of large stores of biomass at the same time as making the value-added, bio-based industries of the future. In this way, the efforts are truly global.

However such moves will continue to be globalisation-dependent. The actual and future competitiveness of local biomass and bio-sourced products will depend upon relative prices of fossil fuels compared to the prices of agricultural or forest commodities. In the case of low relative prices of fossil fuels (oil around USD 50, shale gas below USD 5 per BTU, coal), international trade flows of biomass might be low and the competitiveness of local biomass will be in jeopardy. Only if fossil fuel prices would be higher (around USD 80 per a barrel for crude oil) and/or a significant carbon tax (USD 50 or more) would be put in place, then bio-sourced products would start to flourish.

In the same vein, a game changer could be the end of the tax privileges of international transportation (air traffic or maritime bunkers) and/or the integration of negative externalities of international transportation. If it is not feasible to end such tax privileges under the current international governance system, then renewable fuels and biomass should be compensated in order to create a level playing field. The issue of taxation of international transportation is therefore another angle to visit international trade and understand why large quantities of woody biomass flow from west Canada to Europe (Table 1) via the Panama Canal or palm oil from Malaysia to Europe (Figure 5).

The industrial biotechnology value chain

A look at a generalised biomass value chain for industrial biotechnology will demonstrate why the bioeconomy has gone way beyond biotechnology (Figure 1). Here is an opportunity to enable the long-held desire in advanced economies to revitalise the rural environment. Over several decades agricultural efficiencies have meant the end of the vast majority of jobs in primary production. Between 1950 and 2010, the share of the US population directly involved in agricultural production has dropped from 15% to less than 2% (USDA, 2010).

Agricultural inputs

Typical agricultural inputs would be food crops (such as sugar beet and sugar cane), and various low-value residues such as wheat and barley straw for refining in cellulosic biorefineries. A relatively recent development is energy crops (i.e. non-food crops that are efficient biomass forms). Brazil has developed energy cane that is believed to more than triple the productivity of ethanol production. A flagship project in Europe is the use of cardoon (a thistle) in biorefining as it contains oil, has long stalks as a source of biomass, and even the roots contain useful compounds such as inulin.

Future crops for biorefining will be genetically modified and others will be selected by using genomics data in breeding programmes. Typically traits being sought are pest resistance, but under the influence of global warming there is a considerable drive towards drought resistance

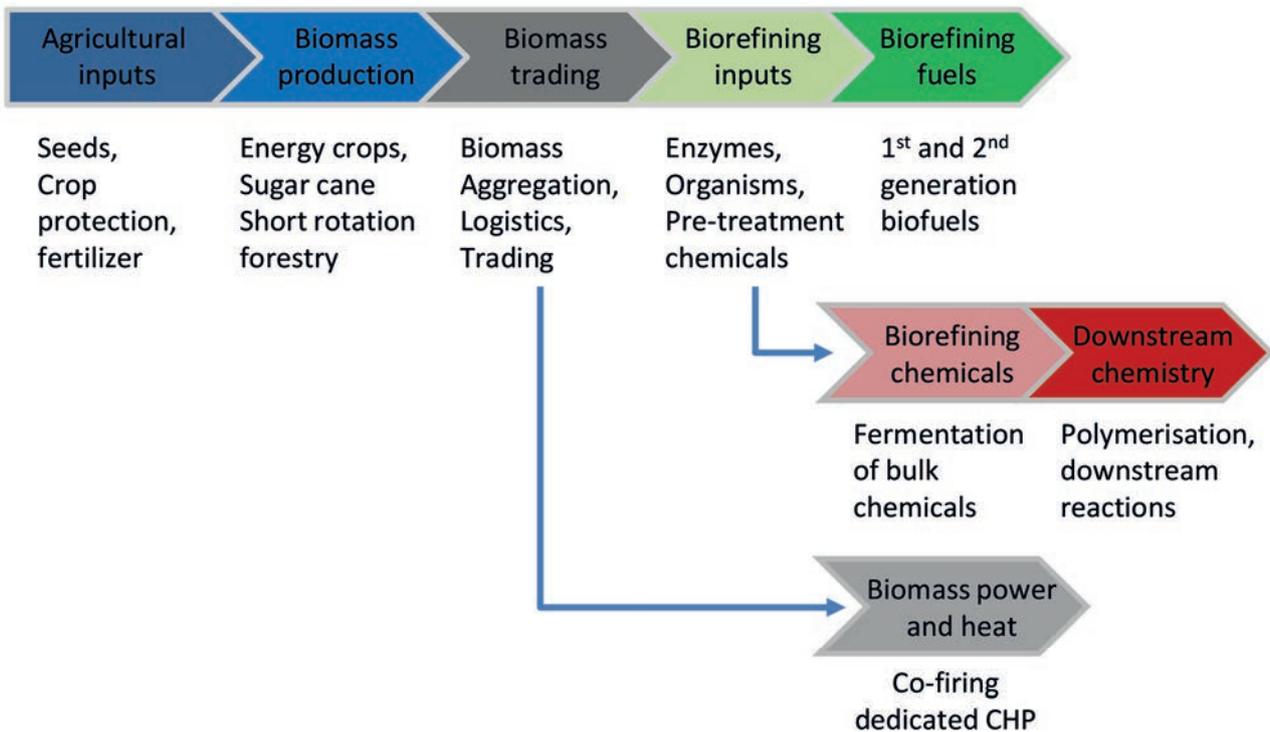


Figure 1: Generalised scheme of an industrial biotechnology value chain based on biomass. Source: adapted from World Economic Forum (2010).

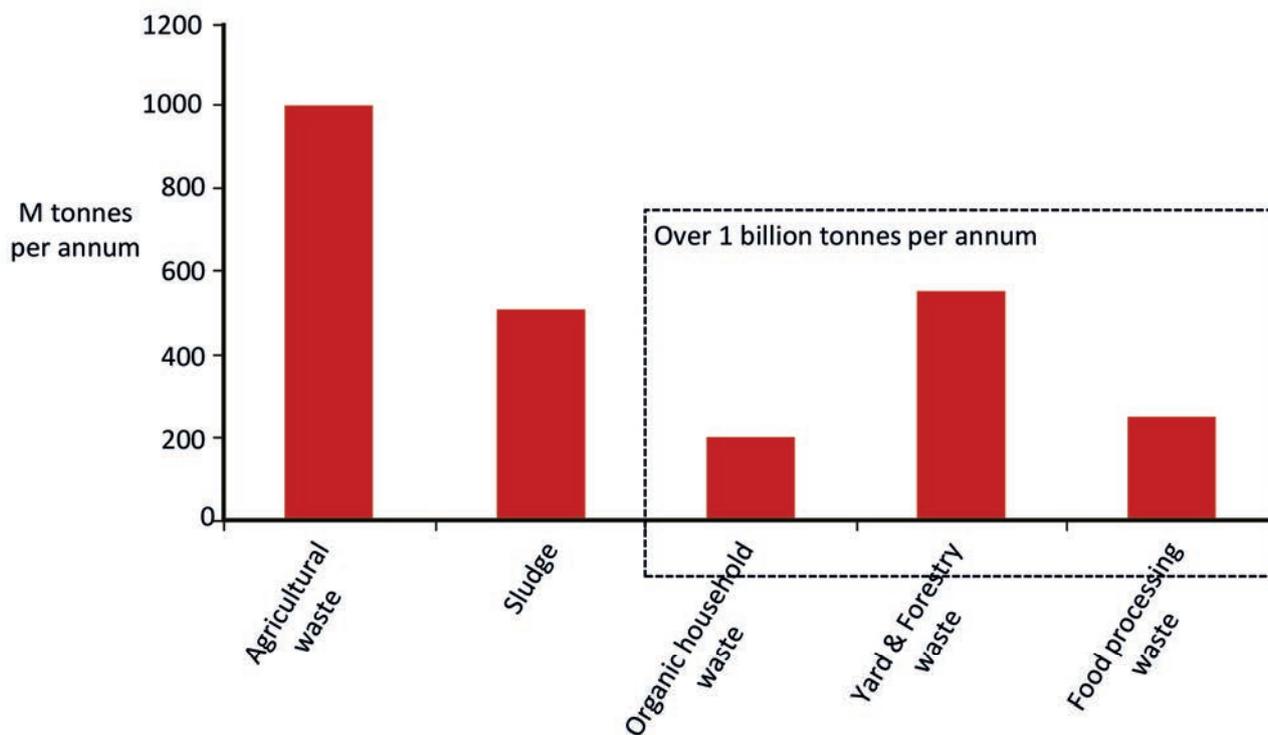


Figure 2: Waste materials that could be used in biorefining in Europe amounts to over 2 billion tonnes per annum. Source: Fava & al. (2015).

(e.g. BLUM, 2014). There has long been interest in cereal crops that fix their own nitrogen as synthetic fertilizers have a range of negative environmental impacts and they are expensive for subsistence farmers in the developing world. Using synthetic biology, full nitrogen fixation in cereals may be about a decade away (KEASLING, 2015) but partial nitrogen fixation may be available before then (STOKSTAD, 2016).

Waste materials inputs

There are clearly very large volumes of waste materials or residues that can be used in biorefining (Figure 2). Agricultural residues such as straw may be seen as waste materials. There are large volumes of residues from forestry that can be used in biorefining. The first biorefinery converting municipal solid waste (MSW) into bio-based products opened in Edmonton, Canada. Food wastes are made in huge volumes. And the first demonstration plants that convert industrial waste gases into ethanol have been operated. In the near future a commercial biorefinery of this type utilising steel-making waste gases for fermentation will be built in Belgium.

The added value from using waste materials in the industrial biotechnology value chain is, of course, that they should be inexpensive, and, as wastes, they are inherently of no value anyway. Creating added value from these materials should be easier than using crops, but the calculations are case-specific. Waste materials have the other advantage of taking pressure off land use.

Biomass production

Growing food or energy crops for biorefining offers farmers and grain processing companies new business

opportunities and markets, in addition to traditional land uses. Biomass production may offer the largest single business potential along the entire biomass value chain.

It is accepted that food security must come first, however. Brazil has realised that to keep up with demand for ethanol, more land will be required for sugar cane production. In response, in 2009, the Brazilian government launched the Agro-ecological Zoning for Sugarcane initiative (*Zoneamento Agroecológico da Cana-de Açúcar*⁽¹⁾) to promote the expansion of sugarcane production in areas that are agronomically, climatically and environmentally suitable, whilst protecting sensitive ecosystems.

Biomass trading

This is possibly the most problematic stage of the biomass value chain. It calls for new 'industrial ecosystems' that join up many stakeholders if efficient supply chains are to be created. Consider that in Europe alone there are some 16 million forest owners and 14 million farm owners (HETEMÄKI, 2014). Achieving supply chain efficiencies towards large-scale production comparable to those in, say, the crude oil industry is going to be challenging in certain situations, hence an important role for decentralised small-scale production. This creates employment opportunities in haulage and logistics, for example, and may make the stimulus for research and innovation to increase the energy density of biomass. Low energy density makes the economics of long-distance transportation challen-

(1) <https://www.embrapa.br/en/busca-de-produtos-processos-e-servicos/-/produto-servico/1249/zoneamento-agroecologico-da-cana-de-acucar>.

ging and potentially unsustainable. And supply chains will need to be constructed with the seasonal nature of biomass in mind (GIULIANO & *al.*, 2016).

Biorefining inputs

A range of biomass pre-treatment processes are in existence and there is a drive to make them more efficient. These chemical, biological or thermal treatments are necessary to increase the availability of fermentable substrates during the actual biorefining. Themselves they create a sizeable market for products (e.g. steam explosion technologies and enzymes) and they stimulate research and innovation. A promising option for the future is consolidated bioprocessing (CBP), in which a modified microorganism is responsible for both breakdown of (ligno)cellulosic materials to fermentable sugars, and then ferments the sugars to products such as chemicals and plastics. The US Department of Energy (USDOE) endorsed the view that CBP technology is the ultimate low-cost configuration for cellulose hydrolysis and fermentation (USDOE, 2006), as it eliminates the expensive enzyme step, and reduces the number of reactors required.

Biorefining outputs and the cascading use concept

A wide range of biorefinery products can be produced, ranging from low added value (burning for heat and electricity generation) to higher added value, lower volume chemicals, materials, all the way to highest added value bio-pharmaceuticals (Figure 3). Production at a scale that can influence a market has been a major roadblock to many biofuels production routes. As a result, small, innovative bio-production companies have chosen to target high value, low volume specialty chemicals with new functionality as their first route to market. However, the vast majority of the demand is for direct drop-ins that are comparable in price or cheaper than the fossil-derived, conventional product (WEBSTER and FRANCIS, 2016).

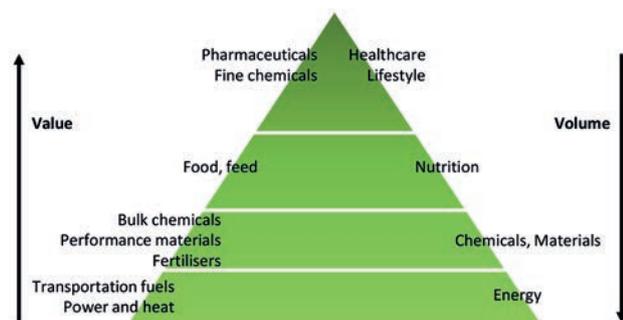


Figure 3: Biorefinery outputs span a wide range of added value products.
Source: Manninen (2016).

In the ‘cascading use’ concept, higher value-added materials are extracted first from biomass and only when all other avenues have been explored, the residues are used for energy purposes (KEEGAN & *al.*, 2013). This is supposed to maximise the value gained from biomass, and at the same time reduce waste, which is consistent with the circular economy ⁽²⁾. In Europe, the cascading use concept is popular, but there is little support in policy at present.

Where is the most added value?

Carus & *al.* (2011) estimated that materials use can directly support 5-10 times more employment and 4-9 times the value-added compared with energy uses, principally due to longer, more complex supply chains for material use. In support of such claims, a bioeconomy report from Flanders (summary in English edited by Van Melkebeke, 2013) confirmed that, in Flanders, bio-based products (such as paper, wood-fibre boards, bioplastics and bio-based chemicals) have created five times more value-added (based on gross margin calculations) and ten times more employment than bioenergy. More recently Piotrowski & *al.* (2016) calculated a ratio of employment to turnover in various bioeconomy sectors (Figure 4).

This chart suggests that the job creation potential of bioenergy is low. Also the economic benefit from bioenergy is minimal (FAHD & *al.*, 2012). The economics of biofuels production are often a challenge, especially in times of low crude oil prices. The co-production of bio-based chemicals, plastics, food and feed can create the needed added value to make an industrial biotechnology process viable (IEA Bioenergy Task 42 – Biorefinery, 2012). This is the primary driver behind the so-called integrated biorefineries, where multiple feedstocks can be converted to multiple products. Bioenergy should be seen as a “*final destructive use*” of biomass, and should be generated from waste streams. For this to be possible requires a level (policy) playing field for bio-based chemicals, fuels and energy use of biomass. Large subsidies for biofuels and bioenergy systematically prevent new developments and investments in the higher value-added applications such as bio-based chemicals and materials by only supporting energy use of biomass (CARUS & *al.*, 2014).

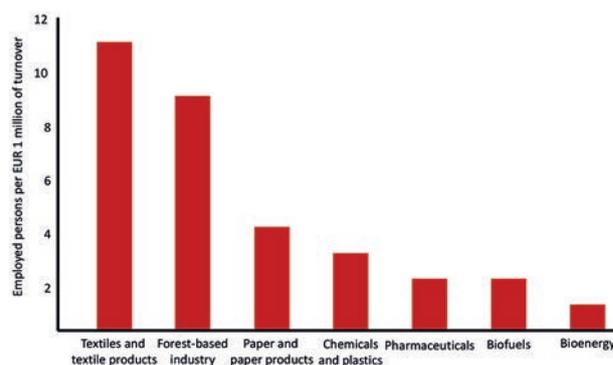


Figure 4: Employed persons per EUR million of turnover.
Source: Piotrowski & *al.* (2016).

Global supply and value chains

Global supply chains have been established for biomass trade in large volumes for the main purpose of electricity generation in OECD countries and regions (Figure 5). This

(2) http://ec.europa.eu/environment/circular-economy/index_en.htm.

Not only do all the arrow-heads point to OECD nations, but there is a significant convergence on Western Europe.

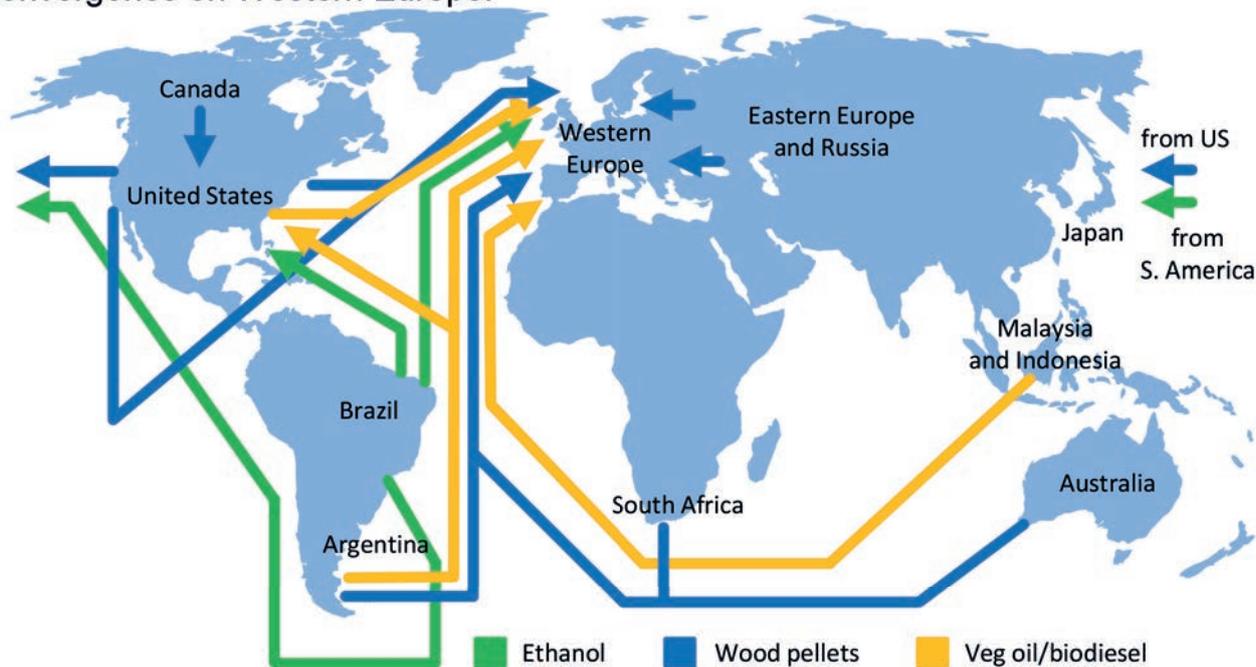


Figure 5: World biomass shipping routes in 2011.
Source: Redrawn from BP-EBI (2014).

network has been established to help countries to meet their greenhouse gas (GHG) emissions targets. However, we refer to this as global supply chains rather than value chains due to a lack of evidence that this trade in biomass creates much added value.

For OECD nations which lack biomass resources, there is the danger that bio-production fails to achieve policy goals like energy security as the dependence is simply switched from oil exporters to biomass exporters. For biomass exporting countries, relying simply on exporting raw materials would miss the opportunity to create the greater value-added bio-production industries.

For sure the volumes are enormous (Table 1). The main sources of biomass for electricity generation are wood pellets and residues from agriculture and industry⁽³⁾. The

importance of wood pellets for large scale power generation is increasing dramatically, such that many countries have become net importers. One estimate has it that Europe will be importing 80 million tonnes of solid biomass per annum by 2020 (COCCI & al., 2011).

There is, however, much greater diversity in the biomass and waste materials that could be traded internationally if the sustainability and economic conditions are right. It would be helpful to compare experiences of advanced economies with little biomass to spare with developing economies with abundant biomass. Technology transfer from the former to the latter and biomass trade from the

(3) <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>.

Country	Production		Consumption	
	2005	2010	2005	2010
Austria	440	850	305	660
Denmark	187	180	820	1600
Finland	190	253	55	213
Germany	240	1200	200	1845
Italy	240	750	290	1450
The Netherlands	110	120	487	913
Sweden	1100	1645	1480	2200
European Union	2628	9260	3835	11400

Table 1: Wood pellet production and consumption patterns in various countries (thousand tonnes).
Source: adapted from Scarlat & al. (2013).

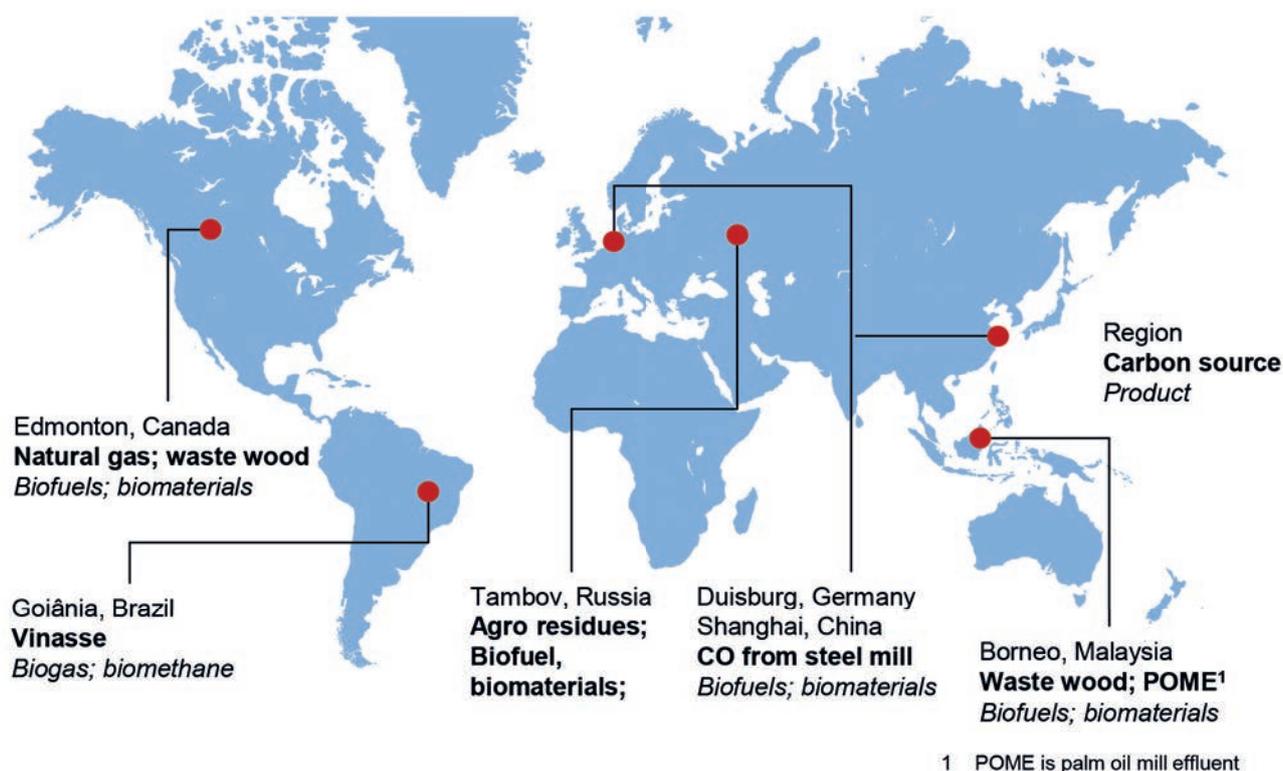


Figure 6: CLIB2021 outreach to biomass-rich regions. Source: adapted from Kircher (2016).

latter to the former seem like an equitable way to develop a sustainable bioeconomy. The experiences of the regional cluster CLIB2021⁽⁴⁾ in Germany in this internationalisation are worthy of examination from a public policy point of view. CLIB2021 has been fostering relationships with biomass-rich regions of the world (Figure 6).

Future prospects for value chains: the case of Europe

Future competitiveness of the industrial bioeconomy is largely based on the relative prices of commodities on international markets. This is true when the relative prices of agricultural commodities are compared over time across continents or countries. This is equally true when it comes to competition between renewable and non-renewable fuels.

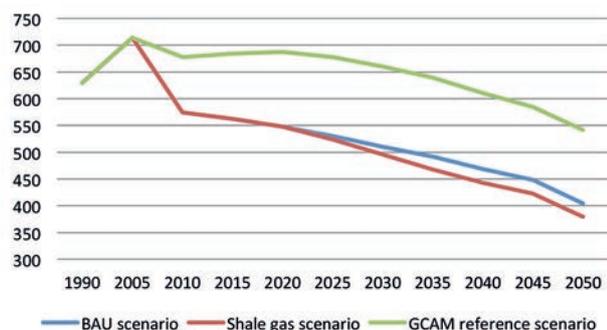


Figure 7: Primary energy consumption in Europe by 2050: Oil (Mtoe)⁽⁷⁾. Source: Schieb and Chelly, 2016b.

Using the Global Change Assessment Model (GCAM-BIO-TECH 3.2 version), Schieb and Chelly (2016a) have shown that the European demand for oil could drop by 24% between 2005 and 2050 (Figure 7) and that coal (particularly liquefied coal) and natural gas would mostly benefit from such a substitution within the realm of fossil fuels in Europe. However, the end of the coal-fired power era is inevitable⁽⁵⁾, with coal-fired power stations closing in many countries⁽⁶⁾. The strong increase in coal liquefaction would be for transportation and chemicals production.

Production of agricultural products would see an increase of 20% in oil crop production (from 30 to 36 Mt), the sugar crop would drop from 125 Mt in 2005 to 67 Mt in 2050 (Figure 8), the production of wheat would be around 127 Mt in 2050 with a 6% increase. A decline in European sugar production is also predicted by the UNFAO (BRUINSMA, 2012).

(4) <http://www.clib2021.de/en>.

(5) <http://www.finchandbeak.com/1157/closing-coal-plants-important-signal.htm>.

(6) <http://www.powermag.com/industry-in-turmoil-coal-plants-shutting-down-around-the-world/>.

(7) Mtoe: mega tons of oil equivalent. The reference scenario (GCAM reference) is based on low oil (USD 45) and gas prices. The business as usual scenario (BAU scenario) is based on much higher price levels (oil at USD 80 per barrel, gas at USD 8). The shale gas scenario is a disruptive scenario which would see the production of shale gas starting in Europe from 2020. Late September 2016 saw the first batch of US shale gas arrive in the UK.

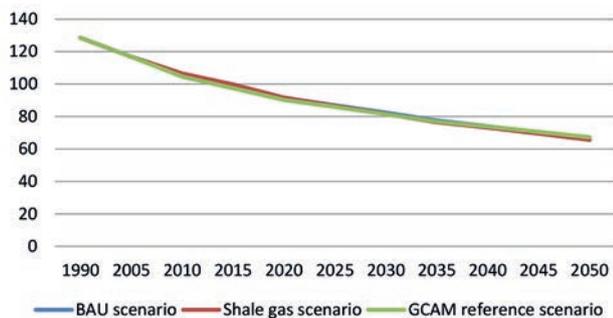


Figure 8: Sugar crop production in Europe by 2050 (Mt) ⁽⁸⁾. Source: Schieb and Chelly, 2016b.

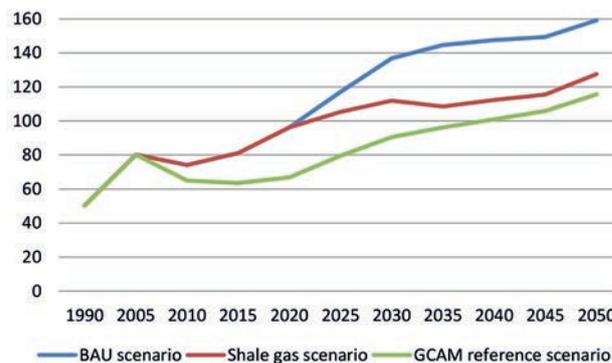


Figure 9: Total biomass consumption in Europe by 2050 (Mtoe). Source: Schieb and Chelly, 2016b.

However, the rise in demand for biomass (Figure 9) would be such that Europe would have to import a lot of biomass since a gap of 73 to 118 Mtoe could occur by 2050. By creating demand for an export market for biomass, Europe should be alert to the possibilities of also exacerbating conditions for unsustainable practices such as soil exhaustion, illegal logging and deforestation. The first international biomass disputes have already occurred (BOSCH & al., 2015), and the Netherlands government has examined the possibilities for an international biomass dispute settlement facility (TAANMAN and ENTHOVEN, 2012).

These results should not be taken as predictions and they are not inevitable. Policy measures both locally and globally, feedback loops from agricultural or industrial actors could change these prospects. What they could mean is that the role of international trade, under current or new circumstances, would be crucial for local and international value chains. The pace of growth of international trade could be derailed in the short run by a number of events such as the consequences of BREXIT, geopolitical

shocks, climate change, movements of exchange rate or the role of financial actors on markets.

It is not sure that international trade agreements would change the future prospects particularly for sensitive items such as agricultural biomass. Conversely, other circumstances such as the global implementation of a carbon tax (OECD, 2016) or changes in the distortion of competition between renewable and fossil fuels would greatly change the picture.

What about the distortion of competition as an impediment to renewable fuels?

Creating a level playing field between renewable fuels and biomass with fossil fuels is a key factor in the success of an industrial bioeconomy. Incumbent suppliers of fossil fuels benefit from a long experience curve, huge

(8) Mt: million tons.

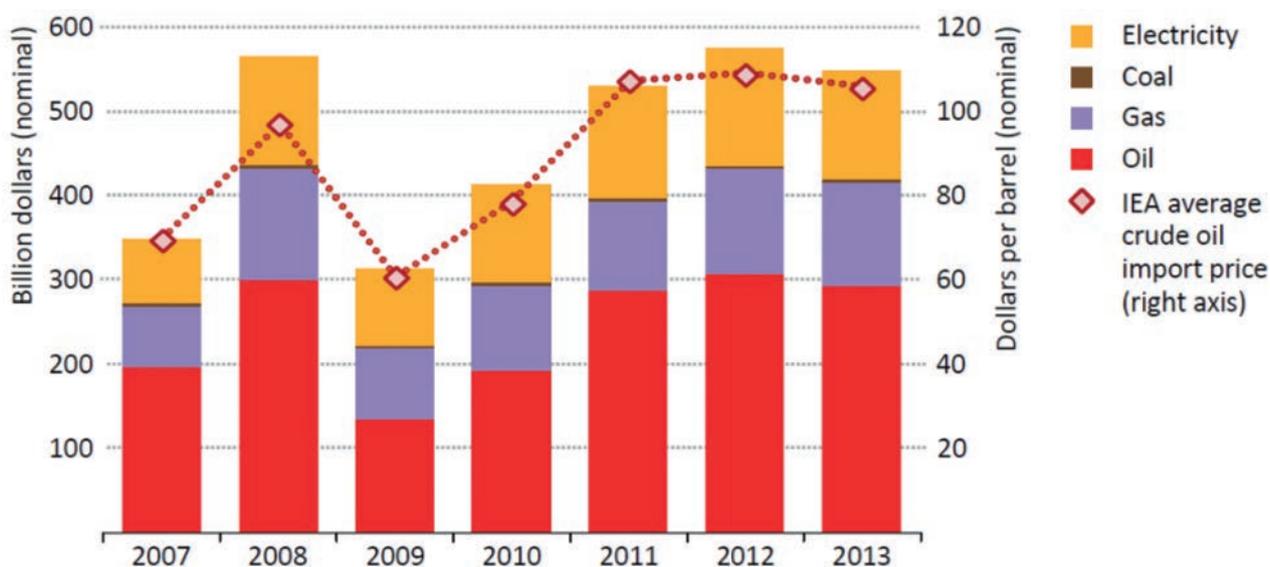


Figure 10: Estimate of subsidies to fossil fuels over the period 2007-2013. (IEA, 2014). Source: IEA (2014).

	Transport aérien	Transport maritime	Total
Carburant(s)	Kérosène	Le DIESEL MARINE LEGER (DML) ou Essence bleue SP98 ou FUEL SOUTE	
Consommation 2012 (Mtep)⁽⁹⁾	6,66	2,28	8,94
Consommation 2013 (Mtep)⁽⁹⁾	6,6	2,1	8,7
Détaxation année 2012 (milliards EUR)	4,9	1,07	5,97
Détaxation année 2013 (milliards EUR)	4,85	0,98	5,84

Table 2 : Estimation des montants de détaxation des carburants utilisés dans le transport international en France (Schieb and Chelly, 2016a).

economies of scale from perfected processes and supply chains, amortised plants, sunk investments but also from direct or indirect subsidies.

The OECD has identified some 550 different forms of fossil fuel subsidies (to production and/or consumption) (OECD, 2013b). The IEA has estimated (Figure 10) the global amount to be at USD 548 billion in 2013 (IEA, 2014). In the OECD countries themselves fossil fuel subsidies had an aggregate value of the order of USD 55-90 billion per year over the period 2005-2011.

However, such calculations do not encompass the indirect subsidies due to the environmental footprint. Fossil energy received a staggering USD 5.3 trillion, or 6.5% of global GDP, in post-tax subsidies (that calculate the environmental cost) in 2015 (IMF, 2015). The IMF estimated that eliminating post-tax subsidies in 2015 could have raised government revenue by USD 2.9 trillion (3.6% of global GDP), cut global CO₂ emissions by more than 20%, and cut premature air pollution deaths by more than half.

One of the most damaging effects of subsidising fossil fuels is on clean energy investment. In the Middle East, more than one-third of electricity is generated using subsidised oil, accounting for nearly 2 million barrels per day. In the absence of subsidies, all of the main renewable energy technologies, as well as nuclear power, would generally be competitive with oil-fired plants in the Middle East (IEA, 2014).

In the case of France, an estimate of the direct tax losses due to the privileges of international transportation (air and sea) amounts to EUR 6 billion per year (Table 2). A global estimate could be around USD 70 billion per year.

As European countries are perhaps not in a position to change the international tax framework, then it would be possible to argue at the WTO level that subsidies to renewable fuels and biomass (or other equivalent measures) could be acceptable in order to create a level playing field between fossil fuels and renewable biomass.

Conclusions

Actual and future value chains regarding the industrial bioeconomy show that OECD countries will continue until 2050, at least, to be net importers of fossil fuels and also of biomass. Of course bio-sourced products can belong either to the market of commodities (such as for instance biofuels, bioplastics or chemical building blocks) or to the high value added niches of molecules that are used by cosmetics, medical implants, fibre materials or food ingredients. In the latter cases the volume of biomass is much lower but to be competitive the process needs to be part of a large volume integrated biorefinery, where the low margins on fuels are boosted by higher margins for chemicals.

In order to see a flourishing industrial bioeconomy in Europe, there is a need for competitive sources of biomass including agricultural and forestry residues and waste materials. In principle, it should be easy to substitute local production in Europe to imports, given the size of demand. However, relative prices of fossil fuels versus renewable biomass will be a key to the growth of bio-sourced products in the European market. At present the competition is unwinnable: the fossil industries have a century of a head start and they still receive enormous subsidies. Creating a level playing field should be a pre-requisite for Europe.

From a public policy perspective, creating a level playing field is both a high priority and a legitimate goal since it does not imply any selection by a government of a given technology pathway. The “technology neutral” requirement for public policies would be met while enforcing a level playing field that would still open the door for new

(9) Bilan énergétique de la France en 2013 : <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/>.

entrants and particularly a circular and industrial bioeconomy.

Disclaimer

The opinions expressed and arguments employed herein are those of the authors and do not necessarily reflect the official views of the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), or of the governments of its member countries.

Bibliography

BLUM (A.), "Genomics for drought resistance - getting down to earth", *Functional Plant Biology* 41, 2014, pp. 1191-1198.

BOSCH (R.), VAN DE POL (M.) & PHILP (J.), "Define biomass sustainability", *Nature* 523, 2015, pp. 526-527.

BP-EBI (2014), Biomass in the energy industry. An introduction, Pub. BP plc, London, UK.

BRUINSMA (J.), *European and Central Asian agriculture towards 2030 and 2050*, FAO Regional Office for Europe and Central Asia, Policy Studies on Rural Transition n°2012-1, 2012.

CARUS (M.), CARREZ (D.), KAEB (H.) & VENUS (J.), "Level playing field for bio-based chemistry and materials", *Nova Institute* 2011-04-18 Policy paper, 2011.

CARUS (M.), DAMMER (L.), HERMANN (A.) & ESSEL (R.), "Proposals for a reform of the Renewable Energy Directive to a Renewable Energy and Materials Directive (REMD). Going to the next level: Integration of bio-based chemicals and materials in the incentive scheme", *Nova paper* n°4 on biobased economy 2014-05, Nova-Institut, Huerth, Germany, 2014, 46 p.

COCCHI (M.), NIKOLAISEN (L.), JUNGINGER (M.), GOH (C. S.), HEINIMÖ (J.), BRADLEY (D.), HESS (R.), JACOBSON (J.), OVARD (L. P.), THRÄN (D.), HENNIG (C.), DEUTMEYER (M.), SCHOUWENBERG (P. P.) & MARCHAL (D.), *Global wood pellet industry market and trade study*, IEA Bioenergy Task 40, Sustainable International Bioenergy Trade, 190, 2011.

DE JONG (E.) & JUNGMEIER (G.), "Biorefinery concepts in comparison to petrochemical refineries", in *Industrial Biorefineries and White Biotechnology*, Editors: PANDEY (A.), HÖFER (R.), LARROCHE (C.), TAHERZADEH (M.) & NAMPOOTHIRI (M.), Elsevier, DOI: 10.1016/B978-0-444-63453-5.00001-X, 2015.

FAHD (S.), FIORENTINO (G.), MELLINO (S.) & ULGIATI (S.), "Cropping bioenergy and biomaterials in marginal land: The added value of the biorefinery concept", *Energy* 37, 2012, pp. 79-93.

FAVA (F.), TOTARO (G.), DIELS (L.), REIS (M.), DUARTE (J.), CARIOCA (O. B.), POGGI-VARALDO (H. M.) & FERREIRA (B. S.), "Biowaste biorefinery in Europe: opportunities and research & development needs", *New Biotechnology* 32, 2015, p. 100-108.

GIULIANO (A.), POLETTO (M.) & BARLETTA (D.), "Process optimization of a multi-product biorefinery: The effect of biomass seasonality", *Chemical Engineering Research and Design* 107, 2016, pp. 236-252.

HETEMÄKI (L.), *Future of the European forest-based sector*, European Forest Institute, ISBN 878-952-5980-17-2, (ed) 2014, 110 p.

IEA (2014), *World Energy Outlook 2014*, IEA Publishing, Paris. ISBN: 978-92-64-20805-6.

IEA Bioenergy Task 42 – Biorefinery (2012), Bio-based chemicals. Value added products from biorefineries, DE JONG (E.), HIGSON (A.), WALSH (P.) & WELLISCH (M.).

IMF (2015), "How large are global energy subsidies?", *International Monetary Fund working paper* WP/15/105, COADY (D.), PARRY (I.), SEARS (L.) & SHANG (B.).

KEASLING (J.), "Building an opportunity space for synthetic biology", *International Innovation* 185, 2015, pp. 24-25.

KEEGAN (D.), KRETSCHMER (B.), ELBERSEN (B.) & PANOUTSOU (C.), "Cascading use: a systematic approach to biomass beyond the energy sector", *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* 7, 2013, pp. 193-206.

KIRCHER (M.), "CLIB2021 and beyond: the competitive clusters in industrial biotechnology. Presentation at the OECD workshop", *Innovation for a Sustainable Bioeconomy*, Paris, May 25, 2016.

MANNINEN (J.), "Promoting bioeconomy in Finland – policy landscape, business ecosystems and program activities. Presentation at the OECD workshop", *Innovation for a Sustainable Bioeconomy*, Paris, May 25, 2016.

OECD (2016), *Effective carbon rates. Pricing CO₂ through taxes and emissions trading systems*, OECD Publishing, Paris.

OECD (2013a), "Biotechnology for the environment in the future: science, technology and policy", *OECD Science, Technology and Industry Policy Papers* n°3, OECD Publishing, Paris.

OECD (2013b), *Inventory for estimated budgetary and tax expenditures for fossil fuels*, OECD Publishing, Paris.

OECD (2012), *Inventory of estimated budgetary support and tax expenditures for fossil fuels 2013*, OECD Publishing, Paris, ISBN: 978-92-64-18760-3.

OECD-WTO-World Bank Group (2014), "Global value chains: challenges, opportunities, and implications for policy", Report prepared for submission to the G20 Trade Ministers Meeting Sydney, Australia, 19 July 2014.

PIOTROWSKI (S.), CARUS (M.) & CARREZ (D.), "European bioeconomy in figures", Report of the Nova-Institute, commissioned by the Bio-based Industries Consortium, 2016.

SCARLAT (N.), DALLEMAND (J. F.), MOTOLA (V.) & MONFORTI-FERRARIO (F.), "Bioenergy production and use in Italy: Recent developments, perspectives and potential", *Renewable Energy* 57, 2013, pp. 448-461.

SCHIEB (P. A.) & CHELLY (M. M.), *Bioéconomie industrielle et distorsions de concurrence au profit des combustibles fossiles : cas général et cas particulier du transport international*, in press, 2016a.

SCHIEB (P. A.) & CHELLY (M. M.), *Compétitivité et soutenabilité de la bioéconomie à l'horizon 2050*, L'Harmattan (in press), 2016b.

STOKSTAD (E.), "The nitrogen fix", *Science* 353, 2016, pp. 1225-1227.

TAANMAN (M.) & ENTHOVEN (G.), *Exploring the opportunity for a biomass dispute settlement facility*, The Hague Institute for Global Justice, The Netherlands, 2012.

USDA, "A USDA regional roadmap to meeting the biofuels goals of the renewable fuels standard by 2022", USDA Biofuels Strategic Production Report, June 23, 2010.

US DoE, "Breaking the biological barriers to cellulosic ethanol: a joint research agenda", DOE/SC-0095, US De-

partment of Energy Office of Science and Office of Energy Efficiency and Renewable Energy, 2006): http://genomicscience.energy.gov/biofuels/2005workshop/2005low_bioprocess.pdf

VAN MELKEBEKE (D.) (ed.), *Sustainable use of and creation of value from renewable materials for bio-based industrial production such as biomaterials and green chemicals in Flanders*, Department Economy, Science and Innovation, Flemish government, 2013.

WEBSTER (P.) & FRANCIS (R.), "Green shoots of success. Drivers and approaches towards a successful bioeconomy", *The Chemical Engineer*, issue 900, 2016, pp. 24-28.

World Economic Forum (2010), *The Future of industrial biorefineries*, WEF (ref. 210610).

La bioéconomie industrielle à l'échelle d'une région : la bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle, tremplin d'une stratégie territoriale

Par **Maryline THÉNOT**

Professeur, responsable du département Finance, chaire de « Bioéconomie industrielle » de NEOMA Business School

et **Honorine KATIR**

Ingénieure de recherche, chaire de « Bioéconomie industrielle » de NEOMA Business School

La bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle, complexe agro-industriel situé près de Reims (département de la Marne), présente la singularité d'être une bioraffinerie intégrée de dimension internationale, pionnière du secteur de la bioéconomie et en pleine expansion s'intégrant dans un projet collectif territorial.

La principale particularité de ce complexe est d'associer, sur un même site, un pôle industriel et un pôle d'innovation ouverte, dans lesquels le mouvement coopératif agricole régional est fortement engagé. Dans cet article, nous décrirons cet écosystème unique, son métabolisme particulier ainsi que son fort potentiel de dynamisation du territoire local, dans le contexte actuel de la création en France de nouvelles grandes régions.

Introduction

Depuis le 1^{er} janvier 2016 ⁽¹⁾, la France est organisée en treize nouvelles grandes régions aux capacités stratégiques renforcées. L'objectif de cette réforme territoriale est de concentrer les moyens déployés en matière de recherche, d'innovation et de développement économique sur des priorités et des secteurs clés susceptibles de donner à chaque grande région un avantage compétitif à partir de ses spécificités et de ses perspectives d'avenir ⁽²⁾.

Nous nous intéresserons en particulier à la région Grand-Est issue de la fusion entre l'Alsace, la Champagne-Ardenne et la Lorraine, qui compte désormais 5 552 388 habitants ⁽³⁾ sur un territoire de 57 433 km² et qui se caractérise par sa forte dimension agro-industrielle.

Les études en cours montrent que la bioéconomie industrielle est l'une des spécialisations possibles pour la région Grand-Est. Historiquement, la Champagne-Ardenne avait déjà misé sur l'axe bioéconomie/bioraffinerie/chimie du végétal, l'Alsace sur l'économie verte et la Lorraine sur les ressources naturelles et la transition énergétique.

D'où notre intérêt pour le cas d'une bioraffinerie implantée à Bazancourt-Pomacle, près de Reims (département de

la Marne), qui a acquis une réputation mondiale (VECTEN et al., 2012) et qui, à ce titre, pourrait servir de pierre angulaire à une hypothétique, mais souhaitable stratégie de spécialisation globale de cette nouvelle grande région.

Dans une première partie, nous présenterons le développement de ce site entrepreneurial, puis dans une seconde partie, nous expliquerons son fonctionnement particulièrement original. Enfin, nous discuterons de ses extensions en cours ou à venir et de leurs implications pour le développement territorial.

Le développement d'un système productif agricole local très entrepreneurial : d'une sucrerie locale à une bioraffinerie intégrée de renommée mondiale

La bioraffinerie dont il est ici question est située au sein d'un immense territoire dédié aux grandes cultures céréa-

(1) Loi n°2015-29 du 16 janvier 2015 portant sur la délimitation des régions.

(2) Loi n°2015-991 du 7 août 2015 portant sur la Nouvelle Organisation Territoriale de la République (NOTRe).

(3) Source : INSEE.

lières et betteravières. Cette région originellement très handicapée du fait de ses caractéristiques géologiques (MAN-GEART, 1999) est aujourd'hui devenue très performante grâce à la détermination d'agriculteurs ayant su intégrer les progrès techniques et se regrouper pour s'adapter aux évolutions de leur environnement (VECTEN, 2012). Le bref détour historique qui suit permet d'intégrer « le temps et la dynamique de coopération », qui expliquent les raisons du développement de ce site industriel performant.

Un site qui est le symbole de l'engagement d'agriculteurs *via* leurs coopératives

Dès la fin du XIX^e siècle, les agriculteurs champardenais se constituent en un puissant mouvement syndical agricole, dont le dynamisme est à l'origine du développement de grandes coopératives, telles que La Providence agricole créée en 1927 sous l'impulsion de Gustave de Bohan ⁽⁴⁾. La grande crise agricole de 1930 amène ces coopératives à étendre leurs activités pour assurer à leurs adhérents des marchés plus sains et plus rémunérateurs. Puis, dans les années 1950, une surproduction céréalière engendrée par la modernisation de l'agriculture oblige ces coopératives à stocker pour éviter la chute des prix. La Providence agricole s'associe alors avec d'autres coopératives locales pour créer des silos partagés afin de réduire leurs coûts. Ce premier regroupement inter-coopératives, qui ne s'est pas fait sans heurt, sera le point de départ d'une logique imparable de mutualisation et d'une prise de conscience que le regroupement était la seule solution pour continuer à exister, à se développer et à rester concurrentiel (THÉNOT, 2011).

Cette forte dynamique des coopératives agricoles champenoises est considérée comme ayant été déterminante dans le développement exceptionnel non seulement de son agriculture, mais également de toutes les activités de transformation agroalimentaire et d'innovation qui en ont été la prolongation. Ainsi, le site de la bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle est le symbole de la détermination de ces coopératives à développer de nouveaux débouchés territoriaux en maximisant leur recours aux technologies de pointe. Cette réussite est liée aux énormes investissements effectués sur le long terme dans le cadre de leur attachement à la notion de « capitalisme patient ».

Un complexe industriel et un pôle d'innovation territorial

Établi à partir d'une sucrerie coopérative ⁽⁵⁾, le site se dote dans les années 1990 d'un complexe agroindustriel avec la construction d'une amidonnerie-glucoseerie exploitée par la société Chamtor et d'un pôle d'innovation, à travers le lancement d'un centre de recherche mutualisé entre betteraviers et céréaliers, Agro-industrie Recherches et Développement (ARD). Cet essor est fortement lié aux investissements énormes consentis par deux coopératives, Vivescia et Cristal Union, ainsi qu'au soutien à l'innovation des collectivités locales et territoriales ⁽⁶⁾.

En 2005, la Picardie et la Champagne-Ardenne unissent leurs forces pour créer « Industries et agro-ressources » (IAR), un pôle de compétitivité à vocation mondiale.

Le complexe intégré de la bioraffinerie symbolise alors la nouvelle politique nationale, qui incite à la coopération entre les acteurs publics et privés pour réindustrialiser le pays (VECTEN et al., 2012). Par la suite, une nouvelle réglementation en faveur des biocarburants encourage la construction sur le site, en 2007, d'une usine d'éthanol mixte (betteraves et céréales), puis, en 2011, celle d'un pilote de bioéthanol de deuxième génération.

En 2012, les acteurs locaux décident de développer *in situ* des activités de recherche fondamentales pour assurer l'avenir des activités. À cette fin, ils créent le Centre européen de biotechnologie et de bioéconomie (CEBB). En 2013, les deux coopératives Vivescia et Cristal Union créent la Fondation Jacques de Bohan pour promouvoir le concept de bioraffinerie comme outil intégré destiné à maximiser la valorisation des productions agricoles. C'est la preuve d'un intérêt territorial fort, alliant acteurs publics et acteurs privés pour le développement et la promotion de la bioéconomie.

(4) Le premier président de La Providence agricole, celui-ci était très attaché à l'application des valeurs du catholicisme social dans l'organisation économique.

(5) Cette sucrerie, créée en 1953, appartient aujourd'hui au groupe coopératif Cristal Union.

(6) Le département de la Marne, la région Champagne-Ardenne et Reims Métropole.

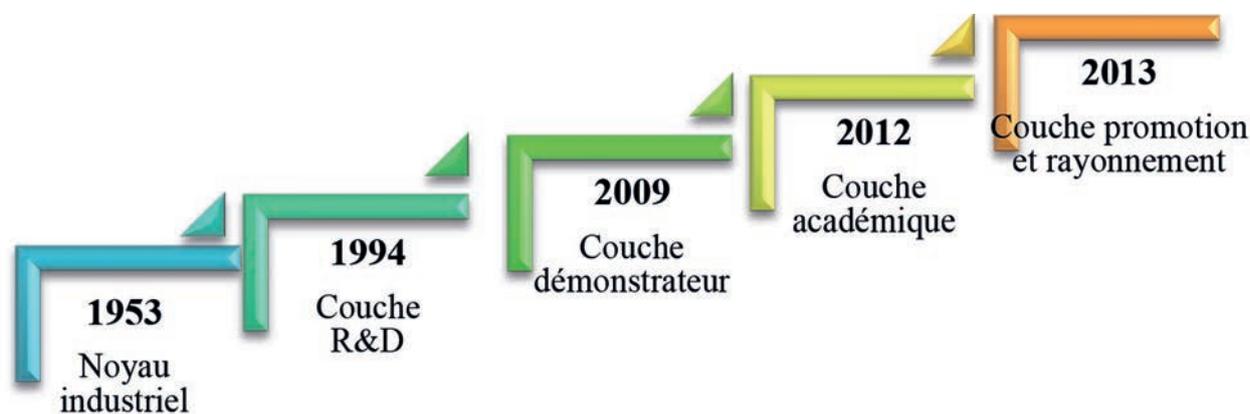


Figure 1 : Phases de développement de la bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle de 1953 à 2013.
Source : SCHIEB (P. A.) et al. (2014).

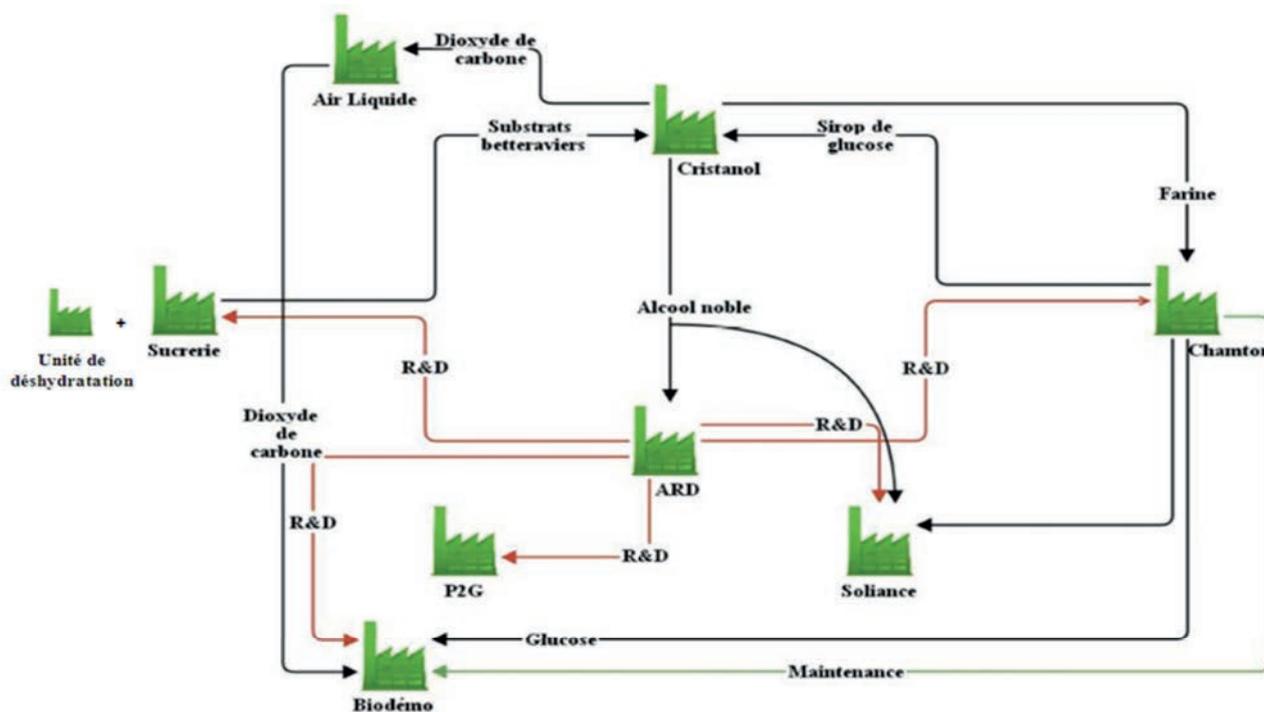


Figure 2 : Flux de produits, coproduits et services entre les entreprises de la bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle.
Source : SCHIEB et al. (2014).

Succinctement, ce passage d'un simple complexe agroindustriel à une bioraffinerie intégrée peut être présenté comme l'extension d'un noyau initial au travers de cinq couches périphériques successives (voir la Figure 1 de la page précédente). Il en ressort que les entreprises présentes sur le site sont la résultante non pas d'une simple juxtaposition, mais bien d'une stratégie recherchant une complémentarité au service des valorisations alimentaire et non alimentaire des agro-ressources territoriales. Cette croissance ordonnée est un véritable vecteur de force de la bioraffinerie.

La bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle est aujourd'hui un écosystème multi-entreprises doté d'une plateforme d'innovation qui s'étend sur 160 hectares et génère 1 000 emplois directs et 600 emplois indirects. Elle transforme 3 millions de tonnes de biomasse diversifiée en produits divers destinés aux industries alimentaires, chimique, cosmétique et des biocarburants. Cette configuration quasi unique en Europe fait de ce site une bioraffinerie intégrée, dont la pertinence se vérifie à la fois dans la diversité de ses *outputs*, dans l'optimisation de la valorisation de ses *inputs* et dans son écologie industrielle.

Un archétype de bioraffinerie intégrée

Mais l'originalité du site de Bazancourt-Pomacle réside dans le fait qu'il constitue un « écosystème » au sein duquel se développent des « symbioses », c'est-à-dire des échanges et des interactions qui visent à optimiser son efficacité économique et son impact environnemental. À ce jour, le site a atteint une taille critique permettant d'optimiser les synergies de base entre les acteurs (eau, vapeur,

énergie, effluents, etc.) et de développer des synergies de produits (flux de matières entre les entités) et des synergies opérationnelles (R&D, recherche académique, etc.).

Un métabolisme industriel moteur de la compétitivité

Dès 1990, cette symbiose devient un élément clé du développement du site. Ses acteurs multiplient alors entre eux des échanges de jus vert, sirop de sucre, glucose, alcool, CO₂ au travers de flux multidirectionnels (voir la Figure 2 ci-dessus). Puis la symbiose s'intensifie, avec une mutualisation de l'eau, de l'énergie (sous forme de vapeur) et une gestion commune des effluents et de leur épandage dans les champs des agriculteurs.

Cette dynamique des flux au sein de la bioraffinerie s'est intensifiée avec l'arrivée au fil du temps de nouvelles entreprises et la recherche continue de synergies liées à l'optimisation constante des procédés et des ressources. On peut à cet égard citer Soliance (pour les molécules à visée cosmétique), Cristanol (pour le bioéthanol), Air Liquide (pour la collecte de CO₂), Wheatoléo (pour les détergents), ainsi que Biodémo et Futurol (qui accueillent les outils pilotes). S'y ajoute la volonté de traiter la plante entière, de minimiser l'empreinte environnementale et de rendre aux agriculteurs les déchets organiques dont ils ont besoin.

La recherche au cœur du dispositif

La recherche appliquée et la recherche fondamentale visant à permettre la valorisation de la plante dans son intégralité s'effectuent sur le site au travers de deux structures : Agro-industrie Recherches et Développement (ARD) et Bioraffinerie Recherches et Innovations (BRI).

ARD est un centre de recherche appliquée sur les débouchés industriels des agro-ressources et sur la valorisation de la plante entière. Il est mondialement connu et ses recherches ont généré des produits performants dans l'industrie de la cosmétique (Soliance), de la détergence (Wheatoléo) et des acides succiniques (BioAmber). Ses actionnaires majeurs sont les deux principaux acteurs industriels coopératifs du site (Vivescia et Cristal Union).

BRI est une plateforme d'innovation partenariale présente tant sur l'amont *via* la recherche académique que sur l'aval *via* des industriels « utilisateurs ». Elle est spécialisée dans le fractionnement du végétal, les biotechnologies, la chimie du végétal et la fermentation. Son unité de démonstration (BioDémon), dont la création s'est appuyée sur les savoir-faire d'ARD, est un démonstrateur industriel qui teste, à partir de résultats obtenus en laboratoire, la viabilité d'un projet de production industrielle.

De plus, la recherche fondamentale est désormais présente sur le site, avec le CEBB que nous avons évoqué précédemment. Il regroupe quatre chaires de recherche ⁽⁷⁾ œuvrant toutes dans des domaines complémentaires liés aux biotechnologies et à leurs débouchés économiques, tout en se voulant au plus près des problématiques industrielles. Centrale Supélec, AgroParisTech et l'Université de Reims Champagne-Ardenne (URCA) ont en commun d'avoir développé des compétences reconnues internationalement en génie des procédés. Ce champ de recherche couvre la mise en œuvre des techniques les plus modernes, ainsi que leur extrapolation industrielle, en passant par la modélisation multi-échelle. Leur proximité avec les milieux industriels leur permet de comprendre les problèmes posés et d'en extraire les sujets qui vont nourrir leurs activités de recherche et les formations qu'ils proposent à leurs étudiants.

Les travaux de la chaire de « Bioéconomie industrielle » de NEOMA Business School proposent aux autres chaires et à ses partenaires des pistes de marchés prometteurs et des modèles économiques favorables. Ils permettent aussi d'identifier et de lever des obstacles qui rendraient l'innovation impossible.

Ils s'intéressent aussi aux grands enjeux de la bioéconomie industrielle. C'est ainsi que ses chercheurs se sont attachés à l'étude des effets des prix des énergies fossiles (pétrole et gaz naturel) sur la compétitivité des produits biosourcés (issus de la biomasse agricole et forestière) aux horizons 2030 et 2050. Cette recherche devait anticiper les perspectives de développement de certains produits biosourcés en Europe, notamment celui des biocarburants de différentes générations en fonction des prix des énergies fossiles. Cette étude a utilisé un modèle d'évaluation intégrée nommé *Global Change Assessment Model* (GCAM). Trois scénarios énergétiques ont ainsi été modélisés et simulés, qui ont permis d'aboutir à deux résultats majeurs. Le premier, c'est que le développement des nouvelles technologies de valorisation de la biomasse est fortement sensible au prix du pétrole. Le deuxième, c'est que, dans un contexte de mondialisation, les perspectives de développement de ces technologies sont

les plus propices exclusivement dans les zones géographiques où le coût de production est le plus compétitif.

En combinant recherche approfondie et recherche appliquée, l'ensemble des travaux de recherche menés au sein de la plateforme de Bazancourt-Pomacle permettent de couvrir l'ensemble des niveaux de TRL ⁽⁸⁾.

Un projet collectif territorial en amont et en aval de la bioraffinerie

Économiquement, Reims et sa région possèdent deux atouts considérables, qui sont la présence sur leur territoire d'une biomasse importante et de qualité et celle d'une bioraffinerie intégrée en avance au niveau européen. Forts de ce constat, les principaux acteurs régionaux (agriculteurs, industriels, chercheurs et politiques) souhaitent faire de Reims la capitale européenne de la bioéconomie. Ce projet collectif territorial permettrait de fédérer les projets du territoire pour les articuler en amont ou en aval de la bioraffinerie et d'envisager un fort développement de l'attractivité locale, mais également de celle de la région Grand-Est.

Deux grands projets (en cours de réalisation) viennent compléter en amont et en aval le dispositif existant de la bioraffinerie. En amont, une ferme expérimentale a été créée sur des terrains libérés par la fermeture de l'ancienne base aérienne 112 (près de Reims). Cette plateforme de recherche hautement performante doit préparer l'agriculture de demain, améliorer la compétitivité, réduire l'empreinte environnementale, alimenter les filières locales et préserver les emplois dans les territoires. Elle doit permettre à la bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle d'assurer son accès à une biomasse diversifiée et durable. En aval, un nouveau parc d'activité de 190 hectares, le Bioeconomy Park ⁽⁹⁾, sis à proximité de la bioraffinerie, a été installé récemment. Il devrait permettre de rapprocher la bioraffinerie des secteurs de l'aval impliqués dans les chaînes de valeur en facilitant l'implantation d'industriels créateurs de nouvelles activités complémentaires et intégrées.

Conclusion

Parti d'une sucrerie, le site industriel originel devenu l'Institut européen de la bioraffinerie accueille, soixante ans après, des chercheurs académiques de haut niveau : que de chemin parcouru !

Cette réussite est la preuve que la bioéconomie fondée sur les bioraffineries n'est pas qu'un simple concept théorique. Cependant, on ne peut nier le rôle des spécificités territoriales dans le développement de cet écosystème, notamment la détermination des agriculteurs locaux à maîtriser le futur de leur secteur en investissant sur le long

(7) Ces chaires sont administrées respectivement par Centrale Supélec, AgroParisTech, l'Université de Reims Champagne-Ardenne (URCA) et NEOMA Business School.

(8) Technology Readiness Level.

(9) Dit « Parc des Sochettes/Val des Bois ».

terme au travers d'un système coopératif stable. La symbiose et les synergies instaurées entre les entreprises du site, ainsi que la présence de centres de recherche *in situ*, symbolisent la persistance de cet esprit d'anticipation des acteurs locaux pour s'adapter aux changements de leur environnement. Le dernier grand projet collectif territorial en date, « Reims capitale de la bioéconomie », va également dans ce sens.

Bibliographie

ALLAIS (F.), CHAUVET (J. M.), LE HÉNAFF (Y.), SCHIEB (P. A.) & THÉOLEYRE (M. A.), « La Bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle », *L'Actualité chimique*, juin-juillet-août, n°375-376, 2013.

CURUTCHET (M.-P.), « La Dimension socioculturelle des stratégies conjointes : l'exemple des agro-industries champardennaises », thèse de doctorat en sciences de gestion, URCA, 1999.

GARNOTEL (J.), *L'Ascension d'une grande agriculture – Champagne pouilleuse-Champagne crayeuse*, Éditions Economica, 1985, p. 264.

MANGEART (R.), *Un siècle de progrès agricole*, préface d'Alain Decaux, de l'Académie française, ouvrage publié à compte d'auteur, Imprimerie des Eaux Claires, 1999.

SCHIEB (P. A.), KATIR (H.), THÉNOT (M.) & CLÉMENT-LAROSIÈRE (B.), *Bioraffinerie 2030, une question d'avenir*, Paris, Éditions L'Harmattan, 2014.

THÉNOT (M.), « Spécificité coopérative et groupes coopératifs agricoles – Le cas Champagne Céréales », thèse de doctorat, sous la direction du Professeur Ababacar MBENGUE, URCA, 2011.

VECTEN (A.), LAPIE (G.), YVERNEAU (J.) & MANGEART (G.), *En Champagne-Ardenne, une agriculture forte de ses hommes et de ses innovations*, Éditions Farman, 2012.

Maturité des innovations et propriété intellectuelle en biologie industrielle

Par Nathalie MANTRAND-FOUSSADIER

Consultante senior en chimie, chimie verte et biotechnologie blanche, Questel Consulting

La biologie de synthèse, qui s'est fortement développée ces dix dernières années, a vu émerger de nouvelles technologies et de nouveaux acteurs. L'étude des brevets déposés dans ce domaine permet de décrypter ses axes de développement et les positionnements de ses différents acteurs. Nous présentons ici un aperçu des évolutions de la biologie de synthèse, notamment en ce qui concerne ses applications dans les domaines de la chimie et de l'énergie.

La biologie de synthèse est un sujet pluridisciplinaire dont la frontière avec l'ingénierie métabolique reste encore difficile à établir. L'identification des brevets relevant de ce domaine constitue donc un véritable défi. En effet, l'expression « biologie de synthèse », même si elle est très utilisée dans le domaine académique notamment, n'est pas une expression que l'on retrouve fréquemment dans les brevets. Avec la difficulté de sa définition et de la détermination de ce qui peut ou non en relever, l'analyse des brevets du domaine peut donc être sujette à débat.

La biologie de synthèse présente un potentiel important dans différents domaines, notamment en santé et en chimie (chimie des matériaux, chimie de spécialités), ainsi qu'en matière d'énergie.

Le nombre de dépôts de brevets dans le domaine de la biologie industrielle est en constante croissance depuis la fin des années 1990. En excluant les dépôts chinois (qui ne sont pas étendus hors de leur territoire), la croissance des dépôts dans ce domaine, qui est de 4 % par an au titre des 5 dernières années, correspond à la croissance moyenne mondiale en matière de dépôts de brevets.

Les données de l'année 2014 ⁽¹⁾ laissent entrevoir une certaine stabilisation du nombre des dépôts de brevets dans le domaine qui nous intéresse. Cette stabilisation est considérée comme le signal d'une transition technologique marquant le passage d'une biologie de synthèse utilisant les technologies de l'ADN recombinant à une biologie de synthèse utilisant les technologies de manipulation et d'édition du génome. Preuve en est l'utilisation toujours plus marquée de l'expression « biologie de synthèse » dans les brevets et l'augmentation constante des technologies de *design*, d'édition et d'assemblage de gènes.

Au niveau géographique, l'Europe et les États-Unis tiennent une place prépondérante dans les développements réalisés en biologie de synthèse. Mais la croissance

européenne dans le domaine reste très faible comparée à celle des États-Unis. Les nouveaux pays émergents ainsi que les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) affichent, quant à eux, une croissance très importante (à deux chiffres !) depuis 2007. Le Japon est le seul pays pour lequel nous observons une régression de l'activité inventive.

S'agissant des acteurs, il est à noter que les cinq premiers industriels détiennent près d'un quart des brevets du domaine, ils sont donc omniprésents : on retrouve Ajinomoto, BASF, Dupont, DSM et Evonik. Mais, au-delà de ces grands groupes, les acteurs identifiés restent des spécialistes. En effet, le domaine est encore très académique, avec plus de 30 % du total des dépôts sur les vingt dernières années, et une plus forte augmentation des dépôts de la recherche académique que des dépôts industriels est constatée depuis 2004. Cette forte proportion de recherche académique cache des disparités selon les domaines technologiques (dans l'assemblage de gènes, on est ainsi à plus de 40 % des dépôts). Cela montre bien que nous sommes dans un domaine encore peu mature d'un point de vue industriel. Du côté académique, la Corée et les États-Unis sont les pays qui comptent le plus de centres de recherche actifs en termes de nombre de dépôts de brevets.

Au niveau des technologies, ce sont les organismes recombinants qui font le plus souvent l'objet d'une protection : ils représentent environ les trois quarts des brevets. Mais c'est l'assemblage de gènes qui connaît la plus forte croissance : ce sont près de la moitié des chercheurs académiques, majoritairement américains, qui sont présents sur ce domaine.

(1) Le délai entre le dépôt d'un brevet et la publication d'une demande de brevet est de 18 mois : de ce fait, nous n'avons pu avoir accès qu'aux brevets déposés il y a plus de 18 mois.

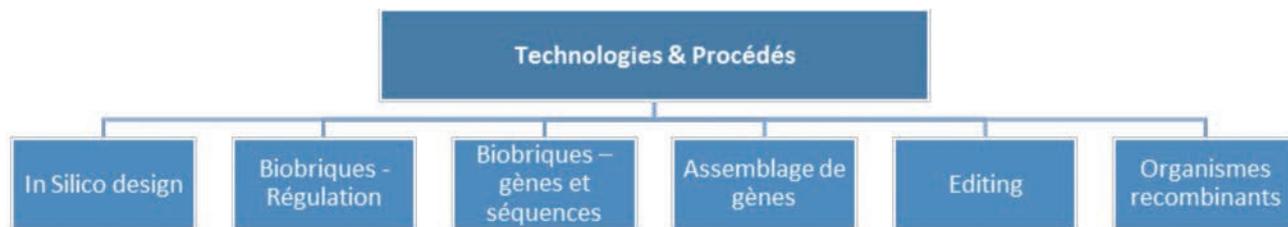


Figure 1 : Les technologies et les procédés de la biologie de synthèse.

Trois **segments technologiques** clés requièrent des compétences spécifiques, à savoir : a) le *design in silico*, b) l'assemblage de gènes et, enfin, c) l'édition de génomes (*editing*). On observe d'ailleurs le positionnement d'acteurs très spécialisés comme DNA 2.0 (États-Unis) dans le *design*, Codon Devices Inc. (États-Unis) ou BGI Shenzhen (Chine) dans l'assemblage et Precision BioSciences ou Sangamo BioSciences dans l'*editing*. **En France, seul Collectis occupe une position dominante** à la fois européenne et mondiale sur l'une de ces briques, celle de l'*editing*.

Du côté « **châssis biologiques** », les bactéries et les levures sont les deux microorganismes à être le plus couramment utilisés (avec une intensification du nombre des dépôts concernant les secondes). On observe aussi que les acteurs du domaine ont tendance à vouloir protéger

plus largement leurs découvertes, et donc à revendiquer la création de plusieurs microorganismes. Les acteurs français sont présents sur les principaux châssis développés, notamment l'entreprise Lesaffre, qui est spécialisée dans les levures et a fait l'acquisition de la *start-up* allemande Butalco, en 2014.

Les acquisitions observées dans le domaine, ces dernières années, montrent bien l'intérêt des gros industriels (en l'occurrence ceux de la chimie) pour la biologie de synthèse. À titre d'exemples, on peut citer le rachat de Verenium et de Cognis par BASF ou celui de Martek, d'Ocean Nutrition Canada et de C5 Yeast Company par DSM.

Par le jeu de ces acquisitions, les industriels cherchent à obtenir non seulement de nouvelles technologies, mais aussi le savoir-faire associé qu'ils ne possèdent pas forcément.

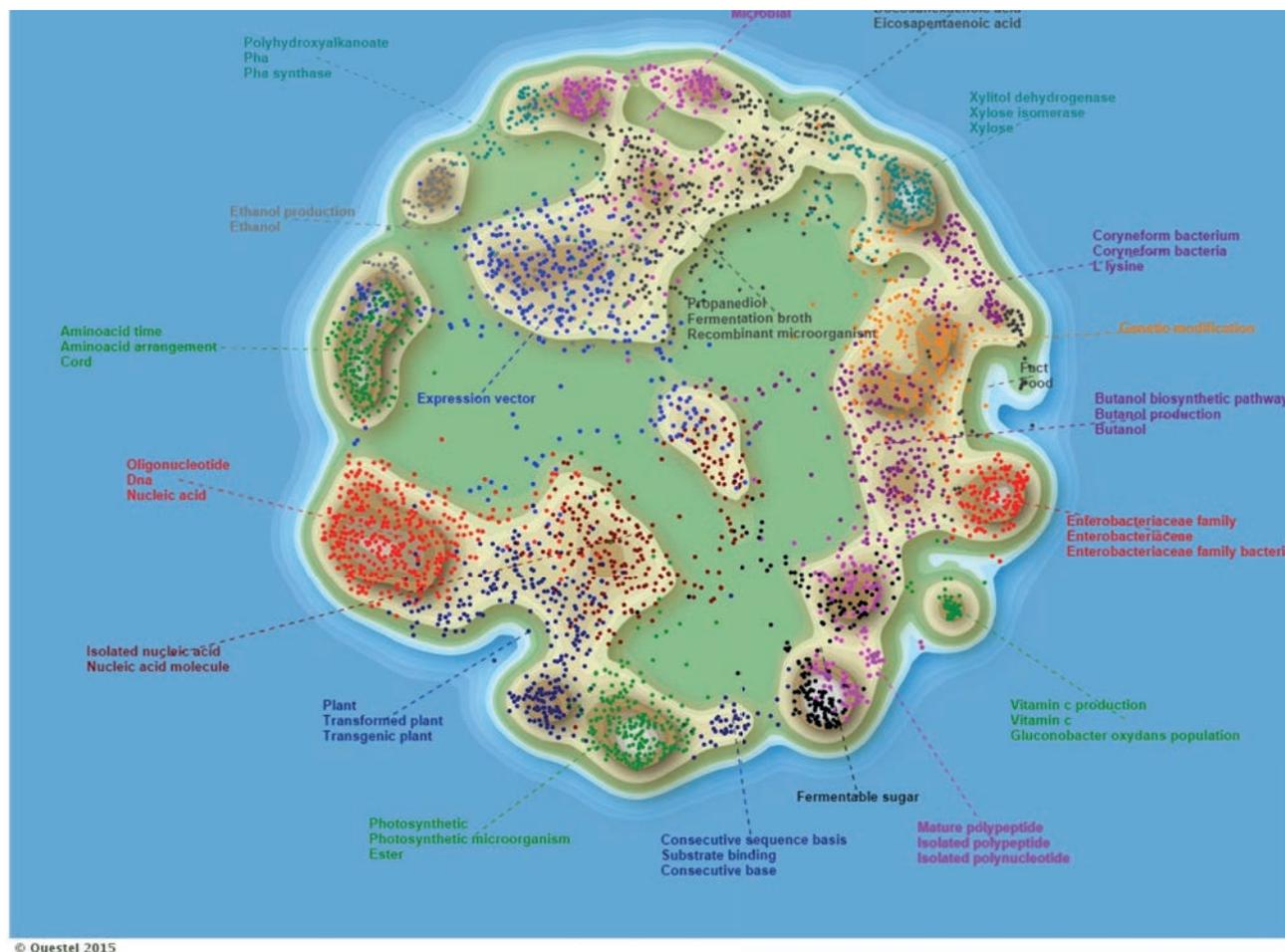


Figure 2 : Cartographie des principaux concepts extraits des brevets déposés dans le domaine de la biologie de synthèse.

Cartographie de la biologie industrielle en France : l'exemple des biotechnologies médicales

Par Gaëtan PONCELIN DE RAUCOURT

Ingénieur en chef des mines, chef du bureau des Industries de santé à la direction générale des Entreprises – ministère de l'Économie et des Finances

Présente parmi les pionniers de la biologie industrielle à travers les travaux de Louis Pasteur, au XIX^e siècle, la France des biotechnologies médicales présente aujourd'hui un visage contrasté. Aux côtés de quelques grands leaders internationaux (tels que Sanofi, Sanofi-Pasteur ou encore bioMérieux) présents sur certains segments et d'instituts de recherche publics à la pointe de la compétition internationale (CEA, CNRS, INSERM, notamment), se développe un vaste écosystème d'entreprises de plus petite taille et souvent ultraspécialisées soutenues par les dispositifs publics et privés de création et d'amorçage, mais peinant, pour une grande majorité d'entre elles, à transformer une recherche de très haut niveau en une réussite économique. L'arrivée des médicaments biosimilaires et les promesses des thérapies cellulaires et géniques ouvrent toutefois le champ des possibles pour les acteurs français et laissent espérer un renforcement des positions françaises dans la compétition mondiale.

Si les biotechnologies médicales ont connu au cours de la dernière décennie une médiatisation croissante et un engouement persistant de la part tant des bourses mondiales que des principaux fonds de soutien, il convient de rappeler que la recherche, le développement et la production dans ce secteur remontent beaucoup plus loin dans le temps.

Sans nécessairement remonter aux premiers travaux empiriques ayant conduit à l'utilisation de technologies et de produits issus du vivant (la fermentation notamment, permettant la fabrication du pain, d'alcools ou encore de fromages), une première période intermédiaire s'ouvre dans la seconde moitié du XIX^e siècle, en particulier à travers les travaux de Louis Pasteur (ses premiers travaux sur le vaccin antirabique et la création de l'Institut Pasteur reconnu d'utilité publique par décret du 4 juin 1887) et de Robert Koch (notamment sur *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose, et sur *Vibria cholerae*, l'agent du choléra, à partir des travaux de Pacini), conduisant notamment à l'utilisation du vivant, de dérivés du vivant ou de virus dans un but médical.

Les multiples applications possibles du vivant ont ainsi débouché sur la création, en 1919, par Károly Ereky, dans son ouvrage *Biotechnologie der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Grossbetriebe*, du terme « biotechnologie », celle-ci y étant définie comme

« l'utilisation de méthodes, ressources [et] processus biologiques à des fins industrielles, techniques ou de recherche ».

C'est toutefois après la Seconde guerre mondiale, à travers le développement des connaissances scientifiques et techniques, que s'ouvre progressivement l'ère des biotechnologies médicales modernes. Les vaccins mis à part, le premier produit de santé issu de la recherche en biotechnologie couramment mis en avant est l'insuline humaine, synthétisée en 1978 par l'équipe d'Ernst Boyer et mise sur le marché en 1982. Ont suivi depuis cette époque de très nombreuses découvertes qui ont ouvert la voie aux protéines recombinantes, aux anticorps monoclonaux ou encore aux travaux relatifs aux thérapies géniques et cellulaires.

Si la France a su participer à la naissance de la biologie industrielle appliquée aux problématiques de santé, elle présente aujourd'hui un visage relativement contrasté.

Sanofi (en particulier à travers l'insuline), Sanofi-Pasteur (lointain héritier des travaux du XIX^e siècle et leader mondial de la production vaccinale) ou encore bioMérieux (avec certains produits utilisés dans le diagnostic *in vitro*) font aujourd'hui figure de champions internationaux. De nombreux travaux relatifs à la thérapie cellulaire et à la thérapie génique sont actuellement menés en France, permettant d'imaginer la prise de positions, à l'avenir,

par certains acteurs français (tels que le LFB, ex-Laboratoire français de biofractionnement, notamment à travers sa filiale CELLforCURE) dans ce secteur. Parallèlement, le champ des anticorps monoclonaux, ouvert depuis les années 1970 mais rendu applicable à l'humain *via* les procédés d'humanisation seulement depuis la fin des années 1980, reste aujourd'hui fortement animé par de grands groupes internationaux pour les produits actuellement sur le marché.

Ce constat se matérialise ainsi par une faible production en France de nouveaux produits. Même si ces chiffres ne recouvrent pas exclusivement les produits issus de biotechnologies, il convient de rappeler que sur 130 nouvelles molécules autorisées par l'Agence européenne du médicament (EMA) entre 2012 et juin 2014, seules 8 sont produites sur le territoire national (contre 32 en Allemagne, 28 au Royaume-Uni, 13 en Italie et 13 en Irlande) et qu'à l'inverse, la France a perdu sa première place de producteur européen qu'elle avait occupée jusqu'au début des années 2000, pour se situer aujourd'hui au 4^{ème} rang, dépassée par la Suisse, l'Allemagne et l'Italie, et talonnée par l'Irlande et le Royaume-Uni.

Les facteurs explicatifs susceptibles d'être mis en avant sont nombreux : réglementations plus lourdes, délais d'accès au marché plus longs, niveaux d'imposition et de taxation élevés. Parallèlement, un premier virage n'a (selon certains experts) pas été pris à la fin des années 1990, ce qui explique la relative faiblesse actuelle des acteurs français dans les segments évoqués précédemment.

Dès lors, quel avenir peut-on imaginer pour la production de produits de santé issus des biotechnologies en France, alors que la production est encore fortement centrée (à plus de 80 %) sur les médicaments chimiques ?

Pour répondre à cette question, il convient d'analyser plus précisément le paysage des acteurs français, notamment les entreprises de création récente ou encore en phase de croissance. En effet, l'écosystème français est fréquemment considéré comme étant particulièrement fertile pour la création d'entreprises, notamment dans le secteur de la santé. Cette particularité française peut en effet s'appuyer sur un soutien fort tant des acteurs publics que des acteurs privés à l'innovation et à la création d'entreprises. Ainsi, dans son étude portant sur les 25 institutions publiques qui contribuent le plus à faire progresser la science et la technologie dans le monde, qu'il a publiée le 8 mars 2016, Thomson-Reuters place trois structures françaises dans le Top 10 mondial : le CEA est en tête du classement, le CNRS occupe la 6^{ème} place, et l'INSERM la 10^{ème}. Selon l'Office européen des brevets, l'INSERM a par ailleurs été le 1^{er} déposant européen pour la recherche biomédicale en 2014, et le 4^{ème} pour les biotechnologies, devant des entreprises telles que Novartis ou Novo Nordisk, Sanofi étant 10^{ème} sur ce segment.

Parallèlement, de nombreux outils existent pour soutenir la création et l'amorçage d'entreprises du secteur. Les structures de transfert – telles que les sociétés d'accélération du transfert des technologies (SATT) ou celles du CEA, du CNRS et de l'INSERM, notamment – cohabitent

avec des dispositifs fiscaux, tels que les Jeunes entreprises innovantes (JEI) ou le crédit d'impôt recherche, dont près de 10 % (soit environ 600 millions d'euros) bénéficient chaque année aux entreprises de santé.

Aux côtés des grands fonds d'investissement privés, des dispositifs de soutien (en fonds propres, en subventions ou en avances remboursables) appuient ces entreprises. Selon les chiffres clés de Bpifrance pour la santé, ce sont ainsi 98 millions d'euros de soutien à l'innovation et 26 millions d'euros d'investissements en fonds propres qui ont été octroyés en 2014 au secteur des biotechnologies médicales et de la pharmacie, permettant notamment de soutenir 55 projets de « développement et thérapeutique » relatifs au biomédicament et aux thérapies génique et cellulaire. Depuis 2012, plusieurs projets majeurs ayant vocation à structurer la filière française et à favoriser la production de produits issus de biotechnologies ont par ailleurs fait l'objet d'un accompagnement particulier. Peuvent ainsi être cités : en 2012, le projet C4C, porté par CELLforCURE (filiale du LFB), de création d'une usine de production de lots de médicaments de thérapie innovante ; la sélection en 2014 du projet MabDesign visant à structurer la filière nationale de l'anticorps monoclonal, ou encore l'investissement, en 2015, de 84 millions d'euros à travers le fonds SPI (dans le cadre du Programme des investissements d'avenir) dans le projet de l'AFM-Téléthon qui s'est traduit par la création de la plateforme industrielle YposKesi de thérapies génique et cellulaire.

L'ensemble de ces dispositifs concourt au positionnement de la France parmi les leaders mondiaux en nombre d'entreprises de biotechnologies. Selon l'étude « *The healthcare biotechnology industry in France* » réalisée en 2014 pour le Comité biotechnologies du LEEM, avec 457 entreprises (hors grands groupes) en 2013 (soit une croissance de 18 % depuis 2010), la France se situe ainsi à la troisième place mondiale de par le nombre de ses entreprises de biotechnologies, derrière les États-Unis (2 175) et le Royaume-Uni (1 073), mais devant l'Allemagne (385) et loin devant certains États couramment mis en avant, comme la Suisse (146). Cette même étude met également l'accent sur une particularité des entreprises françaises du secteur : celles-ci ont ainsi généré, au titre de cette même année, un chiffre d'affaires de 2,8 milliards d'euros, soit significativement moins que les pays évoqués précédemment (46,2 milliards d'euros pour les États-Unis, 7 milliards d'euros pour l'Allemagne, 5,1 milliards d'euros pour le Royaume-Uni ou encore 4,1 milliards d'euros pour la Suisse).

Il s'agit ici d'une particularité manifeste des entreprises françaises. Très fréquemment de petite taille (55 % de micro-entreprises, employant moins de 10 salariés), elles peinent, pour un grand nombre d'entre elles, à transformer une recherche de qualité en réussite économique. Ainsi, en 2013, elles ont réalisé un chiffre d'affaires moyen de 6,1 millions d'euros, se positionnant au septième rang du panel considéré dans l'étude du LEEM, derrière le Danemark (45,3 millions d'euros), la Suisse (28,1 millions d'euros), les États-Unis (21,2 millions d'euros), l'Allemagne (18,2 millions d'euros), la Belgique (17,1 millions d'euros),

la Suède (10,8 millions d'euros) ou encore l'Italie (6,3 millions d'euros).

Cette particularité se retrouve également dans le nombre des produits développés. Selon l'étude « *Beyond Borders, Biotechnology industry report 2013* » d'Ernst & Young, la France se situe, avec 282 produits développés, au quatrième rang européen (derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Suisse), ce résultat se traduisant par un nombre de produits par entreprise très faible (0,61) témoignant de la petite taille, mais aussi, et surtout, de la très grande fragmentation de l'écosystème français.

Face à un tel constat, il convient de s'interroger sur la capacité des entreprises à croître ou à s'unir dans ce secteur extrêmement atomisé, tant au niveau français qu'à l'international. Comme indiqué plus haut, de nombreux dispositifs soutiennent l'émergence de nouvelles entreprises. Toutefois, celles-ci sont rapidement confrontées à des difficultés croissantes au cours de leur développement.

Ces difficultés sont de plusieurs ordres. Elles peuvent notamment se traduire par des levées de fonds de plus en plus difficiles à concrétiser à chaque tour de financement, difficulté accrue par les forts besoins en capitaux, notamment à partir des phases d'essais cliniques sur l'homme (et plus particulièrement à partir des phases II).

Afin de répondre à ce défi, deux pistes principales sont régulièrement mises en avant. La première concerne l'accès aux capitaux, qu'il s'agisse de fonds d'investissements ou d'entrées en bourse. Une réflexion particulière est ainsi menée par les pouvoirs publics et les acteurs de la filière afin de renforcer les fonds existants ou d'inciter, à terme, à flécher certains dispositifs existants vers les entreprises les plus innovantes. Parallèlement, le partage d'expériences entre des entreprises fraîchement créées et des acteurs plus avancés dans leur développement, à l'exemple notamment d'acteurs cotés en bourse, tels que DBV Technologies (valorisé aux alentours de 1,5 milliard d'euros) ou des quinze autres entreprises de biotechnologies médicales dont la cotation dépasse les 100 millions d'euros recensées par France Biotech en septembre 2016, pourra permettre d'éviter certains écueils à l'avenir, en particulier une baisse tendancielle des indices liés aux biotechnologies depuis la mi-2015. La seconde piste concerne la mutualisation partielle ou totale des moyens de production, l'investissement dans ces derniers n'étant généralement pas rentabilisable pour les entreprises les plus petites du secteur, en raison de leurs besoins limités en *slots*. Cette proposition a ainsi conduit à l'installation de nombreuses offres de services provenant soit d'entreprises spécialisées dans la production de lots cliniques ou de lots de production, soit d'entreprises offrant une part de leur propre capacité de production à d'éventuels clients. Cette dernière évolution touche aujourd'hui de très nombreux acteurs, y compris parmi les entreprises historiques du secteur de la santé présentes en France.

Au-delà des outils de production se pose, par ailleurs, la question des compétences nécessaires, tant pour la pro-

duction que pour les fonctions support, en raison des particularités de ce secteur liées aussi bien à la qualité qu'au *design* des usines ou encore à la réglementation.

Des travaux réalisés récemment par Mabdesign et par le LEEM dans le cadre des réflexions menées par le Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé montrent la richesse des formations tant initiales que continues liées à ce secteur. Cette diversité peut toutefois poser la question de sa visibilité et de sa compréhension pour des acteurs de petite taille. Parallèlement, certaines structures font aujourd'hui porter leur réflexion sur la possibilité de mutualiser certaines compétences transverses, notamment dans le cas des microentreprises. Un travail d'accompagnement particulier de ces acteurs est donc nécessaire, *a fortiori* dans un secteur où la réglementation encadre strictement les différentes étapes de développement d'un nouveau produit, depuis les premiers lots jusqu'à la mise sur le marché, et où les attentes des comités en charge de l'évaluation et de la tarification en termes de données et d'analyses médico-économiques renforcent la nécessité d'une prise en compte de celles-ci le plus en amont possible, sous peine de devoir recommencer une partie des études afin de disposer des données nécessaires. Pour ce faire, les entreprises du secteur doivent pouvoir s'appuyer tout autant sur leurs fédérations que sur des structures plus spécialisées, telles que Mabdesign pour les anticorps monoclonaux, ou bien encore les pôles de compétitivité, recouvrant notamment les territoires où ces entreprises sont le plus présentes (l'Île-de-France, l'Auvergne-Rhône-Alpes, l'Occitanie, PACA et le Grand Est où se concentrent environ les trois quarts des effectifs français, selon une analyse de la direction générale des Entreprises). Cette évolution semble d'autant plus souhaitable qu'une réelle fenêtre d'opportunités s'ouvre pour les entreprises françaises à travers les futurs produits de thérapies génique et cellulaire, et l'arrivée des médicaments biosimilaires, avec la tombée de certains brevets dans le domaine public.

Figurant dès le XIX^e siècle (grâce à Louis Pasteur) parmi les pionniers de la biologie industrielle, la France des biotechnologies médicales présente aujourd'hui un visage contrasté. Aux côtés de quelques grands leaders internationaux présents sur certains segments et d'instituts de recherche publics à la pointe de la compétition internationale, de nombreuses entreprises de plus petite taille, souvent ultraspecialisées, qu'encouragent les dispositifs publics et privés de création et d'amorçage, cherchent à transformer une recherche de très haut niveau en une réussite économique. Mais ce paysage extrêmement morcelé peine généralement à prendre place dans la compétition internationale. L'arrivée des médicaments biosimilaires et celle des futurs produits de thérapies génique et cellulaire représentent toutefois autant d'opportunités pour les acteurs français, laissant espérer un renforcement de leur position dans la compétition mondiale.

Valeur de la formation et formation aux valeurs éthiques dans le domaine des biotechnologies industrielles

Par Vanessa PROUX

École Sup'Biotech, directrice générale, Pôle de compétitivité Medicen Paris Région, présidente de la Commission Formation

et Fabien MILANOVIC

Docteur en sociologie de l'Université René Descartes et enseignant-chercheur à Sup'Biotech

Alors que l'espèce humaine connaît un accroissement sans précédent depuis son apparition (la population mondiale est ainsi passée de 1,66 milliard à 6 milliards d'habitants au cours du XX^e siècle), les enjeux économiques de la biologie industrielle n'ont jamais été aussi forts. Les domaines de la santé, de l'agro-alimentaire ou de l'environnement seront en effet les premiers impactés, et, plus encore qu'hier, ce secteur doit encourager la formation de ses futurs cadres, ceux qui devront accompagner le monde dans ces changements. À de solides acquis scientifiques et techniques devront également s'ajouter des capacités d'adaptation, avec une prise en compte de facteurs liés aux notions de développement durable et de transition écologique, car l'impact humain sur la planète n'aura jamais été aussi fort. Voilà pourquoi il est difficile de séparer la valeur de la formation que nous donnerons à nos futurs ingénieurs de la formation de valeurs, au sens éthique du terme.

Introduction

Les biotechnologies représentent aujourd'hui un marché prometteur en plein développement, même si elles cohabitent avec l'homme depuis des siècles. En effet, les Gaulois appréciaient particulièrement une boisson fermentée, la cervoise, élaborée à partir de levures. Nous pouvons aussi citer la découverte par Alexander Fleming, en 1928, de la pénicilline, une toxine synthétisée par des champignons, qui est inoffensive pour l'homme, mais mortelle pour certaines bactéries pathogènes. Elle est devenue le premier antibiotique identifié « offert » par le monde vivant à avoir fait le bonheur de l'industrie pharmaceutique. C'est pour ces raisons que nous pouvons définir les biotechnologies comme étant *la valorisation du vivant à des fins utiles pour l'homme après le passage par une phase d'industrialisation*.

Grâce à l'acquisition de connaissances de plus en plus fines sur le monde vivant, à un accès élargi à des technologies plus poussées, à la puissance de l'informatique et aux capacités croissantes de stockage et d'analyse de données, les biotechnologies sont sorties de l'ombre à la fin du XX^e siècle pour représenter la prochaine révolution industrielle et trouver une place à la hauteur de leur valeur et de leurs potentialités dans la société.

Sur le long terme, c'est une véritable bioéconomie qui est en train de se mettre en place à l'horizon 2030, suivant une étude détaillée de l'OCDE ⁽¹⁾ qui laisse apparaître que les biotechnologies contribueraient à hauteur de 2,7 % au PIB des pays membres de cette organisation, avec une part importante dans l'industrie et la production primaire, suivie des applications dans le domaine de la santé.

Le virage pris par les biotechnologies industrielles soulève de véritables enjeux en matière de ressources humaines requises, et plus particulièrement en ce qui concerne les profils de cadres scientifiques et d'ingénieurs qui devront être capables d'innover et de transformer les résultats des travaux de recherche menés dans le domaine des biotechnologies en produits, en biens, en procédés et en services répondant à des besoins de l'homme. Les établissements d'enseignement supérieur ayant pour objectif de former ce type de profil doivent prendre en compte la diversification des secteurs d'application des biotechnologies sur le plan de l'interdisciplinarité ainsi que leurs écarts de maturité, et ils doivent également intégrer les enjeux sociétaux qu'elles soulèvent : acceptation des in-

(1) The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda – ISBN 978-92-64-03853-0-OECD 2009.

novations liées au vivant, changements dans la perception du monde vivant, peurs et dérives liées à la manipulation du vivant, forte dimension éthique des biotechnologies... Il en résulte la mise en place d'un portefeuille de compétences spécifiques à ce profil émergent d'ingénieur en biotechnologies.

La pluralité des enjeux de la biologie industrielle

Les biotechnologies contribuent à l'amélioration de notre qualité de vie dans la lutte contre certaines maladies non seulement en nous donnant accès à une alimentation variée et enrichie, en nous aidant à préserver notre environnement, mais aussi en nous procurant un bien-être accru grâce à des compléments alimentaires, à des cosmétiques naturels ou encore à des alicaments.

La bioéconomie et la bio-ingénierie sont également adossées au développement durable et à la transition écologique. En effet, la viabilité de nos sociétés et leur mode de développement sont aujourd'hui confrontés aux limites physiques et biologiques de notre planète. Les problématiques sont multiples et urgentes à résoudre : eau, énergie, maîtrise de la pollution, évolution du climat, équilibres nord-sud, maintien de la biodiversité, santé humaine, etc. Or, des réponses sont offertes par un ensemble de pratiques découlant des biotechnologies, qui permettent à celles-ci de se déployer, tout en soulevant une diversité d'enjeux pour :

- l'industrie pharmaceutique,
- la production de matériaux et d'énergie,
- la bio-remédiation,
- l'écoconception, l'économie circulaire (valorisation des déchets, baisse de l'impact carbone),
- la substitution de la chimie actuelle (reposant sur les ressources fossiles) par la chimie du végétal,
- enfin, les industries agroalimentaire et cosmétique.

À titre d'exemple, en France, les biotechnologies dites « rouges » sont associées à la mutation du secteur industriel de la santé ^(2, 3) :

- de 2005 à 2012, le nombre des entreprises de biotechnologie actives sur ce marché est passé de 400 à plus de 500, avec une croissance importante des effectifs dans les sociétés de plus de 250 personnes, lesquelles représentent 65 % des effectifs de la profession.

En 2014, les effectifs de la R&D et de la production en santé représentaient plus de 56 400 postes (dont 50 % du niveau cadre) et pour 15 % correspondaient à de nouveaux recrutements.

Dans l'industrie de la santé, le poids de la R&D est plus élevé que dans d'autres secteurs industriels et il est soutenu par des pôles de compétitivité, tels que Medicen Paris Région, qui fédère des projets collaboratifs de R&D entre les laboratoires de recherche publique et des entreprises de toutes tailles (depuis des *start-ups* jusqu'aux grands groupes, en passant par les PME) autour de domaines d'actions stratégiques : TIC & santé, biomatériaux & médecine régénératrice, diagnostic *in vitro*...

- en 2015, un nouveau médicament sur trois vient des biotechnologies (anticorps monoclonaux, protéines recombinantes...), nécessitant de ce fait un transfert technologique et industriel à l'intérieur même de l'industrie pharmaceutique et des métiers associés, ce qui accroît une demande déjà forte en cadres scientifiques et en ingénieurs.

Quant aux biotechnologies industrielles dites « blanches », elles reposent sur la chimie du végétal et sur l'exploitation industrielle de biomasses (amidon, sucre, huiles végétales, matières lignocellulosiques) à partir des procédés de biotechnologie qui fournissent des sources de bio-carbone à d'autres industries (matériaux, matières plastiques, carburants, alimentation, emballages...), dans une démarche de développement durable. Ainsi, la chimie du végétal couvre de nombreux secteurs, comme l'environnement, l'agroalimentaire ou les cosmétiques, mais aussi des spécialités liées à la chimie, comme la chimie des solvants ou encore celle des matériaux.

Ces biotechnologies « blanches », auxquelles est notamment associé le concept de bioraffinerie ^(4, 5), connaissent un développement rapide grâce aux outils de la bio-informatique et du tri à haut débit. Elles sont d'ailleurs soutenues par le pôle Industries agro-ressources (IAR) dans le cadre de projets, tels qu'IMPROVE (pour la valorisation des protéines végétales) et FUTUROL (pour la production de bioéthanol).

Quelles formations ? Et quelles compétences sont en jeu ?

Les organismes vivants peuvent être assimilés à des systèmes complexes constitués d'éléments unitaires eux-mêmes complexes : il s'agit de cellules qui interagissent entre elles *via* des réseaux de réactions chimiques obéissant à certaines lois de la physique. Les biotechnologies représentent la valorisation du monde vivant (et des molécules qui le composent) à des fins industrielles pour répondre à des besoins de l'homme.

Il est dès lors légitime de faire appel aux compétences de l'ingénieur pour contribuer au développement économique des biotechnologies. D'ailleurs, les compétences requises pour occuper un emploi dans les différentes branches professionnelles représentatives des biotechnologies font appel à des aptitudes scientifiques, technologiques et économiques se situant à la hauteur de celles acquises par un ingénieur. Elles couvrent principalement le champ de la transformation de la biomolécule en un

(2) Étude sur les besoins en compétences dans les biotechnologies santé à l'horizon 2015, *LEEM & AEC Partners, octobre 2011*.

(3) *Présentation du LEEM, Les Industries du médicament : des métiers d'avenir pour faire progresser la vie, DU GBM Université Paris 6, 25 mars 2016*.

(4) « *Panorama et potentiel de développement des bioraffineries* », étude réalisée pour le compte de l'Ademe par Hugues de Cherisey, octobre 2010.

(5) « *Chimie du végétal et biotechnologies industrielles : quels métiers stratégiques ?* », synthèse APEC n°2014-55.

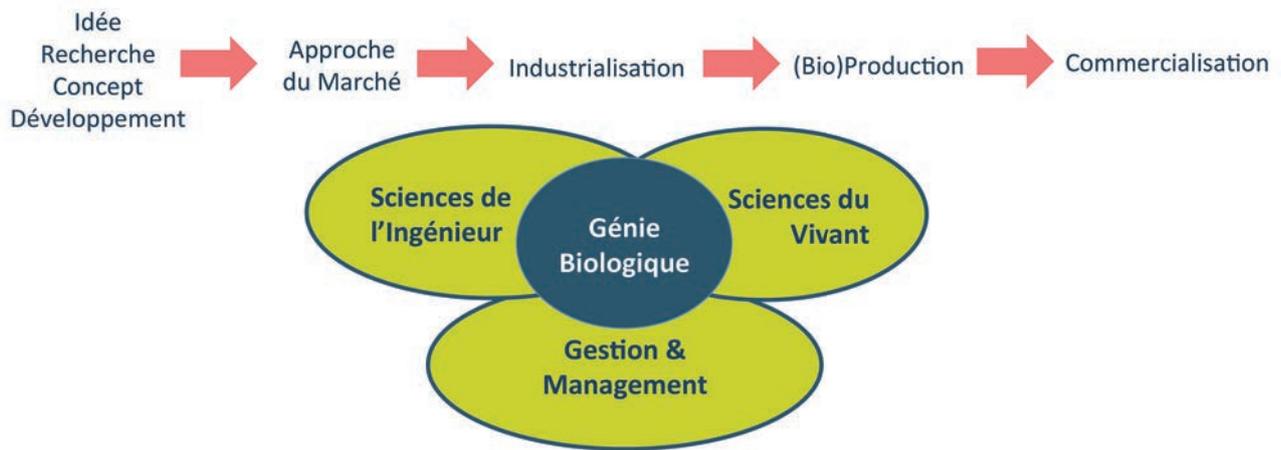


Figure 1 : Profil d'un ingénieur en biotechnologies et ses fonctions sur la chaîne de développement.

produit commercialisable et font appel à l'analyse de systèmes complexes, au diagnostic et au raisonnement à partir de simulations.

L'ingénieur(e) en biotechnologies doit maîtriser un ensemble de compétences se répartissant entre trois composantes imbriquées les unes dans les autres : sciences du vivant, sciences de l'ingénieur et gestion et management (voir la Figure 1 ci-dessus).

Il/elle peut occuper un poste sur la chaîne de développement d'un produit, d'un procédé ou d'un service issu des biotechnologies (voir la Figure 2 ci-dessous).

Au cours de sa carrière, il/elle pourra aussi évoluer en passant d'une étape à une autre sur cette chaîne si, durant sa formation, il/elle acquiert des compétences lui permettant de maintenir son niveau d'expertise et qu'il/elle continuera à se former tout au long de sa vie professionnelle.

Les entreprises du secteur des biotechnologies ont particulièrement besoin de faire appel à des profils polyvalents de par leurs enjeux, leur activité, leur taille (une majorité de PME), leur modèle économique, leur positionnement sur le marché et leur environnement concurrentiel.

Les formations doivent intégrer ces aspects dans leurs objectifs pédagogiques pour pouvoir répondre aux besoins des entreprises en leur apportant ces nouvelles compétences tout en donnant aux élèves une adaptabilité et une réactivité face à la diversité et à la complexité des missions qui leur seront proposées.

Six contraintes spécifiques aux biotechnologies doivent également être prises en considération dans le contenu pédagogique des programmes :

- a) la contrainte réglementaire : les enseignants et les élèves doivent être en permanence à l'écoute des pro-

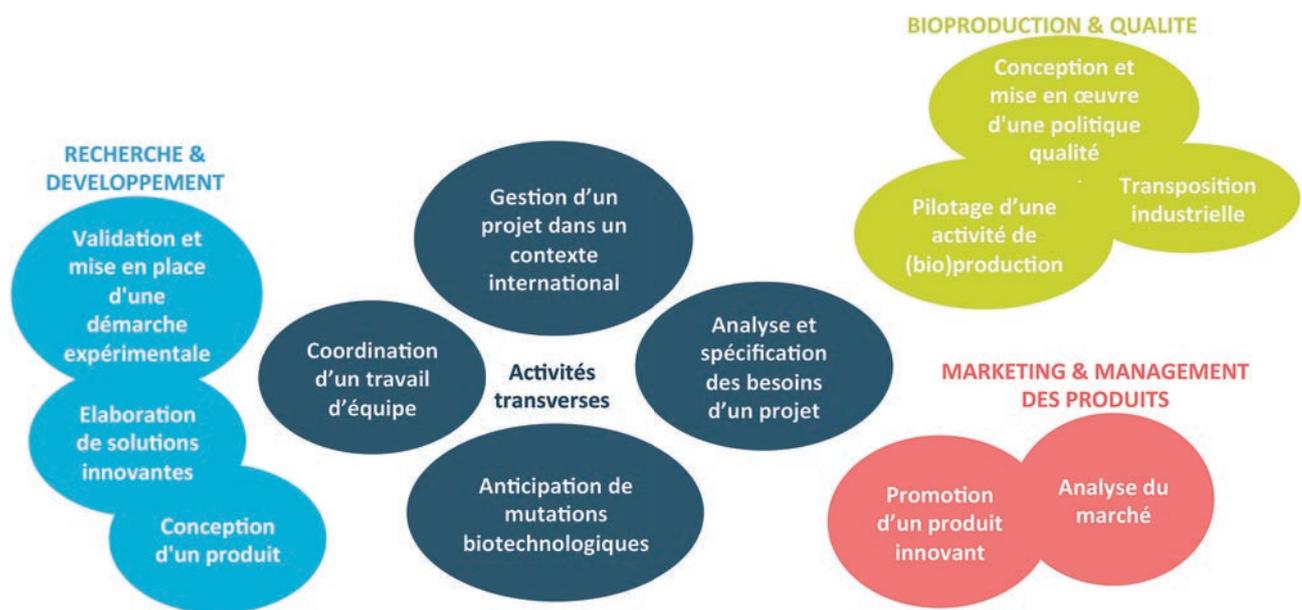


Figure 2 : Activités visées en biotechnologies.

grès de la recherche dans les biotechnologies et leurs nouvelles applications potentielles, de même qu'ils ne peuvent pas ignorer l'évolution des nouvelles bases réglementaires internationales ;

- b) la contrainte juridique : la protection des brevets et procédés impose d'avoir une bonne connaissance du cadre législatif de la protection intellectuelle et industrielle ;
- c) la contrainte technologique et économique « innovation, transformation et commercialisation » : les parcours de formation doivent permettre à l'élève d'aborder des projets axés sur des technologies innovantes allant de la transformation de travaux de recherche en procédés de développement et/ou en produits viables jusqu'à leur mise sur le marché de façon compétitive (gestion financière) ;
- d) la contrainte internationale et la problématique du financement : la problématique majeure des entreprises en biotechnologies est d'assurer le financement de leurs travaux de recherche et de leur développement international. Cela exige des capitaux importants, souvent liés à une introduction en Bourse, ce qui oblige à avoir une vision économique beaucoup plus large et une maîtrise parfaite des technologies de l'information spécialisée. La parfaite maîtrise de l'anglais est, dans ce contexte, une nécessité ;
- e) la contrainte sociétale : la formation se doit d'intégrer une dimension citoyenne et ses acteurs doivent participer activement au bon fonctionnement de l'« ascenseur social ».
- f) la contrainte inhérente à la recherche et à l'accès rapide aux connaissances dans le domaine des biotechnologies : la recherche, le développement et l'application des travaux en biotechnologie engendrent un besoin exponentiel en quantité, qualité et rapidité de traitement des informations et de simulation des expérimentations. Cela exige une parfaite maîtrise de l'information spécialisée.

À ces enjeux de formation sont associées des méthodes pédagogiques innovantes :

- qui devront permettre à l'élève d'avoir une approche intégrative de sa formation en décloisonnant les enseignements qu'il reçoit ;
- qui permettent aussi à l'élève d'évaluer très rapidement la faisabilité d'un projet en faisant appel à sa créativité constructive, qui va de l'idée jusqu'à sa réalisation, en franchissant, par l'analyse des systèmes, le raisonnement et la simulation, tous les obstacles à la mise du produit sur le marché,
- qui sensibilisent l'élève au « *Learning by doing* » dans l'approche de nouvelles biotechnologies qui vont « naître tout au long de sa vie » et qui maîtrisent les systèmes complexes de l'information internationale spécialisée,
- qui positionnent le futur cadre devant sa responsabilisation polyvalente et entrepreneuriale dans la conduite d'un projet ou de plusieurs projets innovants.

Les futurs ingénieurs en biotechnologies apporteront ainsi l'innovation technologique de demain, vecteur incontournable de progrès et de solutions novatrices, tout en intégrant et en maîtrisant les multiples autres facettes des problèmes de plus en plus complexes du développement durable. Il s'agit finalement de concevoir une formation permettant aux futurs ingénieurs d'intégrer dans le traite-

ment des problématiques de terrain, auxquelles ils seront confrontés, les conséquences économiques, sociales et environnementales des choix qui seront opérés.

Conclusion

Le virage industriel pris par les biotechnologies doit être concilié avec des réalités économiques qui ont des tenants écologiques et éthiques (notamment en raison des liens entre ce qui est faisable et ce qui est souhaitable), technologiques et politiques : équité et accessibilité à ces biotechnologies (la question de l'instauration d'une médecine à plusieurs vitesses, celles soulevées par l'humain augmenté...).

Les réalités industrielles des biotechnologies pointent finalement des enjeux de formation pour de nouveaux profils d'ingénieur ayant un positionnement original par rapport aux ingénieurs généralistes.

Afin de proposer aux employeurs des profils d'ingénieurs suffisamment spécialisés technologiquement et scientifiquement, tout en étant ouverts et adaptables à la multiplicité des technologies de la bioéconomie, des méthodes pédagogiques innovantes doivent être progressivement introduites. Celles-ci doivent concilier la forme d'esprit des nouvelles générations avec les exigences et les compétences cognitives et instrumentales demandées par le marché (démarche inductive, travaux collaboratifs, projets...) et placer le développement de l'initiative personnelle au cœur d'une démarche « apprendre à apprendre », et ce tout au long de la vie professionnelle. Les compétences génériques et spécifiques acquises par l'élève sortant de formation doivent lui permettre d'aborder aisément les contraintes évoquées précédemment. Pour ce faire, les formations doivent pouvoir s'appuyer sur un ensemble d'initiatives de nature à donner à leurs élèves cette dimension personnelle et les diverses compétences devant leur permettre d'affronter des fonctions d'ingénieur, voire d'entrepreneur, intervenant dans le domaine sensible des biotechnologies ;

- en diffusant des valeurs humaines et citoyennes dans le programme de formation,
- en construisant des projets qui se rapprochent le plus possible de la vie en entreprise,
- en permettant aux élèves de se préparer à la bioproduction grâce à l'utilisation d'un équipement pré-industriel,
- en développant des méthodes pédagogiques dans lesquelles l'élève peut s'exprimer et s'engager en réalisant ses propres projets, mais aussi confronter, dans un cadre « collaboratif », ses idées à celles des autres,
- en fournissant les outils et les pratiques permettant de confronter en permanence la réalisation à l'état de l'art.

Lorsqu'il « faisait » l'éducation de Gargantua, Rabelais affirmait que la pratique de la science sans un supplément de conscience menait inévitablement à la ruine de l'âme. En sortant du contexte théologique dans lequel il se plaçait à l'époque, l'écrivain touchait déjà du doigt l'un des principes fondamentaux de la formation de l'ingénieur scientifique moderne : interfacer résultats de la recherche et valorisation industrielle de celle-ci, tout en préservant l'intégrité de l'espèce humaine.

Role of Nutritional Therapy in Healthcare Innovation: The Need for Reshaping Regulatory Paradigms

By Manfred RUTHSATZ, PhD

Nestlé Health Science, Global Head of Regulatory Advocacy

Over the next decades, the world will undergo profound changes, with its population approaching ten billion, senior citizens making up one out of five, non-communicable diseases (NCDs) increasingly outnumbering infectious diseases [1], and healthcare costs threatening to reach an ever higher percentage of countries' GDPs. As daunting as these figures might appear, new scientific insights and technological opportunities coming at an unprecedented pace promise new perspectives and potential solutions to currently unmet needs. 'Omics' diagnostics will revolutionize the way we approach prevention, personalize nutrition in healthcare, and how a patient is to be defined. Novel nutrition therapeutic findings will transform disease management, and the microbiome will become a new force in targeting holistic healthcare solutions.

This article presents pertinent focus areas to encourage dialogue with regulators, policy makers, healthcare professionals and other stakeholders to revisit current regulatory and policy frameworks at the food-medicine continuum and their respective interpretation, with regards to healthcare.

Three Focus Areas of Disruptive Healthcare Innovations – Opportunities & Regulatory Challenges

Emerging developments in science and technologies will affect the practice of modern disease management and the nature of patient care at a faster pace than ever seen before [2]. Disruptive discoveries in diagnostics and the human gut microbiome will bring a better understanding of the complex interplay of nutrition, health and disease and have the potential to create an innovative, affordable, cost-effective and sustainable healthcare environment [3]. Regulatory frameworks established over time will have to accommodate these new developments and adapt faster than ever to serve the needs of patients and society (Table 1) [4] [5].

1) Firstly, disruptive advances in diagnostics (incl. "omics" biomarkers, IT/Big Data) will change the way we are going to undertake disease prevention, in particular developing a differentiated, targeted way to address the non-communicable, mostly chronic, disease (NCD) pandemics. The goal is to improve health and prevent, delay or reduce severity of diseases. "Omics" technologies such as genomics, epigenomics, proteomics, metabolomics can be

used to more completely characterize physiological states and to show how nutrition alters the balance between health and disease [6]. The definition of what constitutes a "patient" is a pivotal element in determining the regulatory classification within product development. Advances in diagnostics such as 'omics' will imply new mechanisms to better define the "future" patient, i.e. where health ends ("homeostasis") and disease starts (for example, whether persons diagnosed with a genetic pre-disposition to a disease are considered (potential) patients). Regulations need to adapt to make this clearer. 'Omics' diagnostics will also have direct implications to foster the move towards targeted ('personalized') nutrition for specific patient groups [6].

2) Secondly, a more holistic approach to disease management is needed, fully including nutritional therapy, such as medical foods, providing patient benefits as demonstrated in Crohn's disease [7] [8], inborn errors of metabolism [9], intractable epilepsy [10] [11] [12], severe cow's milk allergy [13], disease related malnutrition in the elderly patient [14]. Furthermore, nutritional therapy holds promise, in addition to medical care and life-style changes, to get patients healthier quicker, out of the hospital earlier, back to a productive, social life, at reduced costs to our healthcare systems [14] [15] [16] [17] [18]. Despite evidence of

benefits, medical foods are significantly underutilized, a dilemma which is aggravated by regional differences in regulatory frameworks. For instance, a deliberately narrow interpretation by regulators and payers to limit usage and reimbursement largely to enteral tube feeds and IEMs (e.g. US), or a continued prevalence of parenteral nutrition usage over enteral nutrition due to lack of regulation, awareness, and/or reimbursement (e.g. Asia) [4].

3) Thirdly, the new frontier 'human gut microbiome' has the potential to synergize dietary disease prevention as well as dietary disease management approaches. Nutrition therapies can influence the microbiome and target specific patients with certain chronic conditions, but will require a regulatory environment that is fit for purpose, flexible to translate science rapidly into applications. Science is working towards a better understanding of the complex interplay of nutrition, host factors, and the gut microbial composition. The effects measured are dependent on many different factors and it still remains largely unclear what determines the permanent changes in the gut microbiota, and how certain nutritional interventions can make such changes and induce a long term health effect [19] [20] [21].

Achieving innovative, cost-effective and sustainable healthcare systems to address the demographic challenges that await us requires accelerated policy making to foster incentives and investments for developing novel science-based healthcare solutions. This includes striving for global convergence of regulations as well as more flexibility in their interpretation, making changes such as:

- Accepting relevant nutritional parameters as endpoints of clinical studies in disease prevention and therapy, and
- Permitting disease prevention and treatment as indications for product categories other than medicines (e.g., for Food for Special Medical Purposes (FSMPs)).

These changes will give nutrition therapy its rightful place in a holistic approach to disease management, enhance co-operations between academia and industry, and provide a huge incentive for both public and private investments in novel nutrition therapy research.

The Way Forward – A Conclusion

Our regulatory frameworks have historically aimed for and demonstrated consumer and patient protection. Even so, disruptive findings in diagnostics and innovative nutritional approaches make the once separate silos of food (health) and drug (disease) systems move closer together, and hence require an evolving and forward looking policy, revisiting the historic pharmaceutical and nutrition "models".

The opportunity for **multi-stakeholder, public-private partnership** engagement to address divergent expertise, interests, with improved quality of healthcare and patient-centered outcomes is growing, and is required given the magnitude and complexity of issues (outlined in Table 1). Current comprehensive efforts across boundaries largely focus on technology and medicine, including the Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR)

[22] [23] or the US Congress' "21st Century Cures" targeting cancer and orphan disease treatments [2]. There is great merit in researching solutions that embrace nutrition [24], as well as fully implementing existing evidence such as the ENHA's Optimal Nutrition Care for All (ONCA) initiative [25], which addresses the negative impact of disease related malnutrition. Key to the ONCA campaign's progress, also embedded into EU Commission strategies [26], is aligning diverse stakeholders across multiple member states to form national alliances. The goal is to develop a nutritional care plan to facilitate greater malnutrition screening and nutritional care implementation, which include FSMPs, and actively promote public awareness, appropriate reimbursement policies and medical education [25].

The recent Mérieux Foundation and OECD Microbiome, Diet and Health Initiatives [20] [21] provide a promising way for an open dialogue to promote a science and technology based, yet flexible, regulatory and policy guidance framework in the food-medicine continuum, that includes nutrition therapy, as well as addresses incentives for investment, including intellectual property protection.

By sharing the voice of regulators, policymakers, payers, R&D, developers, medical associations, healthcare professionals (HCPs), as well as patients [5] multi-stakeholder platforms have the great potential to align on big objectives triggered by major scientific findings to better serve the needs of society. The regulatory as well as payers' framework need to adapt rapidly, in particular addressing current legal limitations on the use of disease prevention claims for nutrition and dietary disease management, as well as to create favorable development conditions for the human microbiome to provide innovative solutions in healthcare.

Glossary

CMA (Cow's Milk Allergy), CMC (Chemistry Manufacturing and Controls), ENHA (European Nutrition for Health Alliance), FSMP (Food for Special Medical Purposes), HCP (Health Care Professional), ICH (International Council for Harmonization), IEM (inborn error of metabolism), IMDRF (International Medical Device Regulators Forum), MNI (Medical Nutrition International Industry), MODA (Modification of Diet Alone), MSUD (Maple Syrup Urine Disease), NCD (Non-communicable Disease), ONCA (Optimal Nutrition Care for All), ONS (Oral Nutritional Supplements), PKU (Phenylketonuria), RAPS (Regulatory Affairs Professionals Society).

Disclaimer

This article does not, by any means, represent an official opinion of any organization the author is affiliated with, yet it underlines the importance to expeditiously work on and create an environment to engage with all vested parties to help investing into sustainable solutions in healthcare, including nutrition, considering the pace demographics and diversity based needs in our environments are shifting.

Selected Issues*	Potential Development Hurdles	Proposed Action	References
Framework Innovation & Implementation	<ul style="list-style-type: none"> - Precautionary principle costs time for patient therapy - Non-harmonized or non-existing global frameworks (e.g. for medical food/FSMP) - To avoid technical barriers, a decision 'Food or Drug' must be taken early in development - No change of category possible midstream w/o starting development quasi from scratch (e.g. nutrient 'cocktails' to fulfill drug CMC requirements) - Nutrient is considered a 'drug' once a clinical disease endpoint is investigated (US) 	<ul style="list-style-type: none"> - Balance risk & speed to market: leverage Post-Marketing Surveillance (Phase IV) not to miss opportunities to get promising solutions to market; manage data quantity & uncertainty ('Big Data') - Convergence of regulations, guidelines e.g. by Codex Alimentarius (i.e. ICH and IMDRF/GHTF analog for drugs and medical devices, respectively) - Compliance criteria with focus on patient & society benefit: define safety & quality based technical testing criteria, rather than food-drug category, mode of action or efficacy based (e.g. analytics/CMC, purity criteria, monographs) 	<ul style="list-style-type: none"> Hall (editorial 2016) (3) RAPS (San José, 2016) (27) Ruthsatz and Morck (2016)(4) ECJ case law (2015) (cited in (28)) FDA IND Guidance (2013, 2015) (29) Codex Alimentarius (30) ICH (31) IMDRF (32)
Nutrition & Prevention of Disease	<ul style="list-style-type: none"> - Products for disease prevention fall under the drug definition - Current development focus & incentives (in particular reimbursement) privilege therapy over prevention - Difficult to reimburse Disease Prevention - Diagnostics – 'omics' biomarkers: complex validation (authority approval times may exceed drug approval times) 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevate the role of nutrition and include prevention to tackle disease before it happens - Early Diagnostics: define where health ends ("homeostasis") and disease starts (Patient or Consumer) - Investigate impact on regulations to accelerate product development 	<ul style="list-style-type: none"> EU Chronic Disease Summit (2014) (33) EFSA Opinion – EU FSG 609/2013 (Art.3) (2015) (34) Kaput et al. (2016) (6) Feinberg (2013) (35)
Nutrition in Disease Therapy	<ul style="list-style-type: none"> - Products for disease treatment fall under the drug definition - Medical Food/Nutrition can in fact be <i>the</i> therapeutic solution of choice – but can't be legally stated - Lack of disease specific medical guidelines that incorporate evidence for nutritional intervention 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevate the role of nutrition in a holistic disease management approach to tackle NCDs, e.g. Crohn's, inborn errors of metabolism (IEM) (e.g. PKU, MSUD), intractable epilepsy, severe cow's milk allergy (CMA) - Establish & implement more disease specific medical guidelines where evidence for benefit of nutritional intervention exists. 	<ul style="list-style-type: none"> ESPEN Guidelines & LLL Courses (36) Crohn's: ECCO/ESPGHAN (2014) (7), NASPGHAN (2012) (8), IEM (9), Intractable Epilepsy (10) (11) (12), CMA (13)
	<ul style="list-style-type: none"> - Meeting Medical Food Legal Requirements: - distinctive nutritional requirement: defining how altered nutrient levels negatively affect a known metabolic process or organ physiology thereby contributing to the disease (= a hurdle for medical food, not drugs) - 'Modification of Diet Alone' (MODA): consensus needed on what dietary modification constitutes an unrealistic burden on the patient (i.e. not 'Convenience Food') 	<ul style="list-style-type: none"> - Better balance 'that' a product/nutrient works and is safe for its intended use, than 'how' it works - Elevate HCP's role to decide on safety and best usage for his patient: 'in case dietary change is impossible, unrealistic or very difficult' ("medical supervision"), e.g. dysphagia, intractable epilepsy, dementia 	<ul style="list-style-type: none"> CFR (37), FDA CFSAN (2013) (38) Codex (39) EU Regulation 128/2016, EFSA Opinion (2015) (40) (34) Giordano et al (2016) (41) RAPS (Boston, 2015) (42) Cochrane (2016) (10) NICE (2016) (11)
	<ul style="list-style-type: none"> - Developers' 'Dilemma' in relation to return of investment: - As foods are not pre-approved by authorities, their value proposition is difficult to sell to (private) payers, regulators. - Orphan drugs' dilemma for rare diseases: often overlooked by developers until development incentives were defined (e.g. marketing exclusivity, tax credits). 	<ul style="list-style-type: none"> - FSMP were demonstrated to be cost-effective: NICE identified nutrition as one of the most cost effective investments (saving >£28,000 per £100,000 invested) - Take learnings from Orphan Drugs' value propositions: progress toward treating many disease areas that were previously underserved. 	<ul style="list-style-type: none"> NICE Guidelines (43) (44), NAIT/ASPEN (2010) (15), Cangelosi (2011) (16), Elia et al. (2016, 2016) (17) (18), MNI (2014) (14) Orphan Drugs (45)
Human Gut Microbiome as Therapeutic Target	<ul style="list-style-type: none"> - Scientific-medical knowledge is emerging but still lacking - Defining a healthy microbiome (incl. validated biomarkers) - Host-microbiome interaction, cause & effect relationship - Integrating 'Big Data' into the evidence package - Communication & consumer acceptance, awareness 	<ul style="list-style-type: none"> - Accelerate validation of biomarkers (healthy & dysbiotic microbiomes) - Review regulatory & policy frameworks & make them fit for purpose, more flexible to translate science into nutrition therapy applications 	<ul style="list-style-type: none"> Nature (2015) (19) Mérieux Foundation (20) & OECD (21) Microbiome Initiatives (2016)

Table 1: Nutrition Therapy to Innovate Healthcare for the Benefit of Patients & Society: Reshaping the Regulatory Framework.

* The terms FSMP (e.g. EU) & medical food (US), as well as medicines & drugs, respectively, are used synonymously throughout this article.

References

- [1] World Health Statistics 2016: "Monitoring health for the SDGs" (Sustainable Development Goals) http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/
- [2] US Congress, The Energy and Commerce Committee, "21st Century Cures" <https://energycommerce.house.gov/cures>
- [3] HALL (G.) (2016) Editorial: "New Food Regulatory Paradigms: The Right Paths for Nutrition, Health and Disease Management", *Regulatory Focus*, August 2016. Regulatory Affairs Professionals Society http://www.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=25766&logging_out=true%20-%20sthash.PrwcMTIG.dpuf#sthash.XKmzrT4F.dpuf
- [4] RUTHSATZ (M.) & MORCK (T.), "Medical Food/Food for Special Medical Purposes: Global Regulatory Challenges and Opportunities", *Regulatory Focus*, August 2016, Regulatory Affairs Professionals Society <http://www.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=25763>
- [5] "Patient Perspectives on Nutrition", By EPF, EGAN and ENHA, May 2013 http://www.european-nutrition.org/images/uploads/pub-pdfs/Patient_perspectives_on_nutrition_.pdf
- [6] KAPUT (J.), DRAPER (C.), DESCOMBES (P.), REZZI (S.) & KUSSMANN (M.), "Targeted (Personalized) Nutrition", *Regulatory Focus*, August 2016, Regulatory Affairs Professionals Society <http://www.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=25724>.
- [7] RUEMMELE (F. M.), VERES (G.), KOLHO (K. L.), GRIFITHS (A.), LEVINE (A.), ESCHER (J. C.), AMIL DIAS (J.), BARABINO (A.), BRAEGGER (C. P.), BRONSKY (J.), BUDERUS (S.), MARTÍN-DE-CARPI (J.), DE RIDDER (L.), FAGERBERG (U. L.), HUGOT (J. P.), KIERKUS (J.), KOLACEK (S.), KOLETZKO (S.), LIONETTI (P.), MIELE (E.), NAVAS LÓPEZ (V. M.), PAERREGAARD (A.), RUSSELL (R. K), SERBAN (D. E), SHAOUL (R.), VAN RHEENEN (P), VEEREMAN (G.), WEISS (B.), WILSON (D.), DIGNASS (A.), ELIAKIM (A.), WINTER (H.) & TURNER (D.), European Crohn's and Colitis Organisation, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, "Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease", *Journal of Crohn's and Colitis* (2014) 8, pp. 1179-1207. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994614001482>
- [8] CRITCH (J.), DAY (A. S), OTLEY (A.), KING-MOORE (C.), TEITELBAUM (J. E.) & SHASHIDHAR (H.), on Behalf of the NASPGHAN IBD Committee (2012), "Use of Enteral Nutrition for the Control of Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease", *JPGN* 54: pp. 298-305 http://www.naspgghan.org/files/documents/pdfs/position-papers/Use_of_Enteral_Nutrition_for_the_Control_of.29%5B1%5D.pdf
- [9] GMDI (Genetic Metabolic Dietitians International) - MSUD guidelines portal <https://gmdi.org>
- [10] MARTIN (K.), JACKSON (C. F.), LEVY (R. G.) & COOPER (P. N), "Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. Publ. WILEY, 2016, www.cochranelibrary.com
- [11] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Epilepsies: diagnosis and management, Clinical guideline [CG137]" (updated 2016) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
- [12] KOSSOFF (E. H.), ZUPEC-KANIA (B. A.), AMARK (P. E.), BALLABAN-GIL (K. R.), BERGQVIST (A. G. C.), BLACKFORD (R.), JEFFREY (R.), BUCHHALTER (J.R.), CARABALLO (R. H.), HELEN CROSS (J. H.), DAHLIN (M. G.), DONNER (E. J.), KLEPPER (J.), JEHLE (R. S), KIM (H. D.), LIU (Y. M. C.), NATION (J.), NORDLI (D. R.), PFEIFER (H. H.), RHO (J. M.), STAFSTROM (C. E.), THIELE (E. A), TURNER (Z.), WIRRELL (E. C), WHELESS (J. W.), VEGGIOTTI (P.) & VINING (E. P. G.), The Charlie Foundation, and the Practice Committee of the Child Neurology Society (2009) "Special Report. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group", *Epilepsia*, 50(2): pp. 304-317. https://www.charlifoundation.org/images/documents/Published_Consensus_Statement_9-08.pdf
- [13] LIFSCHITZ (C.) & SZAJEWSKA (H.), "Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner", *Eur J Pediatr*, 174: pp. 141-150, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298661/>
- [14] Medical Nutrition International Industry (MNI) - "Oral Nutritional Supplements to Tackle Malnutrition, A Summary of the Evidence Base", 3rd version, 2012. <http://www.medicalnutritionindustry.com/>
- [15] National Alliance for Infusion Therapy and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Public Policy Committee and Board of Directors: "Advocacy and Public Policy Special Report: Disease-Related Malnutrition and Enteral Nutrition Therapy: A Significant Problem with a Cost-Effective Solution", *Nutr Clin Pract* <http://ncp.sagepub.com/content/25/5/548.full.pdf>
- [16] CANGELOSI (M. J.), AUERBACH (H. R.) & COHEN (J. T.) (2011) *Brief Review: a Clinical and Economical Evaluation of Enteral Nutrition, in Current Medical Research and Opinion*, Vol 27, 2, pp. 413-422, 2011.
- [17] ELIA (M.), NORMAND (C.), LAVIANO (A.) & NORMAN (K.), "A Systematic Review of the Cost and Cost Effectiveness of Using Standard Oral Nutritional Supplements in Community and Care Home Settings", *Clinical Nutrition*, 35, pp. 125-137, 2016.
- [18] ELIA (M.), NORMAND (C.), NORMAN (K.) & LAVIANO A, "A Systematic Review of the Cost and Cost Effectiveness of Using Standard Oral Nutritional Supplements in the Hospital Setting", *Clinical Nutrition*, 35, pp. 370-380, 2016.

- [19] "The Microbiome" (2015), Special Report Nature & Scientific American, S2 Nature, Vol. 518, 26 February.
- [20] Fondation Mérieux - White book (2016): "Microbiota & Health: The Challenges of a Promising Approach." Better Foods for Better Health 5th Annual Forum, April 6-8, Veyrier-du-Lac, France
<http://www.fondation-merieux.org/5th-better-foods-for-better-health-2016,4171>
<http://www.fondation-merieux.org/IMG/pdf/5th-better-foods-for-better-health-2016-white-book.pdf>
- [21] OECD Workshop - "Microbiome, Diet and Health: Assessing Gaps in Science and Innovation" (Brussels, May 30-31, 2016) <https://www.innovationpolicyplatform.org/project-better-food-better-health-oecd-bnct/workshop-microbiome-diet-and-health-assessing-gaps>
- [22] Global Summit on Regulatory Science (Bethesda, MD, September 7-9, 2016)
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OC/OfficeofScientificandMedicalPrograms/NCTR/WhatWeDo/ucm289679.htm>
- [23] SLIKKER (W.), MILLER (M. A.), VALDEZ (M. L.) & HAMBURG (M. A.), "Advancing global health through regulatory science research: Summary of the Global Summit on Regulatory Science Research and Innovation", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 62, 3, April 2012, pp. 471-473, 2012.
- [24] ALEXANDER (N.), ROWE (S.), BRACKETT (R. E.), BURTON-FREEMAN (B.), HENTGES (E. J.), KRETSEK (A.), KLURFELD (D. M.), MEYERS (L.D.), MUKHERJEA (R.) & OHLHORST (S.), "Achieving a transparent, actionable framework for public-private partnerships for food and nutrition research", *Am J Clin Nutr.* Jun;101(6): pp. 1359-63, 2015.
- [25] European Nutrition for Health Alliance (ENHA) – "The Optimal Nutritional Care for All (ONCA) Campaign." <http://www.european-nutrition.org/>
- [26] European Commission - European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing
http://ec.europa.eu/research/innovation-union/index_en.cfm?section=active-healthy-ageing
- [27] RAPS Regulatory Convergence (San José, September 2016) "The Future of Medical Food/FSMP in the Context of the Global HealthCare Setting" <http://www.slideshare.net/ManfredRuthsatz/2016-raps-convergence-ruthsatz-1609012-67601368>
- [28] RUTHSATZ (M.) & COPPENS (P.), "The Food-Drug Borderline: A Regulatory Perspective on Food Supplements and Food for Special Medical Purposes", *Fundamentals of EU Regulatory Affairs (Chapter 35)*, 7th ed., *Regulatory Affairs Professional Society (RAPS)*, US, pp. 389-399, 2015.
- [29] "Guidance for Clinical Investigators, Sponsors and IRBs, Investigational New Drug Applications (INDs) Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND", September 2013 (Notice of Stay, October 30, 2015). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM229175.pdf>
- [30] OCHIENG PERNET (A.), "International Food Regulatory Framework: the Codex Alimentarius Commission", *Regulatory Focus*, August 2016, *Regulatory Affairs Professionals Society*. <http://raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=25588>
- [31] International Council for Harmonisation (ICH) Guidance Documents <http://www.ich.org/home.html>
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm122049.htm>
- [32] International Medical Device Regulators Forum. <http://www.imdrf.org/>
- [33] European Commission, "EU Summit on Chronic Diseases" (2014) http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/ev_20140403_mi_en.pdf
- [34] "Scientific and Technical Guidance on Foods for Special Medical Purposes in the Context of Article 3 of Regulation (EU) No 609/2013", *EFSA Journal*, 2015; 13(11): 4300 [24 p.]. <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4300>
- [35] FINEBERG (H. V.)(2013), "The Paradox of Disease Prevention: Celebrated in Principle, Resisted in Practice" *JAMA*, Jul 3;310(1): pp. 85-90, in *Am J Clin Nutr*, 2015 Jun;101(6): pp. 1359-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821092>
- [36] The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Guidelines <http://www.espen.org/education/espen-guidelines>
- [37] 21 CFR 101.9(j)(8) Nutrition labeling of food – Medical Food definition.
- [38] "Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About Medical Foods", Second Ed., May 2016. <http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/ucm054048.htm>
- [39] CODEX STAN 180-1991 - Codex Standard for the Labelling of and Claims for Foods for Special Medical Purposes
http://www.fao.org/input/download/standards/294/CXS_180e.pdf
- [40] COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/128 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for food for special medical purposes
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0128&from=EN>
- [41] GIORDANO-SCHAEFER (J.), DURGA (J.), DE BRITO (F. H. X) & SCHNEIDER (H) "Medical Foods Intended to Meet Distinctive Nutrition Requirements: Scientific and Regulatory Perspective", *Regulatory Focus*, August 2016, *Regulatory Affairs Professionals Society*. <http://raps.org/Regulatory-Focus/Features/2016/08/10/25565/Medical-Foods-Intended-to-Meet-Distinctive-Nutritional-Requirements-Scientific-and-Regulatory-Perspective/>

[42] RAPS Regulatory Convergence (Boston, 2015), “Medically Determined Distinctive Nutrient Requirements for Medical Foods” session https://www.raps.org/uploadedFiles/Site_Setup/Education_and_Training/Conference/2015/Content/Attendee_Info_Content/2015RAPS_Convergence_Program.pdf

[43] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), “Clinical and Cost Effective Prescribing of Oral Nutritional Supplements for Adults in the Community” (2011) <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/clinical-and-cost-effective-prescribing-of-oral-nutritional-supplements-for-adults-in-the-community>

[44] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “Nutrition support in adults overview” (Updated 28 January 2016) <http://pathways.nice.org.uk/pathways/nutrition-support-in-adults>

[45] MEZHER (M.) “New FDA Guidance Addresses Common Issues in Orphan Drug Development”, Regulatory Focus, August 2015, Regulatory Affairs Professionals Society.

<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/08/17/23015/New-FDA-Guidance-Addresses-Common-Issues-in-Orphan-Drug-Development/>

La prise en compte du microbiote dans les stratégies de recherche-innovation des entreprises

Les enseignements tirés de l'expérience du démonstrateur préindustriel MetaGenoPolis (MGP)

Par Joël DORÉ

PhD, directeur de recherche INRA et directeur scientifique de MetaGenoPolis

et David PETITEAU

Responsable du développement de la recherche partenariale sur les projets Microbiome à l'INRA

Par-delà le buzz médiatique, les responsables innovation de nombre de secteurs ne peuvent plus ignorer le microbiote : industries agroalimentaires, acteurs de la nutrition-santé, groupes pharmaceutiques, producteurs et distributeurs de pro-/pré-/symbiotiques, acteurs du diagnostic, acteurs de la nutrition-santé animale. Pour chacun, que peut signifier cette affirmation : « Oui, patron, nous prenons en compte le microbiome dans notre stratégie de recherche-innovation ? » La réponse diffère selon le secteur, avec toutefois (nous le verrons) des problématiques communes. Sur cette thématique porteuse d'innovation, la France, avec l'INRA, et depuis 2012 avec le démonstrateur préindustriel MetaGenoPolis, a joué un rôle de leader. Aujourd'hui, les grandes questions sont en train de basculer du terrain de la science pure vers celui de la translation. Dressons donc un panorama de ce qui se dessine pour chacun des secteurs intéressés...

Depuis 2010, c'est à une véritable envolée des publications scientifiques sur le microbiote à laquelle on assiste : d'environ 1 000 publications annuelles en 2010, la base de publications PubMed en a référencé environ 5 500 au titre de l'année 2015. Le succès d'édition de l'Allemande Giulia Enders (*Le Charme discret de l'intestin*, qui, publié en avril 2015, s'est écoulé à près de un million d'exemplaires) a fait des émules chez nombre d'éditeurs.

Cette marée communicationnelle suscite deux types de réactions de la part des acteurs industriels s'intéressant aux applications de la science du microbiote (et, en particulier, chez les responsables innovation et les *chief scientific officers*) : d'une part, une incitation à se pencher de près sur la manière dont la prise en compte du microbiote peut permettre de développer de nouveaux produits innovants, ou comment il pourrait se révéler être un passage nécessaire – dans la perspective où le régulateur imposerait demain une telle prise en compte –, et, d'autre part, une forme de méfiance : où sont la comparabilité et la robustesse scientifique sur lesquelles s'appuyer, dans cette frénésie communicationnelle ?

Plusieurs études (quel que soit le facteur d'impact de la revue dans laquelle elles ont été publiées) posent en effet un certain nombre de questions : avec quelles « lunettes » le microbiote ou l'impact de tel ou tel produit sur celui-ci a-t-il été regardé ? Dans quelle mesure ces lunettes sont-elles considérées aujourd'hui comme « *standard practice* » par la communauté académique internationale ? Nous aurons l'occasion d'y revenir. Se pose également la question de ce qu'apporte la connaissance ou la prise en compte du microbiote par rapport à d'autres paramètres cliniques ou biologiques usuellement regardés, dans telle ou telle condition.

Quelles sont, aujourd'hui, les applications qui se dégagent des recherches menées ces dernières années sur le microbiote ?

Commençons par les applications chez l'homme et limitons-nous, à ce stade, au *microbiote intestinal*.

Tout d'abord, le microbiote est un outil de stratification qui peut permettre de distinguer, pour un traitement nutritionnel ou thérapeutique donné, les patients « répondeurs » des « non répondeurs » ou qui peut apporter une infor-

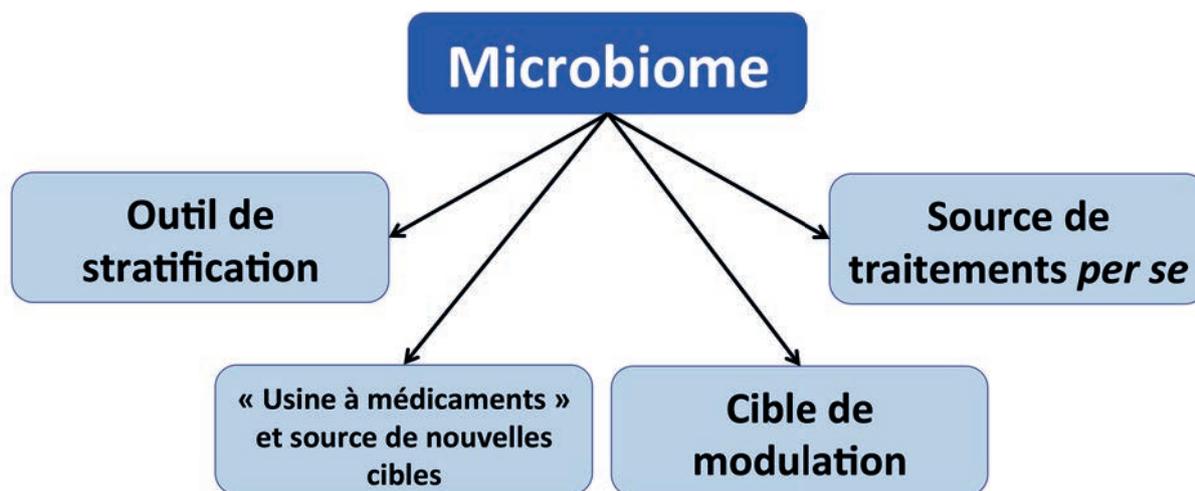


Figure 1 : Le microbiome comme source d'innovation et de prévention pour la santé.

mation clé quant à la perspective d'apparition de telle ou telle pathologie.

À titre d'illustration, une étude menée avec l'Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN) a permis de montrer que des individus obèses dits *Low Gene Count* (c'est-à-dire des patients dont le microbiote intestinal présente un faible niveau de diversité génomique) répondaient mal à un régime hypocalorique. Cette même étude a aussi pu montrer l'intérêt de stimuler la richesse dudit microbiote avant de leur faire suivre un tel régime.

Une autre étude menée par l'équipe de MetaGenoPolis a montré que les individus dont le microbiote intestinal présentait un faible niveau de diversité avaient des caractéristiques phénotypiques significativement altérées par rapport à celles des individus *High Gene Count*.

Ce premier volet « stratification » intéresse tout naturellement les acteurs du diagnostic, lesquels, pour parvenir à un biomarqueur validé, doivent néanmoins répondre à une double question : non seulement celle de la sensibilité/spécificité du test proposé, mais également celle de son utilité clinique. À titre d'exemple, sur la stéatohépatite métabolique NASH (*Non Alcoholic Steato Hepatitis*), les signatures microbiotiques mises en évidence par les techniques de métagénomique (sur lesquelles nous reviendrons) doivent justifier d'un plus par rapport à d'autres possibilités de diagnostic non invasif alternatives à la biopsie hépatique (imagerie, génétique, métabolomique). Sur la mise en évidence de signatures microbiotiques pertinentes en clinique, l'on sait l'importance de permettre au clinicien et au « microbioticien » de travailler main dans la main pour qu'ils puissent faire émerger une signature compétitive répondant au cahier des charges indiqué *supra*.

Toujours sur ce premier volet, les sociétés pharmaceutiques voient également une possible opportunité de mieux identifier les patients répondeurs et les patients non répondeurs grâce à la fenêtre microbiotique : cela s'applique en particulier aux thérapies coûteuses, telle l'immunothérapie du cancer.

On peut tout à fait concevoir, à l'horizon des 10 ans, que les autorités de santé demandent à ce que l'effet d'un candidat-médicament sur le microbiote ait été étudié pour conditionner la validation dudit médicament. Sera-ce nécessairement au détriment des « pharmas » ? Pas obligatoirement – un meilleur service médical rendu devrait permettre un prix supérieur ou un meilleur taux de remboursement de médicaments dont le développement aura intégré la prise en compte du microbiome des patients auxquels ils seront administrés.

Un second volet émerge : avec notamment les 100 000 milliards de bactéries qui le composent, le microbiote intestinal humain peut être considéré comme une « usine à médicaments » qui peut apporter de nouvelles pistes à l'industrie pharmaceutique. D'une part, parce que les métabolites identifiés comme étant « d'intérêt » issus du microbiote peuvent par eux-mêmes faire l'objet d'un développement en tant que candidats-médicaments et, d'autre part, parce que les techniques étudiant finement les interactions entre le microbiote et l'hôte (on pense à la métagénomique fonctionnelle) permettent d'identifier des cibles, du côté hôte, qui peuvent être « druggées » dans une approche pharmaceutique classique (par exemple, en faisant appel à des banques de molécules bioactives).

S'agissant du microbiome en tant que source d'innovations-santé, un troisième volet intéresse aujourd'hui les acteurs de la nutrition-santé : il s'agit de voir dans le microbiote une cible de modulations, afin d'induire des effets santé bénéfiques pour l'hôte.

Étant admis le paradigme de la richesse énoncé plus haut (un niveau de diversité élevé est corrélé à des paramètres métaboliques et phénotypiques associés à la bonne santé), l'on peut chercher, en tant qu'acteur de la nutrition-santé, à maintenir cette richesse voire à l'augmenter chez un individu donné. Un exemple de levier de modulation : l'usage des fibres alimentaires. Les études épidémiologiques montrent que, dans la plupart des pays occidentaux, les consommations journalières

de fibres se situent en deçà de 20 grammes, alors que l'OMS en recommande une consommation minimale de 25 à 30 grammes par jour. Au-delà de l'aspect quantitatif, toutes les fibres ne stimulant pas les mêmes « niches » bactériennes, l'on voit tout l'intérêt de développer, dans telle ou telle matrice alimentaire (ou en proxy, sous forme ADDFMS⁽¹⁾, pour des populations spécifiques), une diversité de fibres permettant de maintenir ou de stimuler la diversité génomique des microbiotes humains.

Un dernier volet, toujours en matière de santé humaine, est relatif au microbiome comme source de traitements *per se*. À l'opposé des probiotiques de première génération, qui, pour l'essentiel de ceux disponibles sur le marché, avaient fait l'objet d'études précliniques et cliniques documentant *a posteriori* des effets santé relativement modestes, des probiotiques de nouvelle génération aux mécanismes d'action documentés au préalable en pré-clinique sont actuellement en cours de développement à l'initiative d'un certain nombre de biotechs – les premiers essais cliniques chez l'homme sont attendus au cours des deux prochaines années.

Les bactéries faisant l'objet de ces développements (citons l'exemple de *Faecalibacterium prausnitzii* et celui d'*Akkermansia muciniphila*) sont des bactéries commensales, c'est-à-dire des bactéries que l'on trouve naturellement dans un tractus digestif en bonne santé.

Sous réserve de savoir les cultiver – il s'agit de bactéries extrêmement sensibles à l'oxygène, ce qui peut poser problème – et développer la galénique adéquate, c'est toute une réinvention du secteur des probiotiques qui s'ouvre à nous. Avec un défi : celui de la mise en relation entre les sociétés pharmaceutiques qui apportent leur expertise du circuit du développement du médicament et les fournisseurs de ces souches dont les modèles précliniques d'inflammation peuvent suggérer qu'elles ont des effets intéressants sur l'écosystème microbiotique intestinal.

Par rapport à l'apport de souches bactériennes conservées en cultures pures, la transplantation fécale apporte une solution de restauration plus adaptée aux situations dans lesquelles le microbiote intestinal a basculé vers un état déséquilibré (*dysbiose*). On distingue dans ce domaine la transplantation autologue (représentée en France par la société MaaT Pharma), dans laquelle le malade qui va subir un traitement lourd est son propre donneur, de la transplantation hétérologue, qui pose aujourd'hui davantage de questions réglementaires (qu'est-ce qu'un *donneur sain* ? et qu'est-ce qu'un « *super-donneur* » ?).

On le voit, chez l'homme, et sur chacun de ces quatre volets, apparaissent à la fois des défis et des opportunités, que chaque secteur industriel doit pouvoir peser en s'engageant dans une politique de recherche-innovation sur le microbiote.

Est-ce plus simple chez l'animal ? Chez l'animal de rente, passé l'étape de la mise en évidence du paradigme (construction du catalogue de gènes du microbiote par les techniques de métagénomique, celle-ci a été publiée récemment pour le porc et elle est en cours pour d'autres espèces), l'objectif est relativement clair pour les

industriels : il s'agit, en premier lieu, d'augmenter la *feed conversion ratio* grâce à un *monitoring* en direct ou par des proxys de l'état du microbiote des animaux et grâce à l'administration de probiotiques au mécanisme d'action documenté, qui sont devenus par ailleurs plus que jamais nécessaires dans le cadre des plans de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, tel Ecoantibio. Au-delà, une meilleure prise en compte du microbiote doit permettre, d'une part, de mieux maîtriser la résistance aux maladies tant durant l'élevage que dans les schémas de sélection génétique et, d'autre part, de mieux contrôler les rejets de polluants organiques dans l'environnement.

Les industriels de la nutrition-santé animale et de la pharmacie vétérinaire n'hésitent pas à se grouper en consortium pour la mise en évidence du paradigme en ce qui concerne chacune des espèces, pour pouvoir ensuite sur la base de ce paradigme établir la formulation de produits compétitifs (solutions nutritionnelles ou médicaments vétérinaires).

Il nous faut également évoquer les animaux de compagnie. Les acteurs (dont le nombre est limité) du secteur des *pet foods* ont bien noté l'évolution similaire entre les maladies chroniques chez l'homme et les pathologies des meilleurs amis de celui-ci (obésité, diabète, etc.). Là aussi, l'établissement du paradigme (construction des catalogues de microbiotes) permettra aux différents acteurs industriels de cette filière de développer des solutions (probiotiques de nouvelle génération, pré- et synbiotiques) offrant une réelle valeur ajoutée (on ne parle évidemment plus ici de *feed conversion ration*...) aux maîtres de ces chiens et chats qui ne vivent pas toujours « au grand air ».

Avons-nous fait le tour des microbiotes ?

Non – en réalité, nous aurions pu aussi évoquer le microbiote de la peau (auquel s'intéressent naturellement les acteurs de la cosmétique pour développer des produits prenant en compte les déterminants de cet écosystème), le microbiote vaginal, et les liens qui peuvent exister entre ces différents microbiotes.

Le microbiote des plantes, qui commence à être étudié, dans la perspective de faire émerger des alternatives aux produits phytosanitaires, est lui aussi porteur d'opportunités translationnelles significatives.

Impliqué dans les recherches sur le microbiote depuis plusieurs décennies, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) est particulièrement bien placé pour identifier les paradigmes ressortant comme communs entre les divers microbiotes. Sur la base des travaux du spécialiste en écologie Marten Scheffer, nous (Joël Doré) avons élaboré le concept de symbiose entre l'homme et ses microbes, lui permettant de répondre à des stress par un basculement complet vers un état stable alternatif corrélé chez lui à une pathologie. L'on perçoit les synergies fortes qui peuvent être développées au sein d'un même institut, entre des experts de la symbiose homme-microbes et des

(1) Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales.

experts de la symbiose plante-microbes. C'est précisément l'objet du métaprogramme MEM (Méta-omiques et Écosystème microbiens), initié en 2010, que de favoriser ces transversalités.

Lancé en 2012 grâce aux financements du Programme d'investissements d'avenir, le démonstrateur préindustriel MetaGenoPolis, coordonné par l'INRA, occupe une place particulière sur les applications translationnelles relatives au microbiote. Ce démonstrateur est un *spin off* de l'unité Micalis (Microbiologie de l'alimentation au service de la santé, une des plus grandes unités de l'INRA) ; les savoir-faire de recherche que regroupe cette unité ont été adaptés pour analyser les microbiotes humains, animaux et alimentaires, et pour offrir une suite de plateformes largement ouverte sur l'extérieur.

Quatre plateformes constituent une suite intégrée : a) *Sambo* dédiée à la collecte et au *biobanking* de selles et l'extraction d'ADN métagénomique selon des protocoles standardisés, b) *MetaQuant* en charge du séquençage haut débit de cet ADN (métagénomique quantitative), c) *InfoBioStat* pilotant les analyses de bioinformatique et de biostatistique permettant, sur la base de pipelines propriétaires, de faire émerger les « *patterns* » ressortant de telle ou telle analyse et, enfin, d) *Metafun*, qui, à des fins de métagénomique fonctionnelle, possède l'expertise lui permettant de regarder de manière fine les interactions entre tel ou tel gène/groupe de gènes microbiens et l'hôte.

Piloté scientifiquement par des *key opinion leaders* impliqués dans le domaine du microbiote intestinal depuis des décennies (Stanislav Dusko Ehrlich, Joël Doré et Hervé Blottière), MetaGenoPolis apporte son expertise et ses services reposant sur des outils de pointe à la communauté scientifique, clinique et industrielle. Depuis quatre ans, le démonstrateur compte à son actif une centaine de projets variés, qu'il s'agisse de support analytique dans le cadre d'essais cliniques, d'analyse du microbiote intestinal à des fins de diagnostic ou de recherche de cibles thérapeutiques. Deux *start-ups* se sont lancées, avec l'appui de MetaGenoPolis : Enterome, basée à Paris, qui développe des médicaments et des diagnostics issus du microbiome intestinal, et MaaT Pharma, basée à Lyon, que nous avons déjà évoquée.

Au-delà des initiatives prises avec tel ou tel acteur, MetaGenoPolis apporte sa pierre à des initiatives transver-

sales qui continueront de faciliter l'engagement des cliniciens et des industriels dans les années à venir, comme :

- la définition et la validation de standards : les procédures développées dans le cadre du consortium *International Human Microbiome Standards* (IHMS) (téléchargeables sur <http://www.microbiome-standards.org/>) ont déjà ouvert la voie à des études en métagénomique ;
- des partenariats en cours de développement avec les experts d'autres techniques « -omiques » utilisées pour regarder le microbiome (en particulier, la métabolomique) ;
- leur participation à différentes initiatives académiques et publiques-privées pour caractériser ce qu'est un état normal (*eubiose*) et un état altéré (*dysbiose*) de la relation entre l'homme et ses microbes ; il s'agit, en particulier, d'ouvrir la voie à une définition consensuelle de la dysbiose qui permette aux autorités (EMA, EFSA) en charge d'élaborer la réglementation de statuer – ce qui constituera un socle robuste pour les futurs développements de produits par les acteurs industriels que nous avons déjà mentionnés ;
- des partenariats actifs avec des cliniciens représentant différentes spécialités (au-delà de celles pour lesquelles le microbiote est déjà « naturellement » pris en compte en recherche, à savoir les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les maladies métaboliques) pour travailler conjointement à l'émergence de solutions fondées sur la connaissance du microbiote et apportant une véritable valeur médicale ajoutée – l'on pense en particulier aux maladies neuropsychiatriques ;
- le concours scientifique apporté (respectivement par S. Dusko Ehrlich et J. Doré) à Enterome et à MaaT Pharma et une participation à des projets de type *start-up* dans les domaines de la medtech et de la nutrition-santé.

Deux fonds de *venture capital* jouent un rôle clé dans la conversion de la recherche sur le microbiome en sociétés innovantes : il s'agit, aux États-Unis, de Flagship Ventures, et, en Europe, de Seventure, piloté par Isabelle de Cré-moux et dont le segment microbiome, nutrition, *foodtech* et médecine personnalisée est l'un des quatre segments clés, à côté des segments biotechnologie et pharma, santé connectée/medtech et biotechnologies industrielles. C'est là une autre manière, pour les *corporates*, de s'exposer aux opportunités qualifiées qui vont résulter de la science du microbiome...

Portée et limites des nouvelles techniques d'obtention végétale, les *New Plant Breeding Techniques* (NPBT)

Par Nils BRAUN

Responsable scientifique des questions de biosécurité et de biosûreté, Haut Conseil des biotechnologies (Paris)

Les NPBT (nouvelles techniques d'obtention végétale) font la une des journaux et voilà que les CRISPR-Cas9 sont censées révolutionner la biologie. Mais, en fait, de quoi s'agit-il ? Les plantes qui en sont issues sont-elles des OGM ? Que dit la réglementation ?

Afin de mieux comprendre les enjeux des débats réglementaires en cours au niveau européen, il est nécessaire de nous interroger sur la nature de ces nouvelles techniques. Quelles sont la portée et les limites des nucléases ciblées ? Pourquoi sont-elles au cœur de débats scientifiques, économiques et sociétaux depuis les récentes révélations sur les potentiels des protéines CRISPR-Cas9 ? S'agit-il d'une révolution en matière d'amélioration des variétés végétales ? La question n'est pas seulement technique.

D'un débat réglementaire technique à un débat de société

Jusqu'ici limités aux cercles restreints des spécialistes⁽¹⁾, les débats sur les nouvelles techniques d'obtention végétale gagnent peu à peu la sphère publique⁽²⁾.

Il convient tout d'abord de nous interroger sur la notion même de « nouvelle technique d'obtention végétale » (NPBT). En effet, ces « techniques »⁽³⁾ ne sont, pour la plupart, pas véritablement nouvelles⁽⁴⁾, pas plus qu'elles ne s'appliquent exclusivement aux végétaux. Enfin, ce ne sont pas toutes des « techniques ». Il s'agit, en réalité, d'une liste « à la Prévert » non seulement de techniques, mais aussi de nouvelles stratégies utilisant des techniques déjà existantes. Une question lourde de conséquences potentielles est de savoir si elles relèvent des techniques identifiées par la directive européenne 2001/18/CE, c'est-à-dire devant être réglementées en tant qu'OGM.

La directive précitée définit ce que sont les OGM au sens réglementaire du terme, ainsi que les obligations (déclaration, évaluation, traçabilité, étiquetage...) qui s'imposent pour pouvoir les développer et les commercialiser. Cette directive concerne une liste de techniques qui, si elles ont été utilisées à un moment donné du processus d'obtention d'une variété végétale, fondent l'appartenance réglementaire de celle-ci à la qualification d'OGM. La directive

définit cependant des exceptions : deux techniques, la mutagenèse et la fusion cellulaire (dont les produits sont pourtant explicitement reconnus comme des OGM par ce texte), sont exclues des obligations réglementaires pesant sur les OGM. Les techniques listées en 2001 lors de la rédaction de la directive (après plusieurs années de discussion) sont, en 2016, dépassées. On parle ainsi de *nouvelles techniques* au sens où celles-ci ne sont pas encore prises en compte dans la liste établie en 2001, bien que certaines existaient déjà bien avant cette date.

Ainsi, par exemple, c'est l'application de la greffe aux OGM qui est nouvelle. De même, l'intragenèse ou la cisgenèse sont des stratégies particulières de transgenèse et

(1) Une réflexion est en cours à ce sujet au sein du Haut Conseil des biotechnologies.

(2) Le Monde Planète (6 avril 2016, 12 avril 2016 et 25 avril 2016 par BOLIS (A.) et FOUCAULT (S.), notamment).

(3) Liste des techniques identifiées en 2006 : la greffe entre plantes génétiquement modifiées (GM) et non GM, l'agroinfiltration, la RDdM (modification épigénétique), l'intragenèse, la cisgenèse et les nucléases ciblées.

(4) Sauf à employer l'adjectif « nouvelles » comme une rupture dans la démarche (comme dans les expressions « nouvelles technologies », « nouvelle vague », « nouveau roman » ou « nouvelle cuisine »), la démarche change, mais les outils restent, quant à eux, globalement identiques.

non des techniques. L'agroinfiltration, de son côté, est un outil de production. Quant aux utilisations des nucléases dirigées, elles sont bel et bien au cœur des dernières évolutions des techniques de modification du génome.

Or, un flou réglementaire subsiste quant à la qualification des plantes issues de ces techniques et, donc, quant au régime juridique dont elles relèvent, ce qui ne permet pas aux professionnels des filières végétales de savoir si, et comment, ils peuvent développer ces techniques. L'enjeu est double : d'un côté, la pression réglementaire peut induire des frais grevant notablement les coûts de développement, et donc les espoirs de marchés capables de les rembourser. De l'autre, comme s'en inquiètent des associations de défense de l'environnement ou de consommateurs selon lesquelles nous ne disposons pas encore d'un recul suffisant, le flou juridique interroge sur l'évaluation de risques éventuels pour la santé et l'environnement inhérents aux produits issus de ces techniques.

Pour permettre au lecteur de s'appropriier le fond technique de cette question, nous ne traiterons ici que des techniques mettant en œuvre les nucléases ciblées, que la découverte récente du potentiel des CRISPR-Cas9 a mises en avant au point d'éclipser, dans ce débat, les autres NPBT.

De nouvelles techniques au sens propre du terme : les nucléases ciblées

Les nucléases ciblées sont des enzymes qui sont capables de reconnaître et de couper une séquence d'ADN définie de façon très précise et potentiellement unique, au sein d'un génome donné. Il s'agit d'un ensemble hétérogène de protéines, dont certaines sont utilisées depuis plus d'une décennie. On trouve, parmi celles-ci, les nucléases à doigt de zinc (ZFN), les TALENs et les CRISPR-Cas9. Cette liste n'est pas exhaustive et nombre de nouvelles nucléases de ce type devraient être identifiées dans les années à venir. Lors de la coupure d'un double brin d'ADN, la cellule « réagit » en réparant cet ADN. Cette réparation peut faire intervenir deux mécanismes biologiques distincts, de façon équivalente à ce qui se produit lors de ruptures naturelles de l'ADN.

Le premier mécanisme, lorsqu'aucune copie de l'ADN coupé n'est disponible, consiste à « rabouter » les deux extrémités de l'ADN. Ce collage, parfois approximatif, peut entraîner un changement local aléatoire de la séquence d'ADN. Cette mutation de la séquence d'ADN conduit potentiellement à la modification de l'un des caractères de l'organisme concerné.

Lorsque la cellule dispose d'un fragment d'ADN homologue ou partiellement homologue à la séquence où a eu lieu la coupure, il peut alors servir de « matrice » (de modèle) permettant à la machinerie cellulaire de remplir le vide entre les deux extrémités d'ADN. Il est donc possible au manipulateur de fournir, en plus de la nucléase, une matrice de réparation contenant soit la ou les mutation(s) souhaitée(s) soit une nouvelle séquence (par exemple, un gène codant une nouvelle fonction à insérer au sein de la

séquence coupée). Ce mécanisme de réparation dirigée permet alors soit de réaliser une ou plusieurs mutations choisies soit l'insertion localisée d'un transgène.

Techniquement, les nucléases ciblées offrent donc des possibilités importantes pour modifier de façon précise le génome d'un organisme ⁽⁵⁾ ou pour y introduire un transgène de façon localisée.

Une des questions réglementaires soulevées est la suivante : lorsqu'une nucléase ciblée est utilisée pour obtenir une ou plusieurs mutations ciblées (quel que soit le procédé biologique mis en œuvre), le résultat doit-il être considéré comme un OGM de type transgénèse soumis au niveau européen à évaluation, autorisation, étiquetage, suivi... ou comme un mutant relevant de la qualification d'OGM au titre de la réglementation européenne, mais qui serait exclu de son champ d'application ?

D'un point de vue biologique, on ne peut, à l'heure actuelle, différencier un mutant obtenu par les deux premières méthodes d'un mutant obtenu par mutagenèse, voire d'un variant naturel que l'on aurait sélectionné. Cependant, la méthode d'obtention n'est pas identique et la probabilité d'obtenir ces mutations de façon naturelle est faible. Par l'utilisation de ces techniques, on obtient un événement de mutation qui serait naturellement très improbable à l'échelle de la paillasse ou de la serre, mais qui, à l'échelle de la planète, pourrait avoir des chances d'advenir fréquemment (hors de la vue de l'homme, et donc sans avoir été sélectionné). En outre, si l'on combine plusieurs mutations dirigées, on obtient de façon assez certaine, à l'échelle du laboratoire (voir à l'échelle de la planète), des événements très improbables.

Portée et limites des nucléases ciblées

Une technique ciblée et précise

C'est la précision accrue de ces nucléases ciblées par rapport aux techniques disponibles qui est mise en avant et qui explique l'intérêt qu'y voient les obtenteurs.

Jusqu'à présent, l'occurrence des mutations était soumise au hasard dans un ensemble de plantes exposées ou non à un agent mutagène (physique ou chimique).

Il y a ici une véritable rupture entre, d'un côté, les techniques permettant d'obtenir des mutations relevant du hasard, puis de sélectionner celles qui présentent un intérêt et, de l'autre, les techniques conduisant à des mutations à des endroits présélectionnés.

Cependant, le ciblage n'est pas nécessairement parfait et des mutations hors cible peuvent apparaître ⁽⁶⁾. Ces mutations, difficilement quantifiables, ne sont pas nécessai-

(5) Par exemple, pour produire des pommes de terre à faible teneur en acrylamide (Calyxt) ou des champignons qui ne brunissent pas (Penn State University).

(6) La question des risques éventuellement liés à l'utilisation de ces nucléases ne sera pas évoquée dans cet article (elle est actuellement traitée au sein du HCB, appelé à rendre un avis complet à leur sujet).

rement sans effet et il est imaginable qu'elles induisent un effet non souhaité chez la plante ainsi modifiée. Il n'en demeure pas moins que la mutation a été ciblée et que les modifications hors cible sont potentiellement bien moins nombreuses que lors de l'utilisation de techniques reposant sur le hasard et, par définition, sans aucune cible présélectionnée. Lorsqu'elles sont utilisées pour introduire un transgène, les nucléases ciblées permettent aussi de sélectionner une zone précise du génome pour procéder à l'intégration. Les scientifiques espèrent ainsi limiter les effets non intentionnels résultant du hasard de l'intégration du transgène dans le génome en identifiant et en ciblant des zones du génome où l'intégration pourrait avoir un effet réduit. Ces zones, appelées *safe harbors*, permettraient par ailleurs d'intégrer plusieurs transgènes à un même site.

Une mise en œuvre rapide

Ces techniques permettent d'accélérer le processus d'obtention de nouvelles variétés. Elles permettent d'obtenir simultanément plusieurs modifications, dont la probabilité d'occurrence par voie naturelle est infime. En raccourcissant et en réduisant de façon drastique l'étape de criblage, durant laquelle l'obteneur doit identifier les plantes porteuses des caractères recherchés, et les étapes de croisements successifs pour obtenir l'ensemble des mutations souhaitées dans une plante unique, on a un gain de temps qui peut dès lors être considérable. Cela rend possible des sélections de plantes jusqu'alors impossibles à identifier en raison de la très faible probabilité de les obtenir *via* les mécanismes naturels ou par mutation induite.

Faible coût et conséquences éventuelles

La portée principale de ces nouveaux outils moléculaires est liée à leur faible coût de mise en œuvre. Le matériel et la technique sont peu chers et la précision des modifications obtenues permet de converger très rapidement vers les résultats attendus. En outre, la disponibilité des données de séquences des organismes et la possibilité de recourir de façon de moins en moins onéreuse au séquençage haut débit laissent supposer que ces techniques deviendront accessibles à un grand nombre de professionnels du domaine.

Selon certains, cette capacité à modifier génétiquement le vivant ne sera ainsi bientôt plus seulement l'apanage de grandes sociétés ou de laboratoires justifiant d'un très haut niveau de compétence leur permettant de viser de gros marchés leur laissant espérer un retour conséquent sur leurs investissements réalisés dans la recherche. Elle pourrait être accessible à de petites entreprises ou à des coopératives locales.

Certes, on ne peut ignorer les risques ⁽⁷⁾ liés à une utilisation dite « de garage » par des acteurs non professionnels ou des individus isolés. Mais les conséquences de ce large accès aux techniques de modification génétique sur le paysage de l'innovation et de l'amélioration variétales sont potentiellement nombreuses.

En effet, les coûts de développement ont jusqu'ici conduit les grandes entreprises agricoles qui cherchent à modi-

fier génétiquement des plantes cultivées, à ne s'intéresser qu'à des plantes dont la culture est répandue (soja, maïs, colza) et à des caractères susceptibles de correspondre aux attentes techniques des plus grands marchés ou aux types de réponse le plus communément souhaités par ces acteurs (tolérance aux herbicides et résistance aux ravageurs). La possibilité pour de plus petites structures d'avoir accès à des outils précis à faible coût pourrait conduire à l'émergence de nouvelles variétés modifiées pour répondre à des contraintes ciblées originales sur des plantes d'intérêt local ou sur des filières d'envergure modeste.

Bien entendu, les traits phénotypiques visés dans ces « micromarchés » pourraient tout à fait intéresser les grosses structures de sélection : les « majors » pourraient aussi profiter de ces outils pour segmenter leur offre et adapter leurs obtentions à des marchés de façon plus souple. Pour certains, nous pourrions alors assister à l'émergence d'une agriculture basée sur l'adaptation biotechnologique à des problématiques locales de variétés locales, un peu sur le modèle de la médecine personnalisée. Cependant, cela doit être relativisé. En effet, d'autres insistent sur le fait que les techniques NPBT et les traits phénotypiques qui en sont issus pourront être protégés, à l'avenir, par des brevets d'invention. Cela serait susceptible de restreindre l'accès au marché à quelques grandes entreprises disposant des moyens soit de déposer lesdits brevets soit d'en acheter les licences. Cela conduirait à une éviction de fait des « petits acteurs » du marché et à la pérennisation de la situation oligopolistique qui a émergé avec la transgénèse. La question de la propriété industrielle est donc ici prépondérante ⁽⁸⁾.

Des coûts cachés et les difficultés restantes

Cependant, bien que rendue théoriquement possible, la modification de nouvelles cibles génétiques dans de nouvelles variétés se heurte encore à de nombreuses limites. Ainsi, avant tout, des connaissances théoriques importantes sont nécessaires pour identifier les cibles génétiques à modifier afin de conférer un caractère d'intérêt à une variété. La plupart du temps, le caractère recherché est identifié dans une variété proche (variété ancienne, plante sauvage de la même famille...), dans laquelle il est déjà présent. Une difficulté est de pouvoir lier ce caractère à une séquence particulière d'un gène précis, cela nécessite encore des investissements en matière de recherche.

De plus, la modification génétique de plantes passe par une étape de régénération qui permet, à partir d'une cellule modifiée, d'obtenir une plante dont le génome est lui aussi modifié. Cette étape n'a pu être réalisée, à l'heure actuelle, que sur un petit nombre de plantes cultivées.

(7) Les risques liés à la « biologie de garage » peuvent être divisés en deux grandes classes : les risques de « bio-terreur » à l'initiative d'individus ou d'organisations souhaitant nuire, et les risques de « bio-erreur », qui sont le fait d'individus insuffisamment formés ou insuffisamment équipés pour sécuriser leurs travaux.

(8) Voir la publication du HCB : « Biotechnologies végétales et propriété industrielle », La Documentation Française, ISBN 978-2-11-009729-3

Là encore, l'extension de ces techniques à de nouvelles espèces nécessitera des mises au point techniques et un important effort de recherche.

Enfin, le plus souvent, quelques générations de croisements entre la plante modifiée et une même plante non modifiée sont nécessaires afin d'éliminer d'éventuelles mutations hors cible non souhaitées. En fonction de la biologie de la plante en question, cela peut prendre de quelques mois à plusieurs années (voire des décennies, pour certains arbres, par exemple).

Les enjeux de la réglementation

La qualification réglementaire de ces plantes et le cortège d'exigences pour une autorisation de mise en marché seront déterminants pour le développement des NPBT. En effet, au coût technique s'ajoute le coût réglementaire. Ce coût comprend, entre autres, les essais réglementaires à mettre en œuvre (à l'heure actuelle, la réglementation européenne et l'usage prévoient notamment des tests agronomiques sur plusieurs années ainsi que des tests toxicologiques sur des animaux) et le coût inhérent au temps nécessaire à la validation d'un dossier au niveau européen pendant lequel la variété ne peut être ni exploitée, ni importée, ni cultivée.

Cette question réglementaire est liée aux risques potentiels identifiés pour les produits issus de ces techniques. Mais elle fait aussi intervenir une composante d'acceptabilité sociale des modifications proposées. À l'heure actuelle, les citoyens français sont dans leur grande majorité sceptiques quant à l'intérêt des plantes génétiquement modifiées, quand ils n'y sont tout simplement pas opposés.

La question des caractères obtenus jusqu'à présent peut y être pour beaucoup, car « la tolérance à un herbicide », par exemple, ne présente, *a priori*, aucun bénéfice aux

yeux du consommateur. Cela peut même être source de craintes. L'émergence de produits dont les modifications ont été réalisées localement pour répondre à une contrainte locale pourrait s'avérer plus intéressante aux yeux du consommateur directement ou indirectement exposé à cette problématique. Il est donc imaginable que la question de l'acceptabilité sociétale évolue aussi avec les nouveaux caractères développés et selon les types d'acteur susceptibles de les promouvoir et de les développer. Même si les techniques pourraient être mises en œuvre par un plus grand nombre d'acteurs pour proposer des produits adaptés aux demandes des consommateurs, répondre à une demande d'information claire et transparente reste indispensable.

Des nucléases ciblées pour ainsi dire prométhéennes ?

Les nouvelles techniques (et plus précisément, parmi elles, les nucléases ciblées) sont en passe de modifier profondément les méthodes de sélection dans le domaine du végétal. Les conséquences ne seront probablement pas uniquement techniques : elles rejailliront potentiellement sur l'économie du secteur et sur leur acceptabilité pour la société. On ne peut s'empêcher de voir un parallèle avec les sciences de l'informatique, qui ont connu un changement d'échelle dans les années 1970-80 avec l'émergence de la microinformatique personnelle alors que les quelques ordinateurs existants semblaient être l'apanage des grosses firmes.

Pour certains, un changement d'échelle sur les types d'acteur et d'application semble possible, bien que difficilement envisageable. Et, pour d'autres, il est possible que nous voyions émerger une réappropriation de ces techniques biotechnologiques par des acteurs locaux, voire par de simples citoyens.

Les microorganismes du sol : des outils biologiques pour satisfaire les objectifs du développement durable (ODD)

Par Jean-Marc CHÂTAIGNER

Directeur général délégué de l'IRD

et Robin DUPONNOIS

Directeur du Laboratoire des Symbioses tropicales & méditerranéennes

De nombreuses pratiques agricoles classiques se révèlent aujourd'hui irrespectueuses de l'environnement et ont largement montré leurs limites dans l'atteinte de l'objectif de sécurité alimentaire aujourd'hui clairement défini au sein du deuxième Objectif de développement durable (ODD 2) de l'Agenda 2030 des pays membres de l'ONU. Dans l'urgence actuelle de trouver des moyens pour atténuer le changement climatique, et surtout, de s'adapter à ses effets, des voies novatrices doivent être empruntées afin de concilier de notables augmentations des rendements et la conservation des ressources naturelles. Les outils biologiques tels que les microorganismes du sol constituent une réponse permettant d'atteindre les objectifs du développement durable. Dans cet article, nous proposons, à travers l'exemple des champignons mycorhiziens, une analyse de ces outils biologiques comme solutions universelles à l'atteinte des objectifs précités.

Le concept de « révolution verte », né dans les années 1960, avait pour origine la volonté affirmée d'optimiser la production agricole sur l'ensemble de la planète en recourant à toutes les technologies agricoles susceptibles d'améliorer la productivité des agrosystèmes. L'objectif principal de ce transfert de technologies était d'assurer la sécurité alimentaire des populations, en particulier celles des pays en voie de développement (FREEBAIM, 1995).

Malgré des résultats très positifs en termes d'amélioration du rendement des principales espèces cultivées (maïs, blé, riz, etc.) et de lutte contre l'insécurité alimentaire reconnus dans les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) ⁽¹⁾, ces pratiques agricoles intensives ont engendré de nombreux problèmes environnementaux et sociaux.

En effet, l'utilisation excessive de pesticides et d'engrais chimiques, la surexploitation des ressources naturelles et l'uniformisation des itinéraires culturels ont entraîné des pertes majeures de biodiversité et d'agro-biodiversité. De plus, ce schéma a provoqué des mouvements migratoires vers les mégapoles (en particulier dans les pays du Sud), amplifiant ainsi les poches de pauvreté et d'insécurité

dans ces milieux urbains. Autrement dit, ce modèle a participé à la hausse des inégalités entre les pays et au sein même des pays, évolution négative que tente aujourd'hui de freiner le dixième objectif de développement durable (ODD 10) de l'Agenda onusien. L'approche transversale et interdisciplinaire défendue par l'Agenda 2030 à travers ses 17 ODD résulte de la convergence entre les agendas de lutte contre le changement climatique et les agendas de lutte contre la pauvreté.

Après la prise de conscience des dégradations notoires découlant de ces pratiques culturelles irrespectueuses de l'environnement, le développement de règles définissant une agriculture durable prenant en compte les ressources naturelles et l'environnement social du milieu considéré a été engagé donnant naissance au concept de « Révolution doublement verte ». Cette vision de l'agriculture de demain plonge principalement ses racines dans la définition du deuxième objectif de développement durable (ODD 2), qui a pour ambition de mettre un terme à la faim

(1) Voir http://www.un.org/fr/millenniumgoals/reports/2015/pdf/rapport_2015.pdf

et à la malnutrition sous toutes leurs formes d'ici à 2030, en encourageant, en particulier, des pratiques agricoles durables et en permettant une égalité d'accès aux technologies.

En conséquence, des solutions doivent être identifiées de manière urgente afin de nourrir une population actuelle de 7 milliards d'êtres humains (qui devrait atteindre les 9 milliards en 2050). La productivité des agrosystèmes doit connaître une augmentation significative, en particulier dans les pays des zones tropicales et subtropicales reconnues comme les zones les plus vulnérables aux phénomènes liés au changement climatique (The Future of Farming, 2011). Les pratiques agricoles classiques ne satisfaisant pas aux critères de durabilité et de respect de l'environnement, il est nécessaire de s'engager dans des voies novatrices afin de concilier des augmentations de rendement notables et une conservation des ressources naturelles.

Il est reconnu que les savoir-faire traditionnels en termes de pratiques agricoles (cultures mixtes, rotation culturale, pratique du *zai*, etc.) sont particulièrement adaptés aux conditions environnementales et sociales variées dans lesquelles ils sont pratiqués, mais qu'ils ne suffisent plus à assouvir les besoins alimentaires d'une population en constante évolution. Cette inadéquation résulte principalement d'une surexploitation des ressources minérales telluriques aboutissant à des carences en macroéléments, tels que le phosphore et l'azote.

Or, les acquis scientifiques obtenus au cours de ces dernières décennies ont montré que le sol hébergeait une diversité encore sous-estimée de microorganismes susceptibles d'améliorer durablement la fertilité des sols et, ainsi, d'augmenter la productivité des agrosystèmes. De plus, de nombreuses études ont clairement décrit le rôle prépondérant de certaines composantes microbiennes du sol (comme les champignons mycorhiziens et leurs communautés microbiennes associées) dans les processus biologiques régissant l'évolution spatio-temporelle des écosystèmes terrestres (processus de facilitation, effet « *Plant-Soil Feedback* »...).

Il a donc été suggéré qu'une des voies d'action possibles pour identifier des pratiques culturelles performantes et durables pourrait consister à intégrer ces processus biologiques dans des itinéraires culturels en facilitant le développement et l'activité de certains microorganismes du sol, comme les champignons mycorhiziens qui forment une association symbiotique avec les plantes.

Les champignons mycorhiziens

Les champignons mycorhiziens (CM) sont des microorganismes ubiquistes présents dans les agroécosystèmes terrestres. Ils forment des associations symbiotiques avec la majorité des espèces végétales (en particulier avec les plantes de grande culture), en facilitant la nutrition minérale de la plante hôte et, en retour, en étant alimentés par les composés carbonés issus de la photosynthèse de la plante associée. Ces symbiotes fongiques améliorent particulièrement la nutrition en phosphore de la plante (le

déficit en phosphore étant la principale carence minérale à être observée dans les sols des régions méditerranéennes et tropicales). Par ailleurs, ils agissent également contre l'impact de certains microorganismes phytopathogènes (SMITH et READ, 2008). Enfin, ils sont particulièrement impliqués dans les mécanismes biologiques assurant la productivité et la stabilité des écosystèmes (SMITH et READ, 2008).

La symbiose mycorhizienne

Les mycorhizes sont des unions durables basées sur des échanges réciproques de métabolites entre les racines des végétaux et certains champignons présents dans le sol. Le nouvel organe mixte est formé de tissus de la plante hôte et du champignon mycorhizien (ou symbiote fongique) et chaque partenaire optimise son développement grâce à cette symbiose. Ces champignons sont présents dans la majorité des écosystèmes terrestres (on les qualifie d'ubiquistes) et les racines de plus de 80 % des espèces de plantes vasculaires présentent (ou sont susceptibles de présenter) des symbioses mycorhiziennes. La présence de mycorhizes est donc un phénomène général chez les plantes. Le potentiel mycorhizien des sols est constitué par un ensemble de propagules fongiques qui sont soit des spores, soit des hyphes, soit des fragments de racines mycorhizées.

Les propriétés potentielles de ce type de microorganisme symbiotique ont naturellement entraîné un nombre important de recherches visant à comprendre et à optimiser le fonctionnement de ces symbioses afin d'améliorer la productivité et la stabilité du couvert végétal (365 articles portant sur la symbiose mycorhizienne ont été publiés en 2015, selon la base *ISI Web of Science*).

Ce type de champignon étant un microorganisme symbiotique strict, la présence de la plante hôte est nécessaire pour assurer sa multiplication et donc pour produire des inoculants mycorhiziens susceptibles d'être mélangés au sol de culture et ainsi de l'enrichir en propagules fongiques.

De nombreuses techniques de multiplication ont été élaborées *via* des procédés culturels sur sol stérilisé à la vapeur, des cultures hydroponiques ou des cultures dans des conditions axéniques (JDO et al., 2011). Toutefois, force est de constater que ces approches ne sont pas compatibles dans le cadre d'une utilisation à grande échelle de ce type de biofertilisant.

Toutefois, cette technologie peut être envisageable avec une espèce de symbiote fongique, *Rhizophagus irregularis*, qui est connu pour sa distribution ubiquiste à travers différents types de sol de la planète. Ce symbiote fongique présente plusieurs spécificités, en particulier celle d'être cultivable *in vitro* en présence de racines transformées par *Agrobacterium tumefaciens* et de produire ainsi un inoculant fongique de très haute qualité dans des conditions compatibles avec la réalité des marchés ciblés.

Variétés de blé dur	Pays	Espèce	Biomasse	Rendement en grain	Références
Wheat cv. TAM-105	Iran	Glomus etunicatum Glomus mosseae	+ 21,6 % + 6,2 %	+ 41,4 % 0	Al-Karaki et al. (2004)
Wheat cv. Steardy	Iran	Glomus etunicatum Glomus mosseae	+ 31,6 % 0	+ 41,8 % 0	Al-Karaki et al. (2004)
Wheat cv. Tetra	Mali	Glomus intraradices	+ 22,1 %	+ 22,4 %	Babana et al. (2006)
Unknown	Inde	Glomus fasciculatum	+ 77,9 %	+ 55,5 %	Khan & Zaidi (2007)
Wheat cv. UP-2338	Inde	Complexe mycorrhizien	nd (1)	+ 81,0 %	Mader et al. (2011)
Wheat cv HD 2643	Inde	Glomus fasciculatum	nd (1)	+ 21,2 %	Mahanta et al. (2014)
Wheat cv WH 147 x WH 533	Inde	Glomus fasciculatum	+ 8,7 %	+ 18,1 %	Singh et al. (2004)
Wheat cv WH 533 x Raj 3077	Inde	Glomus fasciculatum	+ 5,5 %	+ 12,3 %	Singh et al. (2004)
Unknown	Inde	Glomus mosseae	+ 15,7 %	+ 12,6 %	Suri et al. (2011)
Unknown	Inde	Glomus intraradices	+ 15,4 %	+ 13,4 %	Suri et al. (2011)

Tableau 1 : Effet de l'inoculation mycorrhizienne sur le développement et le rendement du blé dur.
(1) nd : non déterminé.

Ce champignon mycorrhizien constitue la base de nombreux biofertilisants mycorrhiziens qui sont proposés par plusieurs groupes internationaux du secteur des produits phytosanitaires.

Toutefois, ce type de produit intéresse essentiellement des marchés de niche dans les pays développés et il est malheureusement encore peu diffusé dans les pays des régions tropicales et méditerranéennes, où, pourtant, toutes les conditions environnementales et économiques sont réunies (carence des sols en phosphore, coût élevé des intrants, etc.) pour que la symbiose mycorrhizienne trouve sa pleine expression en termes d'amélioration des rendements des périmètres cultivés.

Des stratégies pour valoriser la symbiose mycorrhizienne

Les interventions pour améliorer la diversité et l'abondance des propagules fongiques dans le sol (potentiel infectieux mycorrhizogène – PIM) ne sont pas anodines et elles doivent être raisonnées en fonction de la composition des communautés mycorrhiziennes des sols à traiter. En effet, plusieurs stratégies peuvent être envisagées, à savoir :

- une approche, dite « réductionniste », consistant à introduire dans le substrat de culture des propagules fongiques d'une souche sélectionnée en fonction d'un paramètre donné (par exemple, son effet sur la croissance de la plante). Cette approche est privilégiée lorsque le niveau du PIM est considéré comme insuffisant pour avoir un effet significatif sur le rendement des cultures.
- une approche, dite « holistique », qui a pour ambition d'améliorer le PIM *via* la mise en place d'un couvert végétal et d'un itinéraire cultural adéquats pour promouvoir la multiplication des symbiotes fongiques du sol.

De nombreuses études ont montré l'intérêt d'introduire des propagules fongiques dans les périmètres cultivés pour améliorer le rendement d'espèces de grande culture (comme le maïs, le blé, etc.) (voir le Tableau 1 ci-dessus). Malgré des effets significatifs et parfois spectaculaires, cette technologie reste encore peu utilisée dans le monde agricole et est pratiquement ignorée dans les pays du Sud.

À l'heure actuelle, en fonction du niveau de connaissances acquis sur ce processus biologique, une des approches parmi les plus prometteuses consiste à intégrer la dimension « symbiose plante/microorganismes » dans l'élaboration d'itinéraires culturaux innovants, en évitant l'introduction en masse d'une souche fongique.

Cette démarche s'appuie sur les savoir-faire traditionnels en agriculture (jachères améliorées, cultures mixtes, agroforesterie, rotations culturales). Si ceux-ci sont parfaitement adaptés aux conditions environnementales locales, ils ne prennent cependant pas en compte le rôle potentiel de la symbiose mycorrhizienne dans la productivité et la capacité de résilience de l'agrosystème. En utilisant les données scientifiques acquises sur les facteurs biotiques et abiotiques influençant la multiplication des propagules fongiques dans le sol et leur efficacité sur le développement de la plante, il est possible d'augmenter le PIM en manipulant la composition du couvert végétal.

Il a été parfaitement démontré que le développement des légumineuses était hautement dépendant de la symbiose mycorrhizienne (WAHBI et al., 2014). Ainsi, de nombreux travaux ont mis en évidence l'impact positif sur le PIM de systèmes de co-culture ou de rotations culturales « légumineuses/céréales » aboutissant à une amélioration de la croissance des espèces ciblées, en l'occurrence le blé dur (WAHBI et al., 2016) (voir le Tableau 2 de la page suivante).

Au sein d'une rotation culturale, la mise en place d'un couvert de légumineuses polyspécifiques optimisera l' « effet légumineuse » sur le PIM et, par voie de conséquence, l'impact de la symbiose mycorhizienne sur le développement de la culture suivante (DUPONNOIS, communication personnelle). Ces approches sont relativement performantes en termes d'amélioration de la productivité de la céréale associée, qui, pourtant, n'a pas été sélectionnée en raison de sa dépendance à la symbiose mycorhizienne. Ainsi, sélectionner des variétés de blé présentant une haute dépendance mycorhizienne pourra permettre d'optimiser l'impact de ces pratiques sur le rendement de la culture considérée.

Conclusion

Au même titre que d'autres microorganismes du sol connus pour leur effet promoteur de la croissance des plantes, les champignons mycorhiziens rassemblent de nombreuses propriétés susceptibles de contribuer à l'atteinte de certains ODD. Les principaux ODD concernés visent la garantie de la sécurité alimentaire et la promotion de l'agriculture durable (ODD 2) et la lutte contre les changements climatiques et leurs répercussions (ODD 13). Surtout, les enjeux que portent ces microorganismes du sol couvrent aussi les objectifs de promotion de la santé et du bien-être par la mise en œuvre de pratiques culturales adaptées se substituant à l'utilisation de produits phytosanitaires nocifs pour l'homme (ODD 3), de préservation des écosystèmes terrestres en considérant le sol

comme une ressource vitale non renouvelable (ODD 15) et également de lutte contre la pauvreté multidimensionnelle (ODD 1) et les inégalités, tant à l'échelle internationale qu'aux échelles nationale, régionale et locale (ODD 10).

Dès lors, ces microorganismes du sol pourraient participer à l'atteinte des deux finalités du programme de développement durable : la lutte contre la pauvreté, d'une part, et l'atténuation et l'adaptation aux phénomènes du changement climatique, d'autre part.

Pour y parvenir, la gestion de la symbiose mycorhizienne doit être raisonnée et doit prendre en compte les acquis scientifiques relatifs aux mécanismes microbiens régissant la fertilité des sols.

Par ailleurs, les sélectionneurs de variétés de céréales auront dans un avenir proche à intégrer à leur programme de sélection la réponse de telle ou telle variété à l'association mycorhizienne afin que la variété considérée puisse bénéficier au mieux d'une augmentation du PIM. Pour cela, scientifiques, acteurs économiques et décideurs politiques doivent pouvoir travailler ensemble de manière ciblée et dans une approche transdisciplinaire sur les moyens à déployer pour atteindre les ODD.

Plus généralement, l'appropriation des ODD par les pays les plus vulnérables à la menace globale du changement climatique nécessite de renforcer et d'autonomiser leurs communautés scientifiques en favorisant les coopérations régionales Sud/Sud et la coopération tripartite (ODD17).

	Treatments					
	2012			2013		
	W	WF	W+F	W	WF	W+F
Biomasse totale (kg.ha ⁻¹)	4662 (78,5) (1) a (2)	3897 (49,3) a	-	4434 (66,1) a	8167 (97,3) b	5038 (94,6) a
Nombre d'épis par ha (x 104)	219,3 (12,2) a	213,7 (24,4) a	-	192,3 (37,5) a	240,1 (10,2) b	179,1 (39,9) a
Poids sec des épis (kg.ha ⁻¹)	2290 (12,6) a	2283 (33,4) a	-	2224 (17,1) a	4953 (58,3) b	2661 (41,5) a
Poids des 1 000 graines (g)	42,7 (2,9) a	41,1 (1,9) a	-	42,7 (2,9) a	53,9 (2,7) b	52,8 (4,5) b
Teneur en N des feuilles (%)	nd	nd	-	5,08 (0,31) a	5,55 (0,17) b	4,71 (0,41) a
Teneur en P des feuilles (g.kg ⁻¹)	nd	nd	-	6,01 (0,59) a	7,47 (0,38) b	7,56 (0,34) b
Colonisation mycorhizienne (%)	46,7 (5,8) a.	62,4 (6,4) b	-	54,7 (4,7) a	74,7 (4,8) b	69,9 (3,2) b
Longueur des hyphes (m g ⁻¹ sol sec)	1,66 (0,08) a	2,85 (0,07) c	2,14 (0,06) b	1,72 (0,07) a	2,98 (0,05) b	2,85 (0,04) b

Tableau 2 : Effets de la pratique culturale (W : monoculture de blé dur ; WF : culture mixte blé dur/fève ; W+F : rotation blé/rotation fèves) sur la biomasse totale produite (kg.ha⁻¹), nombre d'épis par ha, poids sec des épis (kg.ha⁻¹), poids de 1 000 graines (TSW), nutrition minérale et colonisation mycorhizienne du blé dur en 2012 et en 2013 réalisées dans la plaine du Haouz, à 30 km à l'est de Marrakech (Maroc).

(1) Erreur standard.

(2) Pour chaque année, les données d'une même ligne suivies par une même lettre ne sont pas significativement différentes, d'après le test de Newman-Keul ($p < 0.05$).

(3) nd = non déterminé.

Bibliographie

AL-KARAKI (G.), McMICHAEL (B.) & ZAK (J.), "Field response of wheat to arbuscular mycorrhizal fungi and drought stress", *Mycorrhiza* 14, 2004, pp. 263-269.

BABANA (A. H.) & ANTOUN (H.), "Effect of Tilemsi phosphate rock-solubilizing microorganisms on phosphorus uptake and yield of field-grown wheat (*Triticum aestivum* L.) in Mali", *Plant and Soil* 287, 2006, pp. 51-58.

FREEBAIRN (D. K.), "Did the green revolution concentrate incomes?", étude quantitative de rapports de recherche, *World Development* 23, 1995, pp. 265-279.

IJDO (M.), CRANENBROUCK (S.) & DECLERCK (S.), "Methods for large-scale production of AM fungi: past, present, and future", *Mycorrhiza* 21, 2011, pp. 1-16.

KHAN (M. S.) & ZAIDI (A.), "Synergistic effects of the inoculation with plant growth-promoting rhizobacteria and an arbuscular mycorrhizal fungus on the performance of wheat", *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* 31, 2007, pp. 355-362.

MADER (P.), KAISER (F.), ADHOLEYA (A.), SINGH (R.), UP-PAL (H. S.), SHARMA (A. K.), SRIVASTAVA (R.), VIKRAM SAHAI (V.), ARAGNO (M.), WIEMKEN (A.), JOHRI (B. N.) & FRIED (P. M.), "Inoculation of root microorganisms for sustainable wheat-rice and wheat-black gram rotations in India", *Soil Biology and Biochemistry* 43, 2011, pp. 609-619.

MAHANTA (D.), RAI (R. K.), MISHRA (S. D.), RAJA (A.), PURAKAYASTHA (T. J.) & VARGHESE (E.), "Influence of phosphorus and biofertilizers on soybean and wheat root growth and properties", *Field Crops Research* 166, 2014, pp. 1-9.

SINGH (R.), BEHL (R. K.), SINGH (K. P.), JAIN (P.) & NARULA (N.), "Performance and gene effects of wheat yield under inoculation of arbuscular mycorrhiza fungi and Azotobacter chroococum", *Plant Soil Environment* 50, 2004, pp. 1214-1178.

SMITH (S. E.) & READ (D. J.), *Mycorrhizal symbiosis*, Third ed. Academic Press, Amsterdam, The Netherlands, 2008.

SURI (V. K.), CHOUDHARY ANIL (K.), CHANDER (G.) & VERMA (T. S.), "Influence of Vesicular Arbuscular Mycorrhizal Fungi and Applied Phosphorus on Root Colonization in Wheat and Plant Nutrient Dynamics in a Phosphorus-Deficient Acid Alfisol of Western Himalayas", *Communications in Soil Science and Plant Analysis* 42 (10), 2011, pp. 1177-1186.

The Future of Farming (2011), Final Project Report, The Government Office for Science : London, UK, p. 211.

WAHBI (S.), SANGUIN (H.), TOURNIER (E.), BAUDOIN (E.), MAGHRAOUI (T.), HAFIDI (M.), PRIN (Y.), GALIANA (A.) & DUPONNOIS (R.), "Increasing the role of the mycorrhizal symbiosis in the plant-facilitation process to improve the productivity and sustainability of Mediterranean agrosystems", In *Plant Microbe Symbiosis - Applied Facets*, Springer Edition, 2014, pp. 327-336.

WAHBI (S.), PRIN (Y.), THIOULOUSE (J.), SANGUIN (H.), BAUDOIN (E.), MAGHRAOUI (T.), OUFDOU (K.), LE ROUX (C.), GALIANA (A.), HAFIDI (M.) & DUPONNOIS (R.), "Impact of wheat/faba bean mixed cropping or rotation systems on soil microbial functionalities", *Frontiers in Plant Science* 7 (1364), 2016, 9 p.

Nouvelles biotechnologies : questionnements éthiques et conséquences économiques et so- ciales sur l'agriculture et la biodiversité

Par Guy KASTLER

Confédération paysanne, membre fondateur du réseau Semences paysannes

L'évolution des techniques du génie génétique et de l'information provoque aujourd'hui dans l'agriculture une restructuration brutale du secteur industriel des biens et services en amont du champ qui s'assortit d'une recomposition profonde des cadres juridiques qui s'appliquent aux semences.

Les mégafusions récentes résultent de la division, au cours de la première décennie du siècle, par 100 000 du coût du séquençage génétique et par 2 000 du temps nécessaire à sa réalisation. Ces fusions parachèvent la mise sous dépendance de paysans condamnés à devenir les exécutants d'ordres numériques quotidiens envoyés par leurs fournisseurs d'intrants et d'équipements. Elles vont renforcer la perte de biodiversité cultivée, dont l'érosion a déjà atteint 75 % au cours du dernier siècle, selon la FAO. Le verrou posé par trois sociétés transnationales sur le premier maillon de la chaîne alimentaire est tel qu'aucun gouvernement ne peut leur résister. Au-delà des droits des agriculteurs et de la souveraineté alimentaire, c'est la souveraineté politique des États qui est menacée.

Plusieurs millénaires de sélections paysannes nous ont légué l'ensemble des espèces végétales cultivées ⁽¹⁾ (dont plusieurs millions de cultivars locaux) qui nourrissent aujourd'hui l'humanité.

Il y a trente ans, 9 000 obtenteurs d'envergure nationale garantissaient encore une certaine diversité de l'offre semencière en se partageant le marché mondial des semences sans qu'aucun d'entre eux n'en contrôle plus de 1 %. Aujourd'hui, 3 sociétés transnationales ⁽²⁾ détiennent les 2/3 de l'offre globale de semences et de pesticides, tout en investissant le secteur des services numériques à l'agriculture et en s'alliant avec les équipementiers. Comment en est-on arrivé là ?

Au siècle dernier, l'industrialisation a séparé la production des produits agricoles de celle des semences.

La sélection des semences s'est déplacée du champ de la production agricole (*in vivo* et *in situ*) :

- tout d'abord vers la station d'expérimentation (*in vivo* et *ex situ*),
- puis vers le laboratoire de biologie moléculaire (*in vitro*),
- et, enfin, vers la modélisation informatique (*in silico*).

a) **Les sélections paysannes** permettent d'adapter constamment des populations de plantes diversifiées et variables – ou cultivars – à chaque terroir, aux besoins de chaque communauté humaine et à leur évolution. Cette adaptation résulte de sélections, de croisements en pollinisation libre et de multiplications dans les conditions locales de culture *in situ*. Chaque cultivar local est cultivé sur une aire géographique restreinte. Les échanges de semences reposent sur des droits collectifs d'usage qualifiés d'informels, car généralement oraux. Au-delà de l'espèce à laquelle ils appartiennent, ces cultivars sont identifiés, lorsqu'ils sortent de la communauté humaine qui les a sélectionnés et les conserve, par leur origine géographique, sociale et/ou culturelle, une information parfois complétée par quelques caractères spécifiques. La production issue de ces sélections paysannes fournit aujourd'hui les 3/4 de la nourriture disponible sur la planète, mais qu'un pourcentage infime de l'alimentation des pays industrialisés.

(1) Les productions animales ont subi, avec leurs particularités, le même type d'évolution.

(2) ChemChina et Syngenta, Dupont et Dow, Bayer et Monsanto.

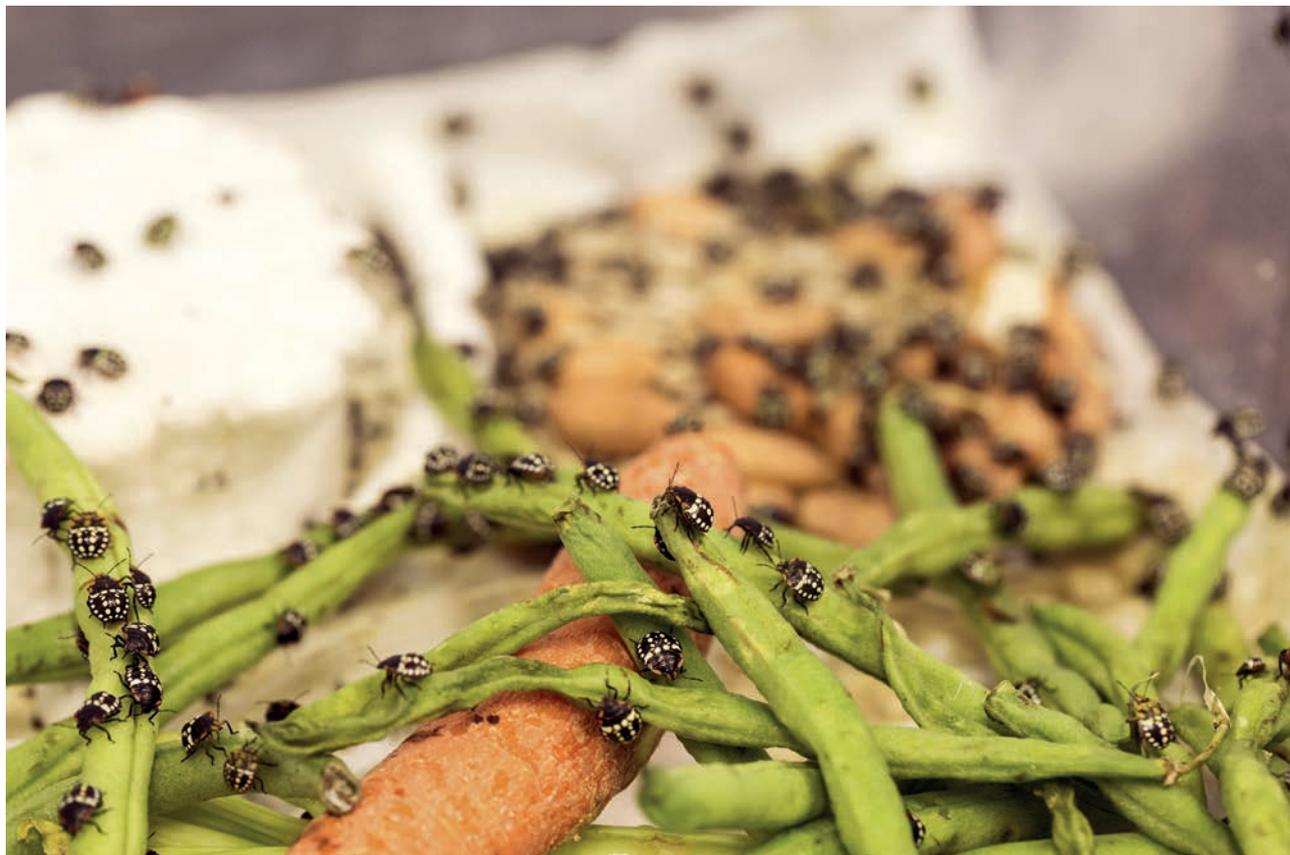


Photo © Jeremy M. Lange/The New York Times-REDUX-REA

Élevage de punaises par le groupe Bayer à des fins de recherche dans son Centre d'Innovation Agrochimique de Morrisville (Caroline du Nord), 19 avril 2016.

« Aujourd'hui, 3 sociétés transnationales détiennent les 2/3 de l'offre globale de semences et de pesticides, tout en investissant le secteur des services numériques à l'agriculture et en s'alliant avec les équipementiers. »

b) L'amélioration des plantes cultivées consiste à les adapter au paquet technologique industriel (engrais, pesticides, mécanisation, irrigation...) destiné à augmenter le rendement des monocultures. Cette adaptation se fait *ex situ*, par croisements dirigés et par multiplications réalisées dans les conditions de culture standardisées des stations d'expérimentation. Une même variété peut ainsi être cultivée à l'aide du même paquet technologique dans de nombreux terroirs différents d'un même continent. L'homogénéité (H) et la stabilité (S) des caractères phénotypiques qui caractérisent l'adaptation de chaque variété à ce paquet technologique permet de la distinguer (D) de toutes les autres variétés afin d'attribuer un titre de propriété (certificat d'obtention végétale, ou COV) à son obtenteur, tout comme les limites définies par le cadastre permettent le développement de la propriété foncière et la mise en marché de la terre. Le marché anonyme, national puis régional, remplace les échanges interpersonnels locaux. L'autorisation de mise en marché (certification et/ou catalogue) des semences exclut les semences paysannes en exigeant d'elles qu'elles satisfassent les mêmes standards DHS que ceux du COV. Le marché formel remplace ainsi des millions de paysans sélectionneurs locaux par quelques milliers d'obtenteurs nationaux.

Les échanges de semences destinées à la recherche, à la sélection ou à la culture pour l'autoconsommation de la récolte (agriculture vivrière des pays pauvres et jardinage amateur des pays riches) sont cependant exonérés des obligations réglementaires. Ces exceptions permettent la conservation *in situ* et le renouvellement des millions de populations paysannes qui constituent le réservoir dans lequel les sélectionneurs prélèvent leurs ressources phylogénétiques⁽³⁾. Le concept de « bien commun de l'humanité » garantit le libre accès de l'industrie à ces ressources tandis que le Catalogue officiel des espèces et variétés végétales et la certification interdisent aux agriculteurs qui les ont fournies gratuitement de se les échanger en dehors de la niche de l'agriculture vivrière. Les agriculteurs qui écoulent leur production sur le marché deviennent les utilisateurs obligés des semences commerciales dont la

(3) Plus de 7 millions d'accessions ont été collectées dans les champs des paysans et stockées dans les banques de gènes (Ndlr : accession est le nom donné à un lot de semences pour identifier celui-ci lorsqu'il entre dans une banque de semences. Ainsi, dans un village donné, pour une même variété paysanne, plusieurs échantillons peuvent être collectés chez différents paysans. Ils constitueront alors autant d'accessions pour la banque de semences. Source : http://www.inter-reseaux.org/IMG/pdf/P39_40_Reperes.pdf).

culture fournit aujourd'hui le quart de la nourriture disponible sur la planète.

c) **La transgénèse** ⁽⁴⁾ consiste à introduire un gène étranger dans une cellule végétale afin de lui conférer un nouveau trait phénotypique. La sélection des espèces végétales quitte ainsi la station d'expérimentation pour rejoindre le laboratoire. La cellule génétiquement modifiée est multipliée *in vitro*, puis régénérée en une plante entière qui peut désormais être croisée avec de multiples variétés ainsi enrichies du nouveau caractère recherché. Les transgènes sont protégés par des brevets. Les marqueurs génétiques permettent de les distinguer de tout gène présent dans une plante issue d'une sélection classique, et ce, depuis le champ jusqu'au rayon du supermarché. Ils offrent ainsi au brevet l'outil technique susceptible d'identifier facilement toute contrefaçon et de supprimer les exceptions du sélectionneur et de l'agriculteur garanties par le COV. La portée du brevet s'étend à toute plante contenant le transgène concerné, que ce soit par reproduction d'une plante issue du procédé breveté ou par contamination résultant de flux non intentionnels de pollen ou de graines transgéniques. Là où des cultures transgéniques s'installent, les cultures non transgéniques disparaissent.

En 1991, la Convention UPOV ⁽⁵⁾ évolue pour faciliter la coexistence entre le COV et le brevet. Elle étend tout d'abord la définition de la variété aux caractères génétiques ⁽⁶⁾ susceptibles de prouver une contrefaçon, puis elle étend la protection qu'offre le COV :

- à la variété essentiellement dérivée (la variété + un gène identifié par marqueurs) afin de permettre un partage des droits de licence entre le détenteur du brevet portant sur le gène et celui du COV sur la variété considérée,
- aux semences de ferme qualifiées de contrefaçons qui peuvent être autorisées sous réserve du versement de royalties à l'obteneur. Ce sont ainsi les agriculteurs qui paient la facture de la distorsion de concurrence qui pénalise le COV face au brevet.

Le marché des gènes brevetés reste néanmoins bien plus important que celui des variétés DHS. Celui-ci est mondial et s'étend à de multiples variétés et espèces. De plus, la réglementation OGM génère un coût qui ne peut être amorti qu'à l'échelle de marchés internationaux. L'accès aux brevets des concurrents prime dès lors sur l'accès à leurs collections de ressources génétiques privées. Cette course aux brevets génère une première concentration de l'industrie semencière autour d'une dizaine de sociétés multinationales détentrices des plus gros portefeuilles de brevets. Pour protéger son tissu industriel qui s'appuie principalement sur les obtentions végétales protégées par les COV, l'Europe limite l'exception des semences de ferme à 21 espèces, oblige les agriculteurs à payer des royalties aux obtenteurs de COV, et non aux détenteurs des brevets, étend l'exception du sélectionneur au nouveau brevet unitaire européen et restreint les cultures transgéniques. Ces dernières couvrent aujourd'hui 10 % des surfaces cultivées de la planète, mais elles fournissent une proportion bien moindre de la nourriture humaine disponible, car la majorité d'entre elles sont destinées à

l'alimentation animale, à l'industrie textile ou aux agrocarburants, et elles sont particulièrement gourmandes en terrains fertiles.

d) **Les nouvelles techniques de modification génétique** bouleversent ce fragile équilibre.

- **La mutagenèse** permet d'obtenir des modifications génétiques semblables à celles de la transgénèse, non pas en introduisant dans la plante un gène étranger, mais en modifiant les gènes de celle-ci grâce à des agents mutagènes artificiels. À ses débuts, cette technique était trop aléatoire pour permettre l'octroi de brevets qui exigent que l'invention soit reproductible. De ce fait, les premières plantes modifiées par mutagenèse ne sont couvertes que par leur seul COV.
- **La mutagenèse *in vitro* assistée par marqueurs** est un procédé microbiologique suffisamment reproductible pour pouvoir revendiquer un brevet. La sélection préalable par marqueurs des cellules soumises au stress mutagène permet en effet un taux d'obtention du caractère génétique souhaité dépassant les 60 % et pouvant même atteindre les 70 %. La sélection par marqueurs après le stress mutagène permet d'économiser les mises en culture destinées à identifier les plantes exprimant le caractère recherché, ce qui rend le procédé plus économique. Contrairement au transgène, le gène modifié par mutagenèse n'est pas décrit d'une manière permettant de le distinguer d'un gène issu de mutations spontanées, en milieu naturel. La plante issue de mutagenèse *in vitro* se distingue néanmoins d'une plante issue d'une mutation naturelle. L'intensité du stress mutagène artificiel et la multiplication *in vitro* provoquent en effet de multiples autres modifications génétiques qui ne peuvent pas être toutes éliminées par croisements successifs. Ces modifications non intentionnelles ne sont pas décrites dans les brevets. L'absence de distinction qui en résulte pose des problèmes juridiques insolubles quant à la portée des brevets. Ces problèmes se résolvent soit par des échanges réciproques de droits de licence, soit par la négociation (au profit, le plus souvent, de l'entreprise la plus puissante). De ce fait, un agriculteur poursuivi en justice pour la reproduction d'un gène naturellement présent dans ses cultures, mais semblable au gène breveté, est toujours perdant.
- **Les nouvelles techniques de mutagenèse dirigée** consistent à introduire dans la cellule du matériel génétique préparé à l'extérieur de celle-ci afin d'en modifier certains gènes de manière ciblée. Contrairement à la transgénèse végétale, le matériel génétique introduit n'est plus identifiable dans le produit final. La modification génétique revendiquée par un brevet est dans ce cas décrite d'une manière qui ne permet pas de la distinguer d'une mutation spontanée. Les revendications de la plupart des brevets ne portent ici que sur l'information

(4) Ainsi que la fusion cellulaire d'espèces sexuellement non compatibles.

(5) Union pour la protection des obtentions végétales.

(6) Une variété est définie par l'« expression des caractères résultant d'un certain génotype ou d'une certaine combinaison de génotypes ».

génétique dématérialisée liée au nouveau trait phénotypique, et ce, quel que soit le procédé utilisé pour l'obtenir. Dès lors, la protection du brevet s'étend à toute plante qui contient cette information génétique et qui exprime sa fonction, qu'il s'agisse de la reproduction d'une plante directement issue de l'invention brevetée ou résultant d'une contamination génétique, ou bien encore que celle-ci présente un trait natif semblable.

Ces brevets sur les traits natifs permettent à leurs détenteurs de s'approprier l'ensemble des ressources phyto-génétiques et des semences existantes. Pour faire face à de tels brevets développés par les industries pharmaceutiques et cosmétiques, la Convention sur la diversité biologique a remplacé le concept de « bien commun de l'humanité » par celui du « partage des avantages ». Mais en l'absence de contrôle effectif des échanges de ressources génétiques et de l'origine des ressources utilisées lors de la mise sur le marché de nouveaux produits, aucun partage monétaire n'a jamais été opéré.

Le sélectionneur d'informations génétiques brevetées ne travaille plus avec des graines physiques. Il programme, *in silico*, de puissants moteurs de recherche pour identifier dans d'immenses bases de données numériques des liens reliant certains caractères génétiques à certains caractères phénotypiques recherchés, ces liens constituant une information génétique susceptible d'être brevetée. Il modélise ensuite des réarrangements génétiques improbables permettant à diverses plantes d'exprimer ces informations génétiques. Enfin, un laborantin est chargé de bricoler au mieux ces plantes.

Mais la vie biologique n'obéit pas aux lois mathématiques des modèles informatiques. Comme le souligne la biochimiste généticienne Emmanuelle Charpentier ⁽⁷⁾, « *pour certaines applications, il y a encore le problème des mutations dites "hors cible" – c'est à dire non voulues –, qui ne pourront probablement jamais être totalement exclues* ».

Cela importe fort peu aux sélectionneurs d'informations génétiques ! Pour eux, l'important est que la portée du brevet sur l'information virtuelle dématérialisée puisse ainsi s'étendre aux plantes du monde physique réel.

Cet « abus » du droit des brevets engendre une course aux informations détenues par les concurrents, une course à l'origine des récentes mégafusions. Elle amène aussi les sociétés transnationales à réclamer de profondes modifications du cadre réglementaire, notamment :

- la disparition des obligations de DHS pour l'enregistrement. N'étant plus indispensables pour garantir la propriété industrielle, ces contraintes retardent trop l'accès au marché. L'industrie souhaite les remplacer par ces nouveaux outils de sélection que sont les marqueurs génétiques,

- un glissement du COV vers son identification au moyen de marqueurs génétiques, grâce aux techniques de phénotypage et de génotypage à haut débit,
- la suppression de l'exception du sélectionneur durant les cinq premières années suivant l'octroi d'un COV. Les marqueurs génétiques permettent de supprimer les mises en culture destinées à observer les nouveaux caractères phénotypiques obtenus suite à un croisement et de gagner ainsi cinq ans pour sélectionner une nouvelle variété en utilisant une variété protégée. Cette suppression vise à permettre à l'obtenteur de retrouver le monopole absolu dont il bénéficiait avant l'invention de ces marqueurs, celui de l'exclusivité de l'exploitation de sa variété durant les dix premières années,
- le remplacement de la réglementation OGM actuelle exigeant évaluation, traçabilité et suivi de tout produit issu d'un procédé d'obtention « non naturel » par une réglementation assouplie concernant uniquement les produits, et ce, quel qu'ait été le procédé d'obtention. Ce glissement réglementaire supprimerait l'étiquetage OGM, qui certes provoque le rejet des consommateurs, mais garantit aussi la traçabilité des brevets. Sans traçabilité, la portée des brevets sur les informations génétiques obtenues par les nouvelles techniques de modification génétique s'étendrait à des traits natifs. Une réglementation de tous les produits quel que soit leur procédé d'obtention imposerait aussi de nouveaux coûts et des normes d'accès au marché qui viendraient se substituer au catalogue DHS pour barrer la route aux semences paysannes, que celles-ci soient modernes ou traditionnelles.

Les risques biologiques, sanitaires et environnementaux générés par les nouvelles techniques de modification génétique, que ce soit par leur capacité à produire des armes de destruction massive ⁽⁸⁾ ou par leurs effets hors cible, imposent l'évaluation et la traçabilité des produits qui en sont issus. Les risques d'appropriation de l'ensemble des semences existantes par des brevets portant sur leurs traits natifs et le risque d'une prise de contrôle de l'alimentation mondiale par les actionnaires anonymes de trois sociétés transnationales imposent, quant à eux, l'abandon de tout droit de propriété industrielle sur le vivant.

(7) Emmanuelle Charpentier est la co-inventrice d'une des techniques les plus performantes pour réaliser ces bricolages, le CRISPR-Cas9, voir : http://www.sciencesetavenir.fr/sante/emmanuelle-charpentier-il-y-a-toujours-un-risque-que-crispr-cas9-soit-mal-utilise_105292

(8) https://www.dni.gov/files/documents/SASC_Unclassified_2016_ATA_SFR_FINAL.pdf

The misuse and malicious uses of the new biotechnologies

By BrigGen (ret'd) Ioannis (John) GALATAS

MD, MA, MC (Army), Manager, CBRN Knowledge Center @ International CBRNE Institute (BE)

Being one of the sources of independent CBRNE (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear and Explosive) expertise, the International CBRNE Institute Belgium (ICI) aims at promoting and developing best practices, standards and innovations in the CBRNE field.

The ICI aims to enhance CBRNE risk mitigation at regional, national and international levels. It engages in a wide range of CBRNE-related activities including developing and supporting academic and policy-related research, organizing conferences, seminars and workshops as well as professional development programs for responders. In these activities, the ICI collaborates with other partners such as institutional, academic and corporate bodies and aims to be at the forefront of CBRNE-related activities, from policy to practical application.

The Knowledge Centre (KC) is a body within the ICI that aims to provide leadership, best practices, research, support and/or training in the CBRNE area. The pallet of competencies includes technology, business concept, skill sharing or a broad area of study.

The KC consists of two parts, namely the CBRN KC and the Explosives KC; both are coordinated by a Steering Committee, responsible for external relations and visibility, while the members of the KCs are pooled in a "Community of Experts" organized in Task Forces (TF). Each KC is represented by a Chairman; Professor Yvan Baudoin for the EKC and Brigadier General (ret'd) John Galatas for the CBRNKC.

John is the author of the article "The misuse and malicious uses of the new biotechnologies"; he proposes here a state of the art about the new biotechnologies and their possible applications.

(Abstract by Yves DUBUCQ, Managing Director ICI)

Several bacterial, viral agents and toxins can pose public health risk in the event of a bioterrorist or biological warfare attack. These agents, if used in any such attacks, can pose a difficult public health challenge and cause large number of casualties, and will be difficult to contain. The alleged use of biological agents is a serious problem and the risk of using these agents in a bioterrorist attack is increasing.

History dictates that bio-warfare goes back in time from the 14th century medieval siege of Kaffa (Feodosiya, Ukraine) by the Tatars who tossed dead or dying plague victims into the city and later (1763) when British troops provided blankets and linens used by smallpox victims to native Indians (Fort Pit, Ohio River Valley incident), all the way to most recent (1984) Rajhneeshee cult members who attempted to influence local elections in The Dalles (Oregon, USA) by contaminating salad bars with *Salmonella typhimurium* (food poisoning) and of course the 2001 an-

thrax letters global scare and certain incidents with ricin letters (2003 and 2013).

Biological warfare agents are microorganisms like virus, bacteria, fungi, protozoa or toxins produced by them, that give rise to diseases in man, animals or plants, when deliberately dispersed in an area (see the table 1).

These agents can cause large-scale mortality and morbidity, incapacitating a large number of people in the shortest possible time. The use of biological warfare (BW) agents can be covert or overt and they differ from conventional weapons by way of several unique properties. The effects of these agents are not instantaneous and require from few hours to weeks (incubation period) before the symptoms appear in the affected population (see the table 2).

These attacks require a release of small quantity of viable material, are capable of self-replication and can cause a disease outbreak in an area. Viruses are capable of



Photo DR

The International CBRNE Institute Belgium.

	Agents	Disease	Route of infection	Possible release
Bacteria	<i>B. anthracis</i>	Anthrax	Aerosol	Spores
	<i>Y. pestis</i>	Plague	Aerosol	Vegetative cells
	<i>B. melitensis</i>	Brucellosis	Aerosol	Vegetative cells
	<i>B. abortus</i>	Glanders	Aerosol	Vegetative cells
	<i>B. mallei</i>	Melioidosis	Aerosol	Vegetative cells
Viruses	<i>B. pseudomallei</i>			Vegetative cells
	Variola virus	Smallpox	Aerosol	Vegetative cells
	Ebola virus	Ebola hemorrhagic fever	Aerosol	Vegetative cells
Toxins	Marburg virus	Marburg hemorrhagic fever	Aerosol	
	<i>C. botulinum</i>		Ingestion food/water	Virus particles
	<i>S. aureus</i>	Botulism	Food/water	Virus particles
	Ricin (plant)		Food/water	Virus particles
	Trichothecene (fungus)	Staph. Enterotoxin type B	Food/water	Virus particles
	Ricin toxin			Toxins
	T2 toxin			Toxins
				Toxins
				Toxins

Table 1

replication only inside a living cell and are pathogenic to man, animals and plants. They consist of proteins and nucleic acids (DNA and RNA) and multiply and spread much faster. Bacteria are single-celled prokaryotic organisms and with a definite cell wall. Fungi are unicellular or multicellular, eukaryotic organisms and have no chlorophyll. Several fungal species are known to cause diseases in plants and few of them in humans as well (e.g. allergies). Toxins are secondary metabolites produced by bacteria, fungi, algae, plants, fishes, crustaceans and molluscs and are known to act in very low concentrations and can affect the functioning of cells

Developments in areas like physics, chemistry, engineering, computational and material sciences greatly impact progress in biotechnology. Genetic engineering, biotechnology, toxicology, molecular biology and other related sciences have also made it possible to create a new generation of biological weapons (BW). Scientific and technological developments which would lead to transformation in organisms to be used as BW could include (i) increase in the virulence and antibiotic resistance of pathogenic agents; (ii) enhancing non-transmissible agents for airborne transmission; and (iii) creating organisms or biological products capable of acting on humans and ecosystems (parasites, insect-pests, disease vectors, etc.).

The Biological and Toxin Weapons Convention (BTWC) entails prohibition of the development, production, stockpiling and acquisition of biological and toxin weapons. Efforts were made to negotiate a protocol to include detailed investigation and verification to ensure that participating countries fulfilled their obligations of non-acquisition or retention of microbial or other biological

Agent	Incubation period (days)	Person to person transmission	Morbidity/mortality if untreated
<i>B. anthracis</i>	1-5	No	High/high
<i>Y. pestis</i>	2-3	Yes	High/high
<i>B. melitensis</i>	5-60	No	High/low
<i>B. abortus</i>	3-7	No	High/low
<i>B. mallei</i>	3-7	No	High/low
<i>B. pseudomallei</i>	1-5	No	High/high
Variola virus	7-17	Yes	High/high
Viral hemorrhagic fevers	4-21	Yes	High/high

Table 2

agents or toxins harmful to plants, animals and humans, in types and in quantities that would have no justification for prophylactic, protective and other peaceful purposes.

BTWC is apprehensive of development of dual-use technologies in the areas of genetic engineering, biotechnology and microbiology, for high growth of products and processes that are capable of being used for purposes inconsistent with its objectives and provisions. These include all microbial and other biological agents or toxins, naturally or artificially created or altered, irrespective of their origin or method of production. Increased knowledge of uses of many pathogenic species of micro-organisms, extraction of toxins and other biological agents and the pace of development in civil biotechnology further accentuate the possibilities of production and hostile use of biological agents. Dual-use technologies, even though they may not in principle contravene BTWC, can be used to create agents for offensive purposes. Current efforts by nations focus intensively on technologies for creating new means of protection against biological threats.

Technical developments of major concern

- **Bio-defense:** Scientific and technological changes in detection, identification, diagnosis and protection provide increased capabilities to counter or protect against biological weapons.
- **Genetic modifications:** Considerable research on genetically modified live vaccines able to immunize simultaneously against multiple antigens while knowledge of the molecular basis of antigens led to antibody reagents of improved specificity.
- **Mechanism of action of micro-organisms:** Using molecular biology, mechanisms of virulence and infection have been identified, raising fears for deliberate manipulation of these mechanisms (e.g. via transferring genetic traits into naturally infectious micro-organisms or via altering their immunogenicity thus invalidating both vaccines and diagnostic methodologies).
- **Micro-biological developments:** Better knowledge of protein synthesis and assembly led to production and isolation of various proteins (e.g. *Escherichia coli*; *Yersinia spp.*).
- **Human Genome Project (HGP):** Identification and localization of genes causing hereditary diseases and simplification of the development of pharmaceutical drugs for treatment of hereditary diseases. HGP provides sufficient data on ethnic genetic differences between population groups, raising fears for future “ethnic bombs” (micro-organisms attacking known receptor sites or targeting DNA sequences inside cells by viral vectors). A study in the US on the Y-chromosome and mitochondrial DNA in populations from different regions has suggested that the data generated could be used for developing methods to selectively disturb cellular respiration and energy exchange, sexual reproduction and a number of other important functions connected with the Y-chromosome. A recent study in Taiwan has discovered that Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) can be associated with specific genetic profiles.

Human Genome Project (HGP) – completed in 2003 – discovered all the estimated 20,000-25,000 human genes and determined the complete sequence of the three billion DNA subunits bases in the human genome.

- **Toxins and Regulators:** Large-scale extraction and production (lower cost/shorter time) of potent toxins, which until now were available only in minute quantities from immense amounts of natural biological materials. Understanding of bio-regulators and their effects, when present in abnormal concentrations. The possibility to manipulate toxins or bio-regulators or to produce them in pure form in large quantities opens up new perspectives that have to be considered with implications for BTWC. Bio-regulators are considered to pose a serious threat of being used for illicit purposes due to the increased understanding of inter- and intra- cellular processes and control of central biological processes of mammalian systems, including human. Much interest these days has been generated in identification and purification of toxins from marine resources having therapeutic potential. Though isolated in small quantities, they have already been shown to have potential of exploitation for generating significant amounts of bioactive substances of both therapeutic and harmful effects. Recently a bioactive peptide, a synthetic conotoxin compound produced by cone snails, has been licensed for use in the treatment of severe chronic pain. Botulinum toxin is a therapeutic for a number of disease conditions. The catalytically active and toxic A-subunit portion of these toxins conjugated with antibodies raised against specific antigens found on the surface of tumour cells is used for site-directed anti-cancer therapy. B-subunit toxins are being exploited to study intracellular delivery mechanisms like delivery of therapeutic agents to neural cells for the treatment of neural dysfunctions. It is also well known that botulinum toxin is a potential bio-agent for military use.

Of equal importance are applications of biotechnology in directed molecular evolution such as genetic modification, recombinant technologies, proteomics, bio-informatics, and synthetic and systems biology.

Recombinant DNA (R-DNA) Technologies

Rapid and relatively inexpensive identification, characterization, mapping, manipulation and synthesis of genes and short strands of genetic material.

- **Genetic engineering:** Through reverse genetic engineering, researchers can introduce viral RNA into bacterial cells, where it can then be manipulated much more easily (e.g. poliovirus, yellow fever virus, H1N1, influenza A, rabies, corona viruses, H5N1).
- **DNA synthesis:** Generation of genetic sequences that specifically program cells for the expression of a given protein (e.g. poliovirus, 1918 influenza virus).
- **Genome sequencing:** Generation of genomics’ data for a number of pathogenic micro-organisms leading to insights of their mode of action but also, if misused, could lead to conversion of a harmless organism into a pathogenic variant difficult to handle.

- *Fusion protein*: Insertion of a toxin in a protein, enabling it to identify and kill specific cells (cancer) but also if properly modified to kill cells essential to life.
- *Combinatorial chemistry*: Generation of huge libraries of synthetic compounds with diverse properties and screen them for activity against biological drug targets. If misused, can lead to compounds able to interact with physiological pathways leading to diseases.
- *High-Throughput (HTP) Technologies*: Related technologies (automated sequencing, mass spectrometry proteomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics) generated a wealth of genetic information that might lead to identification of toxic compounds for both humans and animals.
- *Directed Drug Design*: Technique allowing to target a desired site and function, and design a drug with particular properties instead of screening via genetic libraries.
- *Synthetic Biology*: Combined technologies allow researchers to develop a registry of biological parts and essentially create tiny programmable computers from living organisms with various future applications (e.g. re-engineered bacterial proteins when tagged with TNT® are able to detect chemical or biological agent signatures or clean up environmental pollutants).
- *DNA Shuffling*: Homologous recombination of genes by random fragmentation and polymerase chain reaction reassembly and amplification to evolve genes and novel proteins with novel or improved functions but, if misused, generation of lethal bacteria and virus is possible.
- *Artificial synthesis of viruses*: Small viruses are being synthesized, based on availability of genetic code (e.g. poliovirus [2002]). For still larger viruses like smallpox, technologies are being tried to introduce DNA changes into the genome of other family members of poxviruses, which may lead to a change in the host range of these viruses to include humans.
- *RNA interference (RNAi/siRNA)*: Technology suppressing cellular production of certain proteins in the physiological processes in order to halt undesirable processes or stimulate desirable ones of importance in therapeutic use (e.g. use of aptamers (short, single-stranded nucleic acids) and tadpoles (protein-DNA chimeras) for inhibition of blood clot formation or age-related ocular degenerative conditions. In theory, silencing of genes that function in innate immunity could lead to conditions that mimic, at least superficially, natural disease.

Genomics and Proteomics

Use of advanced sequencing technologies (*genomics*) led to mapping of the molecular signatures of the bioregulatory systems of the body and how these regulatory pathways respond to disease-induced disturbance. *Proteomics* can differentiate isolates or strains and greatly enhance our knowledge of host-pathogen interactions, protein-protein interactions, host response to infection and pathogenesis.

The information, which is critical as target for therapeutic and preventive intervention or manipulation, can also be used for a novel biological attack.

Vaccines and Therapies

Significant advances in technologies, accompanied by sophistication in engineering processes, have helped in the diagnosis of and development of antiviral drugs, especially reverse transcriptase inhibitors, DNA polymerase inhibitors or protease inhibitors for treatment of a range of infectious and non-infectious diseases like HIV, hepatitis B and C and malaria, influenza viruses H1N5, H1N1, etc. Vaccines and anti-viral drugs of defence interest are also being developed, including anthrax, poxvirus infections, etc.

Penetration enhancers with ability to penetrate the skin or mucous membranes to improve the absorption of medicinal drugs also lower the threshold at which microorganisms or toxins become harmful. The potential benefits of advances in technology for delivery of drugs and vaccines also raise the potential for misuse, such as making new routes for the delivery of biological warfare (BW), especially immune modulators and immune stimulators to attack the immune system. Such methods could also result in the intentional or unexpected discovery of compounds with potential for misuse.

Computational Biology and Bioinformatics

Bioinformatics is the application of large-scale data analysis techniques to the life sciences, encompassing such areas as biology and medicine, computer science, statistics, mathematics and physics. These advances could also be misused in the development of pathogen strains with increased virulence or drug resistance, or with improved stability to assist survival within the environment. The complementarities and synergy of technologies used in biotechnology, nanotechnology and information technology are converging in ways that will enable life processes to be manipulated, with far-reaching implications and great potential for nefarious and disastrous outcomes.

Nanotechnology

Designing, characterization, production and application of structures, devices and systems by controlling the shape and size of materials at nanometre scale. This technology combines biotechnology, synthetic biology and information technology to design molecular structures (e.g. new drugs) capable of performing a wide range of functions. Interactions between nano-particles and living cells and material provide for the synthesis of novel substances, which possess greater toxicity and irreversibility of action than any identified previously. This ability of nano-particles to easily pass through human biological barriers when combined with qualitatively new toxicological properties, and its irreversible consequences, could lead to the creation of a new class of physiologically active materials that could become the basis for developing a new type of lethal bio-weapons. For emerging technologies in this field with potential for development of novel or enhanced biological agents with improved delivery methods, it is difficult to predict the outcome of many research areas and thus the impact on potential biological weapons'

applications. That nanotechnology has the potential to deliver toxic agents maliciously is evidenced by the fact that the European Commission has published a Nanotechnology Action Plan and the Organization for Economic Cooperation and Development is working to promote international cooperation in the health and environmental safety-related aspects of manufactured nano-materials. Anthrax spores sent in the letters were coated with a very rare, high-tech glass polymer nano-material to avoid clumping thus easing aerosolization and consequent inhalation.

Polymers

Polymers are substances with a high molecular mass composed of a large number of repeating units (monomers). Biological macromolecules or natural polymers include carbohydrates, starch, cellulose, glycogen and chitin. Synthetic polymers (smart polymers) made out of glycolic and lactic acids and other biodegradable materials have shown properties of stimulus responsiveness to the environment and can be used for a variety of purposes related to biotechnology and biomedicine (e.g. molecular imprinted polymers in combination with peptides used in diagnosis of mycotoxins).

Drug Delivery

A number of new matrices have been identified as carriers for prolonged and sustained delivery of drugs and pharmaceuticals (e.g. nano-emulsion technologies using large porous particles for drug delivery in the lungs). Alternatively, these techniques could potentially be used to develop highly efficient aerosol delivery systems for viruses and small bacteria, toxins or chemical compounds for bio-warfare/terrorism purposes.

Micro-encapsulation

Prolongation of the shelf life of micro-organisms or proteins in the body or the environment by coating or enclosing them in a biopolymer capsule. This knowledge might enhance the harmful spread of micro-encapsulated peptides, proteins including toxins and bioregulators, and micro-organisms while avoiding environmental exposure to ultraviolet light and other oxidative stresses.

Aerosol Technology

Aerosol technology is among the widely accepted delivery vehicles to deliver biologically active organisms or compounds, including therapeutic molecules, to target structures (e.g. via use of micro-encapsulation techniques or bacterial plasmids). Evolving technologies raise concerns about the delivery of bio-regulators and other toxic substances through use of aerosol technology.

Plant Pests and Diseases

The spectrum of biotechnology applications in agriculture includes generation of improved crops; microbes; use of molecular markers to tag genes of interest; accelerating of breeding through marker-assisted selection; fingerprinting of cultivars; DNA-based diagnostics for pests/pathogens of crops; and assessment and monitoring of biodiversity. But the use of modern technologies to improve the quality

and quantity of farm products as well as food products raises possibilities also for modifications leading to agro-terrorist activities. Farms and food supply remain among the most exposed targets, and impossible to guard adequately.

Bio-pharming

Plants and animals are used to produce bioactive molecules intended for industrial products and pharmaceuticals. Bio-pharming enables production of vaccines and antibodies that otherwise are too expensive or inefficient to produce using conventional production methods. The same technologies, however, are helping the scientists to explore plants as a cost-effective way to produce agents capable of bio-warfare or as antibodies for use against potential bio-warfare agents. Genetic modification of plants renders them more lethal than non-transgenic crops. Large quantities of bio-regulatory or other toxic proteins having potential to be used as biological agents can be produced in a short time, eliminating the risk of discovery.

Biological Pest Control

Significant progress has been made in the study of microbial agents for the purpose of biological control of pests and diseases of plants (i.e. *Bacillus thuringiensis* transgenic crops). At the same time, knowledge gained in the areas of dissemination technology of bio-pesticides could be misused by an aggressor to release organisms or toxins harmful to crops, animals and to some extent in humans.

Bio-prospecting

Technologies exploring the immense biological and chemical diversity in nature that has been difficult to access by natural methods.

Bio-remediation

Bio-remediation technologies are being used worldwide to clear the environment of the harmful effects of the pollutants and convert them into useful products. Czech scientists, for example, have used bio-remediation technologies to detoxify mustard gas (yperite), using enzymatic catalysis with haloalkane dehalogenases. Haloalkane dehalogenases also provide useful applications in the production of alcohols to treat Alzheimer's disease or in biosensors to detect chemicals in the environment.

Non-lethal Biological Weapons (NLBW)

Non-lethal weapons are intended to incapacitate personnel or materiel without visible injury or damage. Studies for creating NLBW are reported in the field of allergology, specifically the production of genetically engineered allergens. Recombinant allergens would include elements from the pollen of plants and epidermal and microbial allergens. Creation of highly productive recombinant strains will make it possible to produce large volumes of allergens in short periods of time. Another area for NLBW is reportedly based on the development of biological agents capable of pathologically acting directly on the genomes of people and animals without an infectious

process. Pathology symptoms of such agents would have a lifelong nature, resemble hereditary diseases and be inherited from generation to generation, decreasing the viability of that hereditary line.

The social and economic consequences of outbreaks of animal and plant diseases are significant. The bubonic plague epidemic of 1994 in India, the outbreak of *foot-and-mouth disease* in 2001 in Great Britain, epidemics of bird influenza H7N3 in Canada in 2004 and H7 virus in 2005 in North Korea, the 2003 epidemic of atypical pneumonia in Hong Kong, have been examples of huge economic loss. These epidemics also caused destruction of animals and birds leading to reduction in tourism and a significant loss of exports. These financial implications become the source of motivation to create agents for use for prohibited purposes. This also increases significantly the danger of novel anti-animal and anti-plant biological weapons being developed. Virtually all of the developments connected to agents of infectious disease can be realized not only for human pathogens, but also for animal and plant pathogens.

The Road To Weaponization

Some of the advanced technologies, tools and designs that lead to weaponization are :

- Rendering a vaccine ineffective.
- Conferring resistance to therapeutically useful antibiotics or antiviral agents in pathogenic organisms to produce an untreatable pathogen that is resistant to common antibiotics.
- Enhancing the virulence of a pathogen or rendering a non-pathogen virulent, to inflict increased human damage.
- Increasing the transmissibility of a pathogen so that it is more easily transmitted through a population.
- Altering the host range of a pathogen so that people would lose immunity to the disease.
- Enabling the evasion of diagnosis and/or detection by established methods so that in case of biological attack, there is delay in diagnosis and subsequent treatment.
- Undertaking genetic sequencing of pathogens to reconstruct a pathogen or develop a novel pathogen for deployment against a target population with no natural immunity.
- Synthesizing pathogenic micro-organisms to facilitate reconstruction of extinct or construction of novel pathogens.
- Enabling weaponization of a biological agent or toxin in making biological attacks more likely; and.
- Experimentation with the smallpox virus so that it could be used in a biological attack.

In conclusion

There is no doubt that biotechnology have already made gigantic steps allowing a better understanding of how human, animal and plant organisms function. More and highly sophisticated technologies will surely follow. But this progress is not immune to malicious actions leading to overt and covert destruction and disruption of modern societies. It is mainly depending on humans to decide if they

will prefer peace and progress for good or choose evil that will eventually end life in our already suffering planet.

“Pandora’s Box had been opened and monsters had come out. But there had been something hidden at the bottom of Pandora’s Box. Something wonderful : Hope!” (Lisa Marie Rice (author), *“Breaking Danger”*).

Bibliography

MICHAEL (J.) Ainscough, Colonel, USAF (April 2002). Next Generation Bioweapons: The Technology of Genetic Engineering Applied to Bio-warfare and Bioterrorism. The Counterproliferation Papers; Future Warfare Series n°14; USAF Counterproliferation Center, Air War College, Air University Maxwell Air Force Base, Alabama. <https://fas.org/irp/threat/cbw/nextgen.pdf>.

HARRIS (Elisa D.), Dual-Use Threats: The Case of Biological Technology. Governance of dual-use technologies. Chapter 2; pp. 60-111. <http://www.cissm.umd.edu/sites/default/files/Dual-Use%20Threats-The%20Case%20of%20Biotechnology%20-%20Harris.pdf>

The Biological Weapons Convention and dual use life science research. Prepared by the Biological Weapons Convention Implementation Support Unit <https://unoda-web.s3-accelerate.amazonaws.com/wp-content/uploads/assets/media/A0A11A45A43D051FC1257B1D0041B BC7/file/BWC%2BDURC%2BBackground%2Bpaper-%2BSummary.pdf>

Innovation, Dual Use, and Security: Managing the Risks of Emerging Biological and Chemical Technologies. Edited by Jonathan B. Tucker (Publication Year: 2012) <https://muse.jhu.edu/book/20557>

EVANS (Nicholas G.). Contrasting Dual-Use Issues in Biology and Nuclear Science. On the Dual Uses of Science and Ethics; Chapter 16; pp. 255-273 <http://press-files.anu.edu.au/downloads/press/p265391/pdf/ch161.pdf>

Biotechnology research in an age of terrorism: Confronting the dual use dilemma. Committee on Research Standards and Practices to Prevent the Destructive Application of Biotechnology Development, Security, and Cooperation Policy and Global Affairs; National Research Council of the National Academies. The National Academies Press – Washington, D.C. www.0309089778.pdf

MAZZONE (Andrea), (Fall 2013). The Use of CBRN Weapons by Non-State Terrorists. Global Security Studies, Fall 2013, Volume 4, Issue 4; pp. 23-30. <http://globalsecuritystudies.com/Mazzone%20CBRN-AG.pdf>

LENTZOS (Filippa), (November 2015). Dual Use in Biology and Biomedicine. Background Paper; Department of Social Science, Health and Medicine, King’s College, London, UK. <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Background-paper-2016-Dual-use.pdf>

BAUER (Sibylle) & BROMLEY (Mark), (March 2016). The dual-use export control policy review: Balancing security, trade and academic freedom in a changing world. EU Non-proliferation Consortium; Non-proliferation Papers (n° 48). https://www.sipri.org/sites/default/files/EUNPC_no-48.pdf

L'édition du génome : une vraie technologie de rupture

Par Hervé CHNEIWEISS

Médecin neurologue, président du Comité d'éthique de l'INSERM

Il est fréquent que des découvertes scientifiques fassent la une de l'actualité et que les médias, avides de sensations fortes, nous annoncent une nouvelle révolution. Mais la réalité pratique d'une telle configuration est rare. Rare parce que les découvertes qui amènent à un changement de paradigme sont elles aussi peu répandues. Et si elles le sont, c'est parce que le passage d'une découverte académique à une application technologique est long, difficile et peu souvent couronné de succès. C'est à l'une de ces révolutions technologiques que nous assistons actuellement, avec la nouvelle maîtrise de modifications ciblées du génome grâce au système CRISPR-Cas9 et à ses dérivés.

Qu'est-ce qu'éditer le génome ?

Dans son principe de base, l'ingénierie du génome (ou l'« édition du génome », traduit ainsi de l'anglais *genome editing*) consiste à ajouter, à enlever ou à modifier une ou quelques bases nucléiques dans une séquence d'ADN. Si la séquence correspond à un gène, la conséquence en sera la modification d'expression de ce gène, cette modification étant soit son « invalidation » (perte de fonction, *knock-down*), soit la modification de la séquence protéique de la protéine que ce gène code et, dans certains cas le changement d'activité, de localisation ou de durée de vie ou, au contraire, la correction d'une fonction altérée, selon le contexte biologique. Nous verrons que le système CRISPR-Cas9 permet cette modification ciblée du génome et même la modulation ciblée de l'expression des gènes.

La stratégie utilisée n'est pas nouvelle : il y a longtemps que les chercheurs essaient de mettre au point des techniques permettant de cibler une séquence précise du génome. Une de ces techniques qui est connue depuis plus de vingt ans est celle de la « recombinaison homologe », et d'autres approches utilisant des enzymes appelées méganucléases ont permis de nombreuses découvertes.

L'effervescence de la communauté scientifique, depuis 2012, tient au fait qu'une nouvelle technique, appelée CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeat*), est venue détrôner toutes les autres approches, et ce, pour quatre raisons : sa précision, sa rapidité, sa fiabilité et son faible coût. C'est indiscutablement une « révolution » technologique, avec des enjeux économiques énormes.

Chacune de nos cellules porte au sein de son noyau notre patrimoine génétique sous la forme d'un double brin d'ADN, la fameuse « double hélice » longue d'un mètre environ et constituée de trois milliards de paires de lettres bases nucléiques symbolisées par leurs initiales (ATGC : adénine, thymine, guanine et cytosine).

Ce long ruban organisé en paires de chromosomes est fragile et subit donc de fréquentes cassures, sur l'un ou l'autre de ses brins, liées en particulier au stress oxydatif associé à la production d'énergie dans la cellule.

Mais deux puissants systèmes de réparation veillent et corrigent ces cassures : le système de jonction d'extrémités non homologues (NHEJ) et le système par recombinaison homologe dirigée (HDR).

Le NHEJ agit vite mais n'est pas très fiable pour une restauration *ad integrum*. Fréquemment, il oublie une lettre ou en écrit une ou deux de trop ou fait une faute d'orthographe. Le résultat sera que le gène « réparé » présentera soit une délétion, soit une insertion indésirable, soit une mutation. Dans les deux premiers cas, la protéine codée par le gène ne peut plus être exprimée. Dans le troisième cas, sa fonction sera altérée. Le système HDR est très fiable, mais peu actif et lent, et il a besoin de prendre modèle sur la séquence correcte.

Le CRISPR-Cas9 est en quelque sorte un « ciseau moléculaire » qui est capable d'induire une cassure double brin de l'ADN, en un site choisi du génome.

Il faut pour ce faire, d'une part, le ciseau (une enzyme nucléase) qui coupe les deux brins d'ADN, ici Cas9, et un guide, qui reconnaisse la séquence à couper (ici, il s'agit d'un ARN-guide homologue à la séquence que l'on veut cibler).

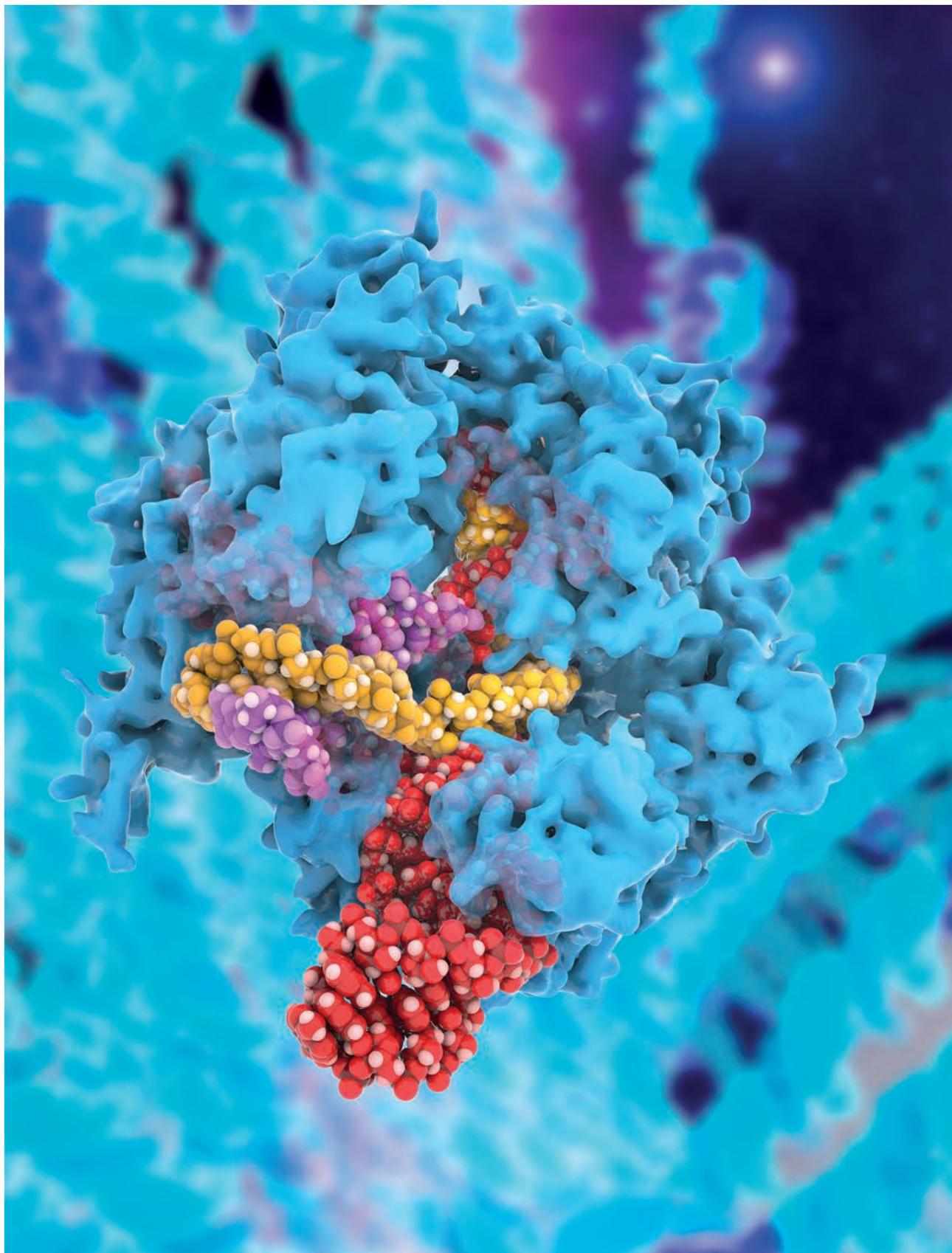


Photo © Ramon Andrade- 3DCiencia/SPL- PHANIE

Structure moléculaire de l'enzyme CRISPR-Cas9 utilisée pour modifier le génome de cellules animales ou végétales.

« Le CRISPR-Cas9 est en quelque sorte un “ciseau moléculaire” qui est capable d’induire une cassure double brin de l’ADN, en un site choisi du génome. »

Si l'idée initiale est d'invalider l'expression du gène, il suffit en général de laisser faire le système de réparation, à savoir le système de jonction d'extrémités non homologues (NHEJ). La cassure sera alors mal réparée et le gène « réparé » sera inefficace.

Si l'objectif est de corriger une mutation préexistante, il faudra que la réparation rétablisse une séquence « normale » après la cassure du gène muté et, pour cela, on introduira une séquence-guide et grâce au HDR la cellule réparera la cassure en copiant la séquence « normale » que l'on aura introduite.

Il en va de même lorsqu'il s'agit d'introduire une mutation mimant un variant du gène.

Contrairement aux techniques précédentes qui étaient très complexes, utiliser le CRISPR-Cas9 ne présente pas de difficulté pour toute personne ayant des connaissances de base en biologie moléculaire, ce qui a pu faire dire à un des premiers développeurs de cette technique, Georges Church, de Harvard, que la technique pouvait « sur un simple coup de tête (*impulsively*) » permettre à n'importe qui de faire à peu près tout... Par exemple, il est possible de modifier simultanément plusieurs cibles. Au-delà de l'ADN, la modification de notre épigénome, en particulier dans un but thérapeutique, devrait théoriquement être réalisable... Les limites ne sont que celles de notre imagination, d'où des milliers d'articles déjà publiés.

De la recherche à son application : le transfert d'une innovation

Une des caractéristiques de la révolution CRISPR est la rapidité de son passage à des applications concrètes, en particulier dans le champ de la clinique médicale humaine (avec des essais en cours pour traiter le HIV/Sida ou pour booster les défenses immunitaires dans certains cas de cancer).

Cette technique suscite aussi beaucoup d'autres espoirs, sur le plan thérapeutique, de guérison de maladies à forte composante génétique, comme les maladies rares et les maladies héréditaires. De ce fait, cette technique intéresse surtout les associations de patients atteints de ces maladies. Avec cette technique, la modification du génome de cellules germinales et de l'embryon devient également accessible. La possibilité de transmission d'une variation génétique aux générations futures est un enjeu éthique.

Mais la technique peut tout aussi bien être appliquée à des animaux ou à des plantes.

Sur les animaux, elle peut être utilisée non seulement pour les rendre plus résistants aux maladies, mais aussi pour augmenter la production de viande en les rendant plus musculeux. En Australie, le CRISPR a aussi été testé pour modifier chez la poule le gène encodant la protéine responsable de l'allergie aux œufs de poule et rendre ainsi les œufs hypoallergéniques. Le débat porte aussi sur l'utilisation de CRISPR-Cas9 sur les moustiques, par exemple sur les *Anophèles* qui transmettent le paludisme. Par la technique du *gene drive* ou « forçage génétique » ⁽¹⁾, on pourrait modifier des milliers de moustiques du genre

Anophèle pour les empêcher d'être vecteurs de parasites soit en les empêchant de porter les parasites susceptibles d'être transmis à l'homme, soit en stérilisant ces moustiques pour les empêcher de se reproduire. Cela devrait permettre d'éradiquer en quelques générations les maladies affectant essentiellement les populations des pays aux économies les plus fragiles.

En ce qui concerne les plantes, la technologie CRISPR-Cas9 va remplacer les techniques OGM et ouvrir sur de nouveaux herbicides et pesticides plus respectueux de l'environnement. On peut rendre la plante résistante à ses maladies classiques (mildiou, par exemple) et/ou la rendre plus productive et/ou mieux adaptée au climat des régions où l'on désire la cultiver.

S'agissant des microorganismes, des scientifiques essaient de modifier le génome de certaines levures pour qu'elles puissent produire des biocarburants.

En conséquence, les enjeux financiers sont devenus énormes, se chiffrant en centaines de millions d'euros déjà investis, et plus d'une dizaine d'entreprises de biotechnologie ont mis sur le marché des produits ou des services dérivés des CRISPR.

Il est important de souligner qu'une bataille économique-juridique se joue actuellement sur la question de la priorité du dépôt de brevets entre la biochimiste généticienne française Emmanuelle Charpentier, aujourd'hui en poste à Berlin (mais qui était en 2012 associée à Jennifer Doudna de l'Université de Californie Berkeley), d'un côté, et l'Américain Feng Zhang (du Broad Institute du MIT-Harvard) et d'autres chercheurs bostoniens, de l'autre. Parallèlement, les unes et les autres ont créé des *start-ups* (Jennifer Doudna a d'ailleurs été l'une des invitées vedettes du Forum économique mondial de Davos, en janvier 2016). Cette guerre des brevets réactive le questionnement sur la brevetabilité du vivant naguère soulevé par la brevetabilité des gènes.

Les enjeux éthiques de l'utilisation des techniques d'édition du génome

Le premier de ces enjeux éthiques réside bien entendu dans la fiabilité de la technique, en particulier dans le risque de modifier un gène non ciblé (effet *off-target*) et dans la stabilité dans le temps des constructions génétiques produites. Les progrès sont très rapides et la technique est de mieux en mieux maîtrisée. C'est donc vers certaines applications qu'il faut faire porter notre attention.

Les questions éthiques associées au guidage de gène sont nombreuses.

Un premier ensemble de ces questions est d'ordre technique. Par exemple, il n'a pas encore été démontré qu'un changement entraîné par une construction « gène d'intérêt CRISPR-Cas9 » persiste sur de nombreuses générations.

(1) Le *gene drive* est une technique de manipulation génétique qui permet de booster la propagation d'une mutation dans une population en relâchant quelques individus génétiquement modifiés dans leurs populations naturelles.

Pour les moustiques, les travaux de modélisation indiquent que le *gene-drive* devra persister durant vingt générations pour pouvoir se diffuser complètement.

Les questions les plus sérieuses concernent les atteintes à la biodiversité et les mesures possibles de réversibilité en cas d'échappement de la technique. Des virus pourraient transplanter des constructions stérilisantes dans d'autres espèces non pathogènes. Par ailleurs, les larves de moustiques servent de nourriture aux poissons et les moustiques sont d'importants pollinisateurs. Au lieu de viser l'extinction d'une espèce de moustique considérée comme nuisible, une stratégie écologiquement moins inquiétante serait de modifier le génome de l'insecte de sorte à ce qu'il ne puisse plus transmettre l'agent pathogène à l'homme. Mais les chercheurs n'en savent probablement pas encore assez sur le système immunitaire du moustique pour être en mesure de cibler un gène spécifique. Enfin, il existe une question d'acceptabilité. Ce sont les pays du Sud qui sont les premiers concernés, en particulier ceux de l'Afrique Sub-saharienne, et il faudra former les populations locales afin de les impliquer dans les débats et les choix de recourir ou non à cette technologie.

Depuis le début de l'année 2015 et une réunion de quelques généticiens dans la Napa Valley californienne, la discussion principale concerne l'embryon humain (stade une cellule, zygote) et les cellules germinales (précurseurs de l'ovocyte et précurseurs des cellules germinales mâles, les spermatozoïdes), puisque toute modification génétique de ces cellules sera transférée à la descendance.

L'application à l'homme de cette technique conduirait à rediscuter de l'interdiction de toute modification du génome germinale humain, une interdiction qui est très explicite dans la convention d'Oviedo (qui a été signée par la plupart des pays européens, mais pas par les États-Unis ni par de nombreux autres pays, dont la Chine), qui mentionne : « *Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que (...) si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance* ».

La loi française de 1994 dit, quant à elle : « *Aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* ».

Mais est-il éthique de laisser se transmettre une maladie génétique d'une particulière gravité si nous disposons d'un moyen sûr et efficace d'y remédier ?

La dimension éthique ne se limite pas à l'évaluation utilitariste des risques et des bénéfices : elle soulève aussi une question ontologique. En effet, la temporalité humaine articule l'héritage du passé biologique et social et la projection vers le futur ou l'espoir thérapeutique. De plus, il s'agit non pas ici de bien ou de mal, qui se réfèreraient à un *a priori* ou à un idéalisme, mais de choix de société et de l'articulation entre nature, corporéité et histoire humaine.

Au stade où nous en sommes, il convient donc d'encourager une recherche dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la technologie CRISPR dans des modèles expérimentaux pouvant permettre, au cas par cas, de déterminer la balance bénéfices/risques d'une application thérapeutique, y compris éventuellement sur des cellules germinales et l'embryon. Cette information est en effet essentielle pour pouvoir définir dans le futur, ce qui pourrait être autorisé chez l'homme en termes d'approches thérapeutiques. En attendant les résultats de ces évaluations, il faut respecter l'interdiction de toute modification du génome germinale à visée reproductive dans l'espèce humaine et n'appuyer aucune demande de modification des conditions légales avant que les incertitudes concernant les risques aient été clairement évaluées et avant qu'une concertation élargie incluant les multiples partenaires de la société civile ait statué sur ce scénario.

L'un des grands intérêts du débat sur les applications de l'édition du génome, au-delà des immenses espoirs suscités par ses applications, est de mettre en valeur la plasticité du vivant et l'importance de considérer l'impact des applications possibles à l'échelle systémique, c'est-à-dire au-delà de la simple modification chimique et au-delà de la technique. Comprendre les véritables enjeux écologiques et les véritables impacts de cette technique sur l'histoire humaine conduit à placer la science au cœur de la politique, au cœur des choix de la Cité. Les scientifiques sont prêts à tenir toute leur place dans ce débat pour permettre à tout un chacun de faire des choix éclairés.

Fabrication additive : où en sommes-nous ?

Par Pascal MORAND

Président exécutif de la Fédération de la couture, du prêt-à-porter, des couturiers et des créateurs de mode, membre de l'Académie des Technologies

Joël ROSENBERG

Responsable Innovation à la direction de la Stratégie du ministère de la Défense

et Dominique TURCQ

Président-fondateur de l'Institut Boostzone

Révolution lente et profonde donnant lieu à une innovation technologique continue, la fabrication additive représente une partie importante de l'industrie du futur. Elle va impacter non seulement l'écosystème de pratiquement toutes les industries (savoir-faire nécessaires, logistique, conception de produits, vente, etc.), mais également l'écosystème économique global (emploi, offre, demande).

Prenant acte de ce vaste enjeu aux multiples conséquences et du retard de la France dans ce domaine, le Conseil général de l'Armement a lancé, en 2014, une initiative en vue de clarifier la situation et de formuler des recommandations. Il s'est rapproché, pour ce faire, de la Chambre de Commerce et d'Industrie Paris Île-de-France afin de réaliser un rapport conjoint. Un institut de réflexion et de prospective, Boostzone, a également été associé à cette réflexion partagée. Cela a conduit à la rédaction d'un rapport dressant un panorama des différentes technologies utilisées et de leurs points clés, réalisant un *benchmark* international et présentant les industriels qui maîtrisaient à l'époque une partie de la chaîne de l'impression 3D. Ce rapport a également traité du phénomène des *makers* et de son écosystème de *start-ups*, de la mutation des modèles économiques et des applications dans des secteurs aussi divers que l'aéronautique, le médical, la construction et la mode ⁽¹⁾. Les trois auteurs de ce rapport s'appuient ici sur celui-ci, tout en faisant état des développements récents tant dans les technologies et leurs applications qu'en matière d'initiatives publiques.

Quel constat ?

En France, nous avons, certes, de fortes compétences en matière de fabrication additive, mais elles étaient diffuses, ou alors concentrées dans des endroits relativement secrets. Ensuite, la mode des *makers* et l'engouement pour les *fab labs* (fort louable en soi, car il s'agit souvent de la première étape pour passer de la conception en numérique vers la réalisation directe de petits objets) ont accompagné un mouvement sociétal. Même si cette popularisation de l'impression 3D est importante pour la compréhension par tous de ce qu'elle permet de réaliser, les enjeux de cette technologie sont plus dans les produits qui seront mis à disposition des individus et des entreprises que dans la possibilité, pour tout un chacun, d'avoir une imprimante 3D chez soi. Sur le fond, la fabrication additive n'est pas un « gadget », mais un enjeu industriel majeur.

Cette technologie est certes opérationnelle dans le formage de très nombreux matériaux, comme les polymères, les cires ou les résines : les machines sont nombreuses et variées, à tous les prix, correspondant à des niveaux allant d'amateur jusqu'à industriel.

(1) Ce rapport a été présenté fin 2015 au ministère de la Défense, ainsi qu'aux cabinets de François Hollande et d'Emmanuel Macron et à tous les acteurs concernés. Il a donné lieu à différents séminaires à la CCI Paris Île-de-France, qui ont associé nombre de PME. Les autorités publiques ont ensuite réuni les industriels et les grandes institutions de recherche qui s'intéressaient à cette technologie, sous l'égide de l'Alliance pour l'Industrie du futur. Ceux-ci ont fixé eux-mêmes les priorités et les thèmes qu'ils entendaient traiter et partager : machines, procédés, matériaux, chaîne numérique, etc. En parallèle, ces mêmes acteurs du terrain élaborent la feuille de route de la fabrication additive en France. Ces échanges entre différents secteurs qui n'avaient a priori aucune raison de travailler ensemble sont fructueux (nous citerons des travaux croisés entre les industriels de l'automobile et ceux du secteur aéronautique-défense).

Il y aura des évolutions, voire des révolutions, en matière de matériaux ou de traitement de multimatériaux, mais l'offre est déjà très abondante. Le véritable enjeu pour l'industrie d'aujourd'hui, et plus encore pour celle du futur, est dans les matériaux métalliques : on compte aujourd'hui une dizaine de fournisseurs vendant, dans le monde, des machines de fabrication additive de ce type de matériaux.

Pour les métaux, réaliser une série de quelques milliers de pièces avec un niveau de qualité élevé reste très compliqué, car les machines, les matériaux et les processus ne sont pas encore assez stables et standardisés. Il y a encore beaucoup de compétences à mettre en œuvre pour fiabiliser la qualité de la mise en forme de la matière première, stabiliser les machines, travailler sur des traitements des pièces après fabrication qui seront d'une très grande variété et complexité. Surtout, il faudra caractériser la qualité et la fiabilité dans le temps des pièces produites – dans l'aéronautique, cela s'appelle la certification.

Face à une technologie qui n'est pas mature et qui présente une telle diversité de paramètres clés, de matériaux et de procédés, un maillage national qui mette en réseau ressources et compétences est plus que nécessaire avant d'aborder des coopérations et des comportements concurrentiels internationaux.

En résumé, la France est partie en retard dans la course à l'impression 3D, mais comme les vraies solutions industrielles sont encore à développer, il existe toujours un important gisement d'opportunités.

Enfin, nous avons la chance d'avoir au moins trois constructeurs de machines français de classe internationale : le groupe Gorgé au travers de sa filiale Prodways, Fives-Michelin et BeAM. Ils seront évidemment au cœur du dispositif qui doit fournir à l'industrie française, de l'amont (préparation des matériaux, recherche de matériaux nouveaux) à l'aval (réalisation de pièces au *design* inédit), un soutien comme le font les grandes nations industrielles concurrentes. Comme dans tous les pays industrialisés, il faut prendre garde à ce que la consolidation à venir dans cette industrie n'appauvrisse pas notre capital industriel et intellectuel national.

Les solutions *AddUp*⁽²⁾ sont encore en phase de lancement, mais ce sont celles qui présentent la plus grande maturité technologique grâce aux réalisations de Michelin, qui propose aujourd'hui les machines qui sont probablement les plus abouties pour la fabrication industrielle et produit par impression 3D déjà 600 000 pièces en métal par an. Ces pièces sont des éléments de moules en acier, certes de petite taille, mais remarquables de par leur complexité et leur qualité de réalisation.

BeAM présente une solution originale et très intéressante : une étude de faisabilité vient d'être notifiée pour la réparation de certaines pièces du Rafale au sein des ateliers de l'armée de l'Air. Leur technologie, qui sera, dans ce cas, utilisée pour du rechargement, consiste à projeter des particules métalliques sur la surface à traiter en utilisant la fusion laser. Si le projet fournit des résultats convaincants, cette technologie pourra s'appliquer à beaucoup d'autres pièces, générer des économies substantielles et réduire dans un certain nombre de cas les délais d'approvisionnement.

Le signe que la fabrication additive est en train de devenir un enjeu industriel majeur est le fait qu'elle se traduit par une véritable course au niveau mondial dans la conception d'une machine de fabrication additive de pièces métalliques de qualité industrielle.

Le fait que General Electric (GE) ait proposé 1,4 milliard de dollars, fin septembre 2016, pour mettre la main sur le numéro deux allemand SLM Solutions et le suédois Arcam – qui détiennent un procédé qu'ils sont les seuls au monde à maîtriser –, montre que ce sera pour eux un axe stratégique de développement.

Le 25 octobre, le rachat de SLM Solutions était annulé et, le 27, GE annonçait qu'il achetait un autre allemand, Concept Laser, pour 549 millions d'euros. Même si leurs machines ne sont pas les meilleures en termes de qualité et de productivité, le groupe GE devrait pouvoir les aider à monter rapidement en compétences. En effet, le groupe américain s'est fixé comme objectif d'imprimer 100 000 injecteurs – un type de pièce particulièrement complexe qui rend la production par impression 3D pertinente – par an pour son turboréacteur Leap (*Leading Edge Aviation Propulsion*), ce qui est une cadence inédite en matière de fabrication additive.

GE se positionne ainsi à la fois comme l'un des premiers utilisateurs, mais aussi comme un futur géant du domaine des machines de la fabrication additive. Au final, on voit que la révolution à venir attire de très grands groupes industriels qui font désormais passer les « gros » de l'impression 3D pour des « petits ». Cela implique de la part des autorités une vigilance stratégique et une véritable politique de développement de cette industrie tout à la fois du côté des machines et des matériaux que de celui des processus et des différentes industries utilisatrices. La plupart des acteurs de cette industrie sont encore vulnérables financièrement : leur capitalisation boursière est limitée alors que leurs besoins financiers de développement sont importants. Il est peu probable que cette industrie débouche sur de fortes capitalisations boursières (car la rente à prévoir sera captée plutôt par les utilisateurs que par les acteurs industriels de la filière) ; en outre, le risque de voir des entreprises innovantes absorbées par de grands groupes internationaux est élevé. C'est un enjeu crucial en termes de propriété intellectuelle.

Ces technologies sont cependant encore en amorce de démarrage industriel. Il leur reste par ailleurs à mieux intégrer l'impératif du développement durable. D'un côté, l'impression 3D est à cet égard performante, car elle permet de réaliser des économies de matières conséquentes et elle contribue à un excellent bilan carbone en rendant obsolète le transport des marchandises et des produits semi-finis. Mais, de l'autre, comme l'a souligné le rapport que l'Académie des Technologies a consacré à cette thématique, le problème du recyclage des poudres non utilisées reste entier, et il faut poursuivre des recherches approfondies sur l'usage des très hautes températures dans le processus de solidification des matériaux qui comporte des zones d'incertitude, si ce n'est de pénombre. Il reste aussi à intégrer de nouveaux éléments relatifs à la sécurité des installations

(2) La joint-venture (JV) Fives-Michelin.

et des personnels travaillant avec ces matériaux : c'est certainement là un verrou que les pouvoirs publics devraient contribuer fortement à faire sauter de façon à permettre l'utilisation rationnelle de ces machines au sein des ETI et PME, voire de TPE très spécialisées.

Il y aura évidemment des révolutions en matière de *design*, de nouveaux modes de contrôle de procédés et de certification de pièces, des liens de plus en plus étroits avec le développement de micro- ou de nanocapteurs et l'Internet des objets, de nouveaux logiciels, etc. Il reste beaucoup de place pour innover et l'on devrait continuer à voir émerger des *start-ups* très innovantes pendant encore de nombreuses années. Pour preuve, on peut citer le grand nombre de jeunes sociétés travaillant sur de nouvelles technologies d'antennes pour des applications aéronautiques (avec un gain de place de trois sièges dans un avion) ou encore une première mondiale réalisée en septembre 2016 par la *start-up* XTreeE, qui a imprimé un bâtiment en béton avec des formes topologiques... Ce qui est clair, c'est que la fabrication additive ne cessera de nous surprendre !

De nouveaux modèles économiques

Une surprise pourrait bien venir des innovations de modèle économique induites par la fabrication additive. Ainsi, l'impression 3D donne lieu à de nouveaux types de synergie par la formation de communautés d'experts travaillant en *open source*, selon un mode opératoire qui tient autant de la créativité du *fab lab* que d'un processus de rationalisation technologique. Citons l'exemple désormais classique de Local Motors, qui a présenté en 2014 la première voiture imprimée en 3D (à l'exception de son moteur). Cette plateforme réunit plusieurs dizaines de milliers d'experts sur le Net, qui contribuent quotidiennement à son développement. La viabilité de ce modèle donne lieu, toutefois, à maints débats dans le contexte plus général de *reengineering* d'une industrie automobile, où la fabrication additive est très présente, en particulier dans sa branche prototypage.

Par définition, une machine imprime les objets un par un. Cela ne permet donc pas la réalisation d'économies d'échelle. C'est pourquoi en matière d'impression 3D le prototypage est plus facile à mettre en œuvre que la production en série.

Toutefois, celle-ci est désormais possible dans certains secteurs (dans l'aéronautique, en particulier), car l'impression 3D permet de limiter le coût de production d'objets très complexes, coûteux individuellement, mais qui de toutes les manières continueront d'être produits.

Plus généralement, les avantages de l'impression 3D dans ces cas sont multiples : outre un prototypage beaucoup plus aisé, plus besoin de stocks, possibilité d'une reconfiguration du système de production et, à terme, une réparation des pièces largement facilitée. Il ne faut certes pas perdre de vue l'enjeu de productivité lié au temps de réalisation de l'objet. Les situations sont très variables, mais il est des cas où la réalisation d'un objet sophistiqué de quelques centimètres cubes peut durer des heures ! La diminution des temps d'impression est toutefois un facteur

de progrès qui est constamment recherché. Prodways a ainsi réduit à quelques minutes l'impression d'un objet en résine par photopolymérisation.

Ces technologies de fabrication additive ont également un immense intérêt pour des pièces qui ne sont plus en production, car elles permettent d'éviter de remettre en place la chaîne de production, une opération très coûteuse et génératrice de délais importants. La fabrication additive de pièces en matériaux organiques est déjà effective dans l'industrie aéronautique, et les applications de cette technique à des pièces métalliques foisonnent, notamment pour des prototypes ou de toutes petites séries : il reste, pour passer à une autre échelle, à être capable de certifier les pièces produites, et donc d'assurer leur qualité structurale dans la durée. Ce n'est là qu'une question de R&D, de méthode et de temps : la substitution des modes de fabrication par l'impression 3D sera décidée ensuite suivant les pièces ou sous-ensembles à réaliser et en fonction du rapport coût/performance.

Ceci étant dit, la copie est plus aisée et la propriété intellectuelle est donc l'un des gros enjeux à venir. Comment distinguer une pièce qualifiée aéronautique d'une imitation dangereuse pour l'aéronef et ses passagers ? Une sculpture de Rodin et sa reproduction à l'identique ?

Déjà, des industriels développent le passage au stade commercial de l'industrie du futur en combinant trois évolutions : l'écologie, la réparabilité et l'impression 3D.

Ainsi, le groupe Seb, qui est très en avance sur ses concurrents internationaux, a décidé d'aller vers 100 % de réparabilité de ses produits, ce qui implique une refonte de ses modes de production industrielle, une révision de la logistique de ses pièces détachées (et donc une empreinte plus large, à l'avenir, de l'impression 3D) et une révision de sa logistique de réparation (avec une logique de décentralisation vers des réparateurs locaux, etc.). Les impacts écologiques se situent au niveau des appareils qui ne seront plus jetés et donc d'un moindre gaspillage de ressources. Les impacts économiques pour l'entreprise sont au niveau de sa production et de sa logistique. Les impacts commerciaux se situent, quant à eux, au niveau de la satisfaction de consommateurs, qui sont en attente de produits plus personnalisés, réparables, écologiques, robustes, etc. Les impacts sociaux le sont au niveau de la création de nouveaux emplois.

Prenons maintenant pour illustration deux secteurs de l'économie se situant aux antipodes l'un de l'autre, mais ayant en commun l'excellente position qu'occupent des entreprises françaises sur la scène internationale.

L'aéronautique et la défense

Nous avons déjà mentionné plus haut nombre d'applications de la fabrication additive dans ce secteur... Ce qui sera recherché, ce sont de nouvelles performances. Par exemple, une pièce qui va garder le même contour pourra être évidée tout en conservant la même tenue structurale, mais avec un gain de masse de 60 à 70 %... Certaines pièces, comme les injecteurs, étaient autrefois un assemblage de plusieurs dizaines de petites pièces très difficiles

à monter. Les injecteurs – qu'ils s'agisse de ceux du turboréacteur Leap de GE ou du moteur Arano du dernier hélicoptère lancé par Safran – sont désormais imprimables en un seul bloc. On peut imaginer de nouvelles géométries pour les parties les plus chaudes des moteurs afin de pouvoir monter plus encore en température et donc d'améliorer le rendement des moteurs. Plus il y a de complexité dans la pièce – pour une meilleure fonctionnalité – et plus la fabrication additive sera adaptée et sera finalement l'unique façon de résoudre certains problèmes de fabrication. Citons encore le drone Neuron, un prototype aux allures futuristes, qui contient une centaine de pièces imprimées en 3D (dont la moitié en métal) qui concourent, pour certaines d'entre elles, aux performances remarquables de cet aéronef « *stealth* » sans pilote.

La mode et le luxe

Dans ce domaine, on utilise aussi bien la stéréolithographie (qui permet les meilleurs traitements de surface, mais qui conduit aussi, on le sait, à une certaine fragilité de l'objet) que le frittage de poudres (qui bénéficie des meilleurs propriétés mécaniques).

Ce que l'on peut énoncer sur un plan général, c'est que l'impression 3D se prête plus naturellement aux matériaux durs qu'aux matériaux souples, et plus directement aux formes géométriques qu'aux formes organiques. C'est pourquoi les secteurs où elle est la plus répandue sont la bijouterie-joaillerie, la lunetterie et l'horlogerie.

C'est dans la bijouterie-joaillerie qu'elle a été mise en œuvre le plus rapidement (depuis longtemps, pour l'impression des moules), ce à quoi s'ajoute désormais la réalisation directe de bijoux (notamment en céramique). La lunetterie s'est plus récemment emparée du potentiel de l'impression 3D, de nombreuses marques (anciennes et nouvelles) proposent ainsi des montures personnalisées tout en explorant la possibilité d'en faire de même avec les composants optiques. L'horlogerie, enfin, peut réaliser certains de ses composants en impression 3D et compter sur les avancées à venir de l'impression métal. De nombreux progrès restent à accomplir. L'éventail des matériaux utilisables est limité et le résultat obtenu évite difficilement la rugosité et les aspérités, un travail substantiel de finissage est donc nécessaire au point que des *start-ups* ont développé des initiatives adaptées à ces enjeux.

L'utilisation de l'impression 3D dans la mode peut porter sur des structures rigides qui viennent orner les vêtements. Mais on peut aussi traiter des matériaux souples en utilisant des polyamides ou le TPU (*Thermoplastic PolyUrethane*), dont les vastes possibilités sont exploitées dans l'impression de semelles aussi bien que dans celle de broderies et de dentelles très élaborées. L'industrie du sport, en particulier, dispose là d'un terrain propice à la créativité.

Enfin, on constate, tant sur les podiums que dans les musées (ainsi lors de la récente exposition Manus x Machina, au *Metropolitan Museum of Art* (MET) de New York, où furent présentées les créations en 3D de Karl Lagerfeld pour Chanel et d'Iris van Herpen), que l'impression 3D est devenue le symbole le plus fort d'innovation techno-

logique pour les créateurs de mode. On peut aussi imaginer que des marques proposeront à leurs clients de réaliser eux-mêmes certains de leurs produits simples, de la même manière qu'elles mettent depuis fort longtemps à leur disposition, dans certains magazines, des patrons de vêtements à réaliser soi-même.

Emploi nouveaux et compétences nouvelles

La mise en œuvre de l'impression 3D dans une entreprise suppose que l'on en revoie les méthodes de production et d'organisation, ce qui n'est jamais aisé, même si cela peut aussi représenter des opportunités concurrentielles majeures. Cela impose de conduire une politique proactive de formation et d'accompagnement, sachant que comme toute mutation technologique, l'impression 3D s'accompagne de suppressions comme de créations d'emplois, qui ne sont pas de même nature.

Les disparitions de postes seront probablement mineures, car cette technologie ne vient pas se substituer à des *process* existants, sauf dans de rares cas (comme la fabrication de pièces détachées en aéronautique, comme nous l'avons déjà mentionné plus haut).

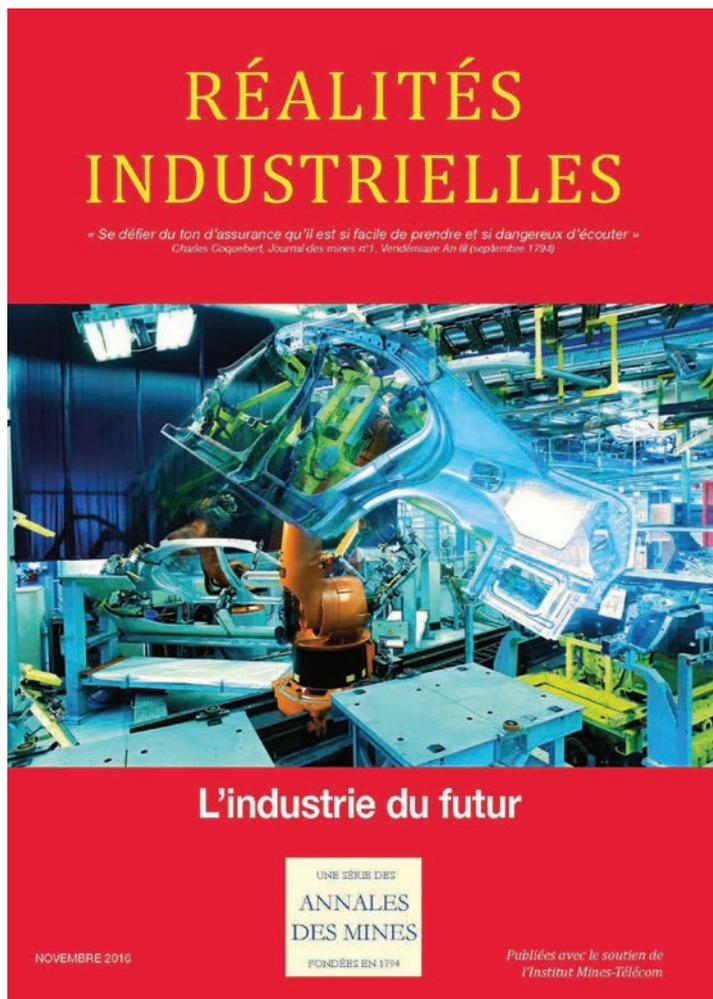
Cette technologie ouvre, par contre, la voie à de très abondants nouveaux savoir-faire, depuis le *design* des objets ou des moules permettant plus de variations, plus de personnalisation, jusqu'à la conception de la production (même celle des objets qui resteront dans un mode de production plus traditionnel, comme la fabrication en série par techniques soustractives ou par moulage, notamment de par l'impact de la réparabilité), à celle du *marketing* et de la vente, de la logistique, de la réparation et des nouvelles technologies permettant de suivre les réactions des consommateurs, leurs usages, l'usure des produits, etc., notamment de par le lien avec la connectivité des objets (la fabrication *ad hoc*, la notion de série courte et la réparabilité demandent des suivis, désormais rendus possibles par les objets connectés, des usages et de l'usure).

Les modifications de savoir-faire sont importantes et de nombreux métiers vont devoir s'adapter à ces innovations tant industrielles que commerciales.

Il va falloir réinventer ou développer des savoir-faire en matière de *design*, de production, de maintenance, de gestion des *process* de production, de sécurité, de suivi des produits, de *marketing* et de vente. Toutefois, ces modifications ne sont pas totalement disruptives, et c'est là un point très positif pour l'impact de la fabrication additive sur l'emploi. Elles sont plutôt additives. En effet, un savoir-faire *marketing*, en matière de prototypage ou de conception de produits, etc., va être enrichi par les nouvelles possibilités, et non remplacé par la nouvelle technologie. L'imagination et la créativité de toutes les fonctions, dans tous les métiers, devront être sollicitées. En cela, la fabrication additive peut jouer dans les entreprises un rôle similaire à celui des *fab lab* dans la société, c'est-à-dire celui d'un aiguillon positif très éloigné de la menace habituellement perçue lorsque l'on évoque l'automatisation et la robotique.

RÉALITÉS INDUSTRIELLES

L'industrie du futur



Introduction - Denis RANQUE

Les nouveaux enjeux de l'industrie

Qu'attendre des mutations en cours en matière de compétitivité, condition clé de la survie de l'industrie en France ?

Philippe VARIN

L'industrie face à un double défi : les nouveaux usages numériques et l'argent facile - **François BOURDONCLE**

De l'industrie tolérée à l'industrie désirée – Quelques paradoxes sur l'industrie et ses représentations - **Thierry WEIL**

Les mutations du travail : leurs registres et leurs temporalités
Michel LALLEMENT

L'entreprise frugale - **Mireille CAMPANA**

Les technologies génériques de l'usine du futur

À quoi l'usine du futur ressemblera-t-elle ?

Karine GOSSE et Michel DANCETTE

Calcul intensif et simulation numérique - **Christian SAGUEZ**

L'usine cyberphysique : usine connectée, simulée et reconfigurable - **Christophe de MAISTRE**

La robotique - **Jean-Paul LAUMOND**

Les politiques nationales et régionales de modernisation de l'industrie

Tour d'horizon des politiques d'« Industrie du futur »

Thibaut BIDEY-MAYER

Industrie 4.0 : comment caractériser cette quatrième révolution industrielle et ses enjeux ?

Dorothee KOHLER et Jean-Daniel WEISZ

Le plan français « Industrie du futur »

Pascal FAURE et Philippe DARMAYAN

Comment promouvoir la modernisation des PME ?

François PELLERIN

La transformation numérique des filières industrielles, un facteur-clé de leur compétitivité et de leur survie

Novembre 2016

La nécessité de disposer de standards d'échange et de plateformes collaboratives numériques - **Pierre FAURE**

Quelques réalisations

Des projets digitaux à la transformation digitale de l'entreprise
Karine BOISSY-ROUSSEAU et Laurelyne VERGUET

Les technologies de l'usine du futur au service de la maintenance industrielle - **Benjamin GODREUIL et Emmanuelle SAUDEAU**

L'effet d'attractivité de la performance connectée

Laurent COUILLARD et Étienne DROIT

Michelin, acteur de la mobilité digitale - **Éric CHANIOT**

Le dossier est coordonné par Denis RANQUE et Thierry WEIL

Pour plus d'information, nous invitons le lecteur à se reporter sur notre site :

<http://www.anales.org>

Industrial biology: the technological, economic and societal issues of biotechnology

Editorial

Carlos Moedas, European Commissioner of Research and Development

Foreword

Jean-Luc Pujol, Haut Conseil des biotechnologies (HCB), and Françoise Roure, Conseil général de l'Économie (CGE)

The scientific, technical and innovative potentials

The knowledge necessary for industrial biology

Pierre Monsan, president of the Fédération Française de Biotechnologie & founding chairman of the board of administration of Toulouse White Biotechnology

Industrial biology has arisen out of the convergence between the life and engineering sciences. It has come out of the extraordinary advances made in scientific knowledge and the new tools now available: the falling cost of genome sequencing (and, to a lesser extent, gene synthesis), the increase in computing power, the capacity for making simulations, improved methods and tools (both biological and analytic), etc. Out of this combination of advances has emerged synthetic biology, i.e., the possibility of rationally rearranging a microorganism's genome in order to create original metabolic channels by introducing enzymatic activities (not previously described in research studies) and systems of regulation. This industry has chalked up successes, among them: hydrocortisone, artemisinic acid, 1,3-Propanediol and succinic acid.

Big data in oncology: From basic research to applications in behalf of patients

Emmanuel Barillot, director of INSERM laboratory 900 (Curie Institute), and Philippe Hupé, assistant director of the bioinformatics platform at Curie Institute

In research and care, oncology is now tightly linked to digital technology, mainly owing to the means used to explore cells at the molecular level through genome sequencing. The mutations thus brought to light are potential targets for a therapy based on inhibitors, the new pharmaceutical products full of promise for the personalization of treatments. National plans are being made for "precision medicine". This calls for sequencing hundreds of thousands, or even millions, of human genomes in the coming years with, as a consequence, the production of data in petabytes. In the countries advanced in this domain, an indus-

try will emerge that interests start-ups and big players in the digital economy.

Advanced metrology's contribution to the assessment of medical-biological tests and the improvement of their reliability

Vincent Delatour, expert in biomarkers, Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (LNE)

The reliability of laboratory tests is a major public health issue, since medical-biological tests are used to make trustworthy diagnoses and adjust treatments. The science of measurement is fundamental to assessing and improving the comparability and accuracy of tests. For one thing, the metrological connections made between the results of a test and its reference methods – obligatory under the 1998 EU directive (98/79/CE) on in vitro diagnostic medical devices – enable us to harmonize findings from various laboratories of medical biology, even when they have used different dosage methods. For another, the reference methods for determining the target values of quality control samples can serve to verify the precision of the doses used by these laboratories, under condition that the control samples are commutable, i.e., they imitate the behavior of samples from patients.

Standardizing engineering techniques in biomedical research: Centers of biological resources

Bruno Clément, director of the INSERM laboratory Nutrition, Metabolism and Cancer in Rennes & scientific director of Infrastructure Nationale Biobanques; Paul Hofman, professor of pathology at the Nice CHU; Mireille Desille, engineer at CRB-Santé, Rennes CHU; and Georges Dagher, research director at INSERM & coordinator of Infrastructure Nationale Biobanques

High-speed technology has deeply changed research in the life and health sciences. This research has considerable spin-offs for understanding illnesses and providing care. The mainstay of this progress has been access, in compliance with ethics and the law, to biological samples of a guaranteed quality and traceability. In France, "centers of biological resources" collect, stock, safeguard and distribute samples with the relevant clinical and biological data. This infrastructure is evolving toward "biobanks". No longer simply warehouses with biological samples, this new generation of institutions is a full-fledged partner in therapy and research. Given the power of high-speed techniques (capable of generating masses of data from a single sample) and the advent of "precision medicine" (based on analyzing these masses of data), it is necessary to quickly implement preanalytic standards and organize a multidisciplinary meeting of experts.

The contribution of bioengineering to innovative applications: Materials of biological origin

François Ténégal, managing director of the Institut Français des Matériaux Agro-Sourcés (IFMAS); and Patricia Krawczak, professor at Institut Mines-Télécom (Mines Douai) & general secretary of the IFMAS Steering Committee on Strategy

Founded in 2012, IFMAS (Institut Français des Matériaux Agro-Sourcés) is a private R&D firm with expertise in the chemistry of plant life and materials of biological origin. Its vocation is to carry out R&D programs oriented toward applications and performance indicators for biomaterials. Beyond their environmental benefits, the findings from these programs must also contribute to major technological innovations by developing biomaterials with new qualities in comparison with what is currently found on the market.

New plant-breeding techniques: A few words from the world's fourth seed company (Limagrain) on innovation in agriculture

Jean-Christophe Gouache, director of International Affairs at Limagrain

Limagrain, an international agricultural cooperative, ranks as the world's fourth seed company. It backs innovations in farming, in particular new plant breeding techniques. These key vectors of progress in genetics will help agriculture come to grips with many an issue. These new tools, which supplement the historical techniques for plant-breeding, are more efficient and can produce genetic diversity. If they are to be used on a large number of plant species and by all seed companies in Europe (thus maintaining and diversifying players in this field), regulatory restrictions and costs must be acceptable in view of the target market's size. Limagrain defends a regulatory approach that is proportional to the risks, foreseeable, transparent and scientific. Such an approach is the necessary condition for: avoiding restrictions on innovations (without justifiable grounds), keeping these new techniques from being stigmatized and boosting public confidence in agricultural products. From this perspective, Limagrain supports the proposal that, made by five trade organizations, would place certain plant-breeding techniques outside the scope of the EU directive (2001/18/CE) on genetically modified organisms.

Personalized medicine: How far? A research challenge for the pharmaceutical industry and its partners

Marc Bonnefoi, vice-president of R&D, Sanofi France

Procedures no longer adapted to modern health systems are impediments to the traditional R&D studies conducted by the pharmaceutical industry. The process of identifying a target, developing a drug that acts on it and testing the drug in one or more pathologies is long, onerous and uncertain. In contrast, "translational research" opens the way toward a "precision medicine" focused on the patient and the processes involved in his/her illness condition with the goal of designing a specific, targeted treatment. This

change of paradigms has, over the past few years, moved pharmaceuticals from the era of chemistry into the age of biotechnology. This shift requires scientific excellence and reorganization, a source of open innovations. The cooperation between big laboratories, academic research facilities, health-care centers and biotechnological companies will boost the trend toward an increasingly personalized form of care. The medicine of the future will take into account factors not just medical but also behavioral, environmental, ethical, etc.; and will rely on big data. It requires reorganizing payment methods in the current system of care and adapting rules and regulations. Bearing opportunities, this personalized medicine is a response to the imperative of socioeconomic and sanitary growth in developed countries, an imperative entailing strong management and appropriate forms of governance.

Hydrocarbons produced by industrial biology: Global Bioenergies' background and prospects

Marc Delcourt, managing director of Global Bioenergies; and Ronan Rocle, business manager

Global Bioenergies was founded in 2008 on a breakthrough in industrial biology: the production of hydrocarbon gases through fermentation. The company has focused on the biological production of isobutane, a major elementary brick in organic chemistry that can be converted into fuel, plastic, organic glass or elastomer. Global Bioenergies is still making its process more efficient, nowadays by conducting tests on its demonstration plant in Germany and making plans for launching full-scale operations in factories.

Modeling biological systems: A way to produce several forms of innovation

François Iris, scientific director, founder and chairman of BMSystems; and Manuel Gea, managing director, vice-president R&D and co-founder of BMSystems

Given a failure rate of more than 90% during clinical phases of testing, the current system for discovering new drugs is no longer tenable. Contrary to the "dominant mind-set", the problem is not of a technological sort; nor does it have to do with processing big data. The problem is our poor understanding of processes in living beings and of the way certain concepts (on which R&D programs are based) of complex illnesses have been worked out. Readers will become aware of the life processes at work at the very point where the distinction between complex and complicated systems becomes crucial. They will thus realize the necessity of taking into account the warnings issued by Stanford University, which, in 2014, set up the Meta-Research Innovation Center (METRICS) for the purpose of improving data quality and publications. Through the example of the successful response to a major public-health risk – the multiresistance of bacteria to antibiotics – an approach to building a nonmathematical heuristic model is described that made it possible to turn viral phage therapy into an innovative diagnostic/therapeutic biocontrol solution that uses bacteriophages produced through three patented technologies stemming from this model-building.

The economic surge

Understanding value chains in industrial biotechnology

Jim Philp, conseiller Biotechnologies à DSTI/OCDE, **Alain Schieb**, président de BACKCASTING SAS et consultant auprès de l'OCDE, and **Mohamed Majdi Chelly**, ingénieur d'études à ENGIE Cofely France

Actual and future value chains regarding the industrial bioeconomy show that OECD countries will continue until 2050, at least, to be net importers of fossil fuels and also of biomass. In order to see a flourishing industrial bioeconomy in Europe, there is a need for competitive sources of biomass, including agricultural and forestry residues and waste materials. In principle, it should be easy to substitute local production in Europe to imports, given the size of demand. However, relative prices of fossil fuels versus renewable biomass will be a key to the growth of bio-sourced products in the European market. At present the competition is unwinnable: the fossil industries have a century of a head start and they still receive enormous subsidies. Creating a level playing field should be a pre-requisite for Europe.

From a public policy perspective, creating a level playing field is both a high priority and a legitimate goal since it does not imply any selection by a government of a given technology pathway. The "technology neutral" requirement for public policies would be met while enforcing a level playing field that would still open the door for new entrants and particularly a circular and industrial bioeconomy.

Industrial bioeconomics at the regional level: The biorefinery at Bazancourt-Pomacle, a springboard for a territorial strategy

Maryline Thénot, professor, head of the Finance Department, chair of Industrial Bioeconomics at NEOMA Business School; and **Honorine Katir**, research engineer, chair of Industrial Bioeconomics at NEOMA Business School

Its international dimension makes the biorefinery at Bazancourt-Pomacle, an agribusiness complex located near Reims (Marne Department, France), stand out. This pioneer in bioeconomics is expanding as part of a regional development program. On the same location, an industrial pole is associated with a pole of open innovation; and regional farming cooperatives are heavily involved in this complex. This unique ecosystem is described, as well as its "metabolism" and strong potential for stimulating local growth at a time when bigger administrative regions are being formed in France.

Intellectual property and the maturity of innovations in industrial biology

Nathalie Mantrand-Foussadier, senior consultant on chemistry and biotechnology, Questel Consulting

Having developed strongly over the past ten years, synthetic biology has seen new technologies and players emerge. A study of the patents filed in this field helps us interpret these developments and the positioning of play-

ers in this market. A glimpse of current trends in synthetic biology, in particular the applications in chemistry and energy...

The map of industrial biology in France: Medical biotechnology

Gaëtan Poncelin de Raucourt, chief engineer from École des Mines, head of the Health Industry Bureau (Direction générale des Entreprises, Ministry of the Economy and Finance)

France was a pioneer in industrial biology owing to Louis Pasteur's work during the 19th century. This contrasts with the country's current situation in medical biotechnology. Alongside a few major international leaders on certain market segments (such as Sanofi, Sanofi-Pasteur or bioMérieux) and public research institutes on the cutting edge of international competition (in particular, the CEA, CNRS or INSERM), a vast ecosystem of small, often hyperspecialized, companies has taken shape with backing from public and private pump-priming programs. However most of these firms are toiling to turn top-notch research into an economic success. The arrival of biosimilar medical products on the market and the promises of cellular and gene therapy provide opportunities to French players, who hope to reinforce their positions in world competition.

The value of education and an education in values: Industrial biotechnology

Vanessa Proux, managing director, Pôle de Compétitivité Medicen Paris Region and chair of Commission Formation; and **Fabien Milanovic**, PhD in sociology from René Descartes University

The population of the human species has undergone unprecedented growth: the number of human beings on the planet passing from 1.66 to 6 billion during the 20th century. And the economic stakes in industrial biology have never been so important. The impact will initially be felt in health, agribusiness and the environment. This sector, even more so than in the past, must educate the managers who will have to assist the world during this period of change. Along with solid scientific and technical achievements, there is the need for the capability to adapt, by taking into account factors related to sustainable development and the ecological transition in a context where humanity's impact on the planet has never been so heavy. For this reason, it is hard to separate the value of the education to be dispensed to future engineers from an education in ethical values.

Role of Nutritional Therapy in Healthcare Innovation: The Need for Reshaping Regulatory Paradigms

Manfred Ruthsatz, PhD, Nestlé Health Science, Global Head of Regulatory Advocacy

Over the next decades, the world will undergo profound changes, with its population approaching ten billion, senior citizens making up one out of five, non-communicable diseases (NCDs) increasingly outnumbering infectious diseases, and healthcare costs threatening to reach an

ever higher percentage of countries' GDPs. As daunting as these figures might appear, new scientific insights and technological opportunities coming at an unprecedented pace promise new perspectives and potential solutions to currently unmet needs. 'Omics' diagnostics will revolutionize the way we approach prevention, personalize nutrition in healthcare, and how a patient is to be defined. Novel nutrition therapeutic findings will transform disease management, and the microbiome will become a new force in targeting holistic healthcare solutions.

This article presents pertinent focus areas to encourage dialogue with regulators, policy makers, healthcare professionals and other stakeholders to revisit current regulatory and policy frameworks at the food-medicine continuum and their respective interpretation, with regards to healthcare.

Including microbiota in corporate strategies for research and innovation: The lessons drawn from MetaGenoPolis, a preindustrial demonstration project

Joël Doré, PhD, research director at INRA and scientific director at MetaGenoPolis; and David Petiteau, in charge of developing research through partnerships on Microbiome Programs at INRA

Beyond the buzz in the media, microbiota should no longer be overlooked by the persons in charge of innovation in agribusiness, nutrition, health or pharmaceuticals, nor by the manufacturers and distributors of synbiotics, diagnosticians and people involved in animal health and nutrition. What is meant by the statement, "Yes, boss, we are taking the microbiome into account in our research-innovation strategy"? Although answers differ depending on the field, there are common issues related to this innovative topic. The French National Institute for Agricultural Research (INRA) and, since 2012, MetaGenoPolis (MGP, a preindustrial demonstration project) are playing a leading role in this field. Major questions are moving from the domain of pure science into the realm of applications. A panorama of what is taking shape in each sector concerned in microbiota...

Toward a responsible industrial biology: Ethical and societal questions and controversies

The scope and limits of new plant-breeding techniques

Nils Braun in charge of biosecurity and safety, Haut Conseil des biotechnologies (Paris)

New plant-breeding techniques have hit the headlines: the CRISPR-Cas9 system is said to signal a revolution in biology. But what is all the hype about? Are these new plants genetically modified organisms (GMOs)? What do regulations have to say? To better understand the issues in current discussions on EU regulations, we must better understand the nature of these new techniques. What are the scope and limits of nucleases? Why are they, since the recent revelations about Cas9's potential, the center of scientific, economic and societal controversies? Is there a

revolution in plant-breeding? The question is not merely technical...

Microorganisms in the soil: Biological tools for reaching the objectives of sustainable development

Jean-Marc Châtaigner, managing director of IRD; and Robin Duponnois, director of the Laboratory of Tropical & Mediterranean Symbioses

Several farming practices have proven to not be environmentally friendly and demonstrated their limits for achieving food security, one of the clearly set goals on the UN's Agenda 2030. Given the urgency of finding out how to attenuate climate change and adapt to its effects, innovative approaches are needed to make steep increases in agricultural yields compatible with the conservation of natural resources. Biological tools such as microorganisms in the soil can help reach the goals of sustainable development. Taking the mycorrhiza fungus as an example, this analysis presents biotools as a universal solution for attaining these goals.

New biotechniques: Ethical questions and the socioeconomic consequences on agriculture and biodiversity

Guy Kastler, Confédération paysanne, a founding member of the network Semences paysannes

Techniques in genetic engineering and informatics have evolved to the tipping point and are now reshaping the part of the process upstream in the production of agricultural goods and services. They have major implications for the legal regulations to be applied to seeds. In the first decade of this century, the cost of genetic sequencing has been divided by 100,000 and the time necessary for it by 2,000, whence a recent spate of megamergers in this field. This reduction in costs is the finishing touch on the process for making farmers dependent, turning them into underlings who follow the digital orders received day after day from the companies supplying equipment, seeds, etc. This trend is going to reduce the biodiversity of cultivated plants, which has been retrenched by 75% during the previous century according to the UN's Food and Agriculture Organization. Three transnational corporations have placed a lock on the first link in the chain of food production; and no government dares oppose them. Besides farmers' rights and "food sovereignty", the political sovereignty of nation-states is menaced.

The misuse and malicious uses of the new biotechnologies

BrigGen (ret'd) Ioannis (John) Galatas, MD, MA, MC (Army), Manager, CBRN Knowledge Center @ International CBRNE Institute (BE)

Being one of the sources of independent CBRNE (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear and Explosive) expertise, the International CBRNE Institute Belgium (ICI) aims at promoting and developing best practices, standards and innovations in the CBRNE field.

The ICI aims to enhance CBRNE risk mitigation at regional, national and international levels. It engages in a wide range of CBRNE-related activities including developing

and supporting academic and policy-related research, organizing conferences, seminars and workshops as well as professional development programs for responders. In these activities, the ICI collaborates with other partners such as institutional, academic and corporate bodies and aims to be at the forefront of CBRNE-related activities, from policy to practical application.

The Knowledge Centre (KC) is a body within the ICI that aims to provide leadership, best practices, research, support and/or training in the CBRNE area. The pallet of competencies includes technology, business concept, skill sharing or a broad area of study.

The KC consists of two parts, namely the CBRN KC and the Explosives KC; both are coordinated by a Steering Committee, responsible for external relations and visibility, while the members of the KCs are pooled in a "Community of Experts" organized in Task Forces (TF). Each KC is represented by a Chairman; Professor Yvan Baudoin for the EKC and Brigadier General (ret'd) John Galatas for the CBRNKC.

Genome-editing: A breakthrough technology

Hervé Chneiweiss, neurologist, chairman of the Ethics Committee at INSERM

It often happens that scientific discoveries hit the headlines and that the media, eager to attract readers or viewers, announce a new revolution. In fact, such breakthroughs occur very seldom. The discoveries that trigger a change of paradigms do not occur so frequently, since the passage from an academic finding to a technical application is long, arduous and often unsuccessful. Nevertheless, we are now witnessing a technological revolution resulting from control over the genome, recently acquired thanks to the CRISPR-Cas9 and its derivatives.

Miscellany

Additive manufacturing: Where are we?

Pascal Morand, president of the Fédération de la Couture, du Prêt-à-Porter, des Couturiers et des Créateurs de Mode, member of the Academy of Technologies; **Joël Rosenberg**, head of innovation (Direction de la Stratégie, Ministry of Defense); and **Dominique Turcq**, founding president of Boostzone Institute

A slow, deep revolution is under way via a technological innovation: additive manufacturing will be widely used in the coming years. It will affect not only nearly all industries (know-how, logistics, product design, sales, etc.), but also the global economic system (jobs, supply and demand). Realizing that this vast potential has many consequences and taking note of France's lag in this field, the Conseil général de l'Armement (CGARM) tried, in 2014, to clarify the situation and formulate recommendations. To this end, it worked with the Chamber of Commerce and Industry in Île-de-France Region (which includes Paris) and Boostzone (a research and training institute) on a report. This report sketched a panorama of the techniques in use, listed their key points, established an international benchmark and presented the manufacturers in control, at the time, of parts of the production chain in 3D-printing. It dwelled on "makers", start-ups, changing business models and the applications in branches of industry as varied as aeronautics, medicine, the building trade and the fashion industry. The three authors of this report refer to it while updating it with recent developments in this technology, its applications and related public programs.

Issue editor: Françoise Roure and Jean-Luc Pujol

La biología industrial, desafíos tecnológicos, económicos y sociales

Editorial

Carlos Moedas, Comisario europeo de Investigación y Desarrollo

Prólogo

Jean-Luc Pujol, Alto Consejo de la biotecnología (HCB), y Françoise Roure, Consejo General de la Economía (CGE)

El potencial científico, técnico y de innovación de la biología industrial

Conocimientos necesarios para la biología industrial

Pierre Monsan, Presidente de la Federación Francesa de biotecnología y presidente fundador de Toulouse White Biotechnology

La biología industrial es el resultado de la convergencia de las ciencias de la vida y de la ingeniería. Es el fruto del extraordinario avance de los conocimientos y herramientas disponibles en los dos ámbitos: disminución del coste de la secuenciación de genomas (y a menor escala de la síntesis de genes), aumento de la potencia de cálculo disponible y de las posibilidades de modelización, mejora de los métodos e instrumentos de laboratorio y análisis, etc. La combinación de estos avances ha llevado al surgimiento de la biología sintética, es decir, a la posibilidad de reformular racionalmente el genoma de un microorganismo introduciendo, en particular, sistemas de regulación y actividades enzimáticas no descritas en los sistemas vivos, con el fin de crear vías metabólicas originales. En este campo, ya se han logrado avances industriales (hidrocortisona, ácido artemisínico, 1,3-propanodiol, ácido succínico, etc.).

Los Big data en oncología, de la investigación básica a las aplicaciones en beneficio del paciente

Emmanuel Barillot, Director de la Unidad INSERM 900 del Instituto Curie, y Philippe Hupé, Director adjunto de la Plataforma de bioinformática del Instituto Curie

Actualmente, la oncología está íntimamente ligada al campo digital, tanto en las actividades de investigación como en los cuidados médicos. Esta unión nace principalmente de nuestra capacidad para explorar la dimensión molecular de las células mediante la secuenciación de su genoma. Las mutaciones detectadas se convierten en blancos terapéuticos potenciales para estas nuevas moléculas farmacéuticas llamadas inhibidores selectivos que ofrecen buenas perspectivas de personalización de los tratamientos. De esta manera, asistimos al desarrollo

de planes nacionales de medicina de precisión que prevén la secuenciación de cientos de miles o incluso millones de genomas humanos en los próximos años (y por consiguiente la generación de petabytes de datos), y a la aparición, en los países más avanzados en la materia, de una cadena industrial que despierta el interés de los grandes actores del mundo digital y sus *start-ups*.

Aporte de la metrología avanzada a la evaluación y mejora de la fiabilidad de los exámenes de biología médica

Vincent Delatour, Experto Biomédico/biomarcadores del Laboratorio francés de Metrología y Ensayos (LNE)

La fiabilidad de los exámenes de biología médica representa un importante desafío de sanidad pública, ya que permite disponer de un diagnóstico fiable y adaptar eficazmente los tratamientos. Para evaluar y mejorar la comparabilidad y fiabilidad de los resultados de estos exámenes, el aporte de la metrología es fundamental. Por una parte, la relación metrológica de los resultados con los métodos de referencia y patrones de orden superior (obligatoria mediante la Directiva 98/79/CE relativa a los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*) permite armonizar los resultados de un laboratorio con los de otro, aun si se utilizan métodos de dosificación diferentes. Por otra parte, la utilización de métodos de referencia para determinar los valores objetivo asociados a las muestras de control de calidad permite verificar la exactitud de las dosis realizadas en los laboratorios de biología médica, a condición de que estas muestras de control sean conmutables; es decir, que imiten el comportamiento de las muestras de los pacientes.

Normalización de las técnicas de ingeniería en investigación biomédica, el ejemplo de los centros de recursos biológicos

Bruno Clément, Director de la Unidad Inserm nutrición, metabolismo y cáncer en Rennes y Director científico de la infraestructura nacional BIOBANQUES, Paul Hofman, Profesor de patología en el CHU de Niza, Mireille Desille, Ingeniera de investigación en el CRB-Santé del CHU de Rennes, y Georges Dagher, Director de investigación en el Inserm y coordinador de la infraestructura nacional BIOBANQUES

Las tecnologías de alta velocidad han modificado profundamente la investigación en ciencias de la vida y de la sanidad. Los efectos sobre la comprensión de las enfermedades y, progresivamente, sobre el tratamiento de los pacientes han sido considerables. Estos avances se basan principalmente en el acceso a muestras biológicas cuya

calidad y trazabilidad deberán ser garantizadas según los reglamentos éticos y las leyes vigentes. Los centros de recursos biológicos recolectan, almacenan, controlan y distribuyen muestras anotadas con datos clínicos y biológicos. Estas infraestructuras se han convertido poco a poco en una especie de biobancos de nueva generación, asociados plenamente al proceso de tratamiento e investigación; cuyo rol ha evolucionado para dejar de ser simples depósitos de muestras biológicas. La potencia de la tecnología de alta velocidad capaz de generar miles de datos a partir de una sola muestra y la aparición de la medicina de precisión, que se basa en el análisis de datos masivos, exigen la rápida aplicación de normas pre-analíticas y la reunión de conocimientos multi-disciplinarios.

Aporte de la ingeniería de la vida a las aplicaciones innovadoras de la biología industrial, el caso de los materiales de origen agrícola

François Ténégal, Director General de IFMAS (Instituto francés de materiales de origen agrícola), y **Patricia Krawczak**, Profesora del Instituto Mines-Télécom de la Escuela de minas de Douai, Secretaria General del Comité de orientación estratégica del IFMAS

Creado en 2012, el IFMAS (Instituto francés de materiales de origen agrícola) es una empresa privada de investigación y desarrollo (I+D), experta en los ámbitos de la química vegetal y los materiales de origen biológico. La vocación del IFMAS es llevar a cabo proyectos de I+D orientados a las aplicaciones y rendimiento de uso de los materiales. Más allá de los beneficios ambientales, los desarrollos del IFMAS deben también permitir introducir innovaciones tecnológicas importantes al desarrollar materiales de origen biológico con nuevas funcionalidades comparados con los materiales actualmente comercializados. Para ello, el IFMAS se apoya en sus numerosos asociados, de entre los cuales forma parte la Escuela de Minas de Douai.

Nuevas técnicas de mejora de las plantas. Algunas ideas de Limagrain, cuarto productor de semillas mundial, sobre la innovación agrícola

Jean-Christophe Gouache, Director de Asuntos Internacionales de Limagrain

El grupo cooperativo agrícola internacional Limagrain, cuarto productor de semillas en todo el mundo, apoya la innovación agrícola, especialmente las nuevas técnicas de cultivo de plantas (*New Plant Breeding Techniques*), como un vector crítico de avances genéticos que responden a los diversos desafíos que enfrenta la agricultura. Estas nuevas tecnologías son herramientas que complementan las herramientas utilizadas tradicionalmente en los programas de cultivo. Permiten una ganancia de eficiencia y pueden generar una diversidad genética. Sin embargo, para que puedan ser utilizadas en un gran número de especies vegetales y por parte de todos los seleccionadores de Europa (y garantizar así la conservación de la diversidad de los actores), las restricciones regulatorias y los costes asociados deben ser aceptables comparados con el tamaño de los mercados. Limagrain defiende un enfoque normativo proporcional a los riesgos, previsible, transparente y con sólidas bases científicas.

Este enfoque es necesario para no limitar la innovación de forma injustificada, evitar la estigmatización de las nuevas tecnologías y promover la confianza del público relativa a los productos agrícolas.

En esta perspectiva, Limagrain apoya la propuesta, hecha por cinco organizaciones profesionales, de inscribir algunas de estas técnicas fuera del ámbito de aplicación de la Directiva OGM de la Comunidad Europea (2001/18/CE).

Medicina personalizada, ¿hasta dónde se puede llegar?

Un verdadero reto de investigación para la industria farmacéutica y sus asociados

Marc Bonnefoi, Vicepresidente I+D de Sanofi Francia

Los trabajos de I+D tradicionales realizados por la industria farmacéutica se ven frenados por un modo de funcionamiento que ya no es adecuado para enfrentar los desafíos de los sistemas de sanidad modernos. El proceso (Identificación de un objetivo de interés, desarrollo de una molécula activa contra este objetivo, prueba de esta molécula en una o varias patologías) se revela a la vez largo, costoso e incierto.

Por el contrario, gracias a su funcionamiento innovador, la investigación translacional abre el camino hacia una medicina de precisión que se interesa en primer lugar en el paciente y en los mecanismos de su patología para desarrollar un tratamiento específico y concreto.

Este cambio de paradigma, que en los últimos años ha hecho que la industria farmacéutica pase de la era de la química a la de la biotecnología, exige una excelencia científica y una reforma organizativa, fuente de innovación abierta. Las colaboraciones entre los grandes laboratorios, centros de investigación académica, centros de salud y empresas de biotecnología favorecen el desarrollo de este tipo de tratamiento cada vez más personalizado. La medicina del futuro no sólo requiere de la integración de factores médicos, comportamentales, ambientales, éticos y del aporte de los *Big data*, sino también de una adaptación de los enfoques reglamentarios, así como del de los entes pagadores. Pero responde, por sus oportunidades, a los imperativos de crecimiento sanitario y socioeconómico de los países desarrollados, lo que requiere una gestión fuerte y una gobernanza dedicada.

Hidrocarburos provenientes de la biología industrial, trayectoria y perspectivas de Global Bioenergies

Marc Delcourt, Director general de Global Bioenergies, y **Ronan Rocle**, Encargado de Negocios

Global Bioenergies fue fundada en 2008 con un concepto nuevo para la biología industrial: la producción de hidrocarburos gaseosos por fermentación. La empresa se ha centrado en la fabricación ecológica de isobutano, una de las bases elementales de la petroquímica, ya que puede ser convertida en combustibles, plásticos, vidrio orgánico o elastómeros. Global Bioenergies sigue mejorando el rendimiento de sus procesos, llevando a cabo en la actualidad ensayos sobre su demostrador industrial en Alemania, al mismo tiempo que prepara la explotación de dicho proceso en plantas industriales de tamaño real.

Modelización de sistemas biológicos, una manera de generar múltiples formas de innovación simultáneamente

François Iris, Director científico, fundador y presidente de BMSystems, y **Manuel Gea**, Director General, Vicepresidente de I+D Sistemas de información y co-fundador de BMSystems

Con una tasa de fracaso de las fases clínicas de más del 90%, el sistema actual de descubrimiento de fármacos ha demostrado sus límites. A diferencia de la «sabiduría convencional», el problema no es tecnológico ni tampoco es una cuestión de tratamiento de *Big data*, el problema reside en nuestra falta de comprensión de los mecanismos de los seres vivos y la forma en que elaboramos ciertos conceptos de enfermedades complejas en los que se basan los programas de I+D.

A lo largo de este artículo, el lector descubrirá la realidad de los mecanismos de los seres vivos que están en marcha, donde la distinción entre sistema complejo y complicado es crítica; y la necesidad de tener en cuenta las alertas lanzadas por la Universidad de Stanford, que creó en 2014 el Instituto METRICS, dedicado a mejorar la calidad de los datos y publicaciones.

Por último, utilizando el ejemplo de una respuesta exitosa a un importante riesgo para la salud pública, la multirresistencia a los antibióticos, se describirá cómo un enfoque de modelización heurística no matemática ha transformado la fagoterapia en una solución innovadora de diagnóstico/tratamiento la cual utiliza bancos de fagos producidos a partir de tres tecnologías patentadas, desarrolladas a partir de un esquema de modelización.

El auge económico de la biología industrial

Understanding value chains in industrial biotechnology

Jim Philp, conseiller Biotechnologies à DSTI/OCDE, **Alain Schieb**, président de BACKCASTING SAS et consultant auprès de l'OCDE, and **Mohamed Majdi Chelly**, ingénieur d'études à ENGIE Cofely France

Actual and future value chains regarding the industrial bioeconomy show that OECD countries will continue until 2050, at least, to be net importers of fossil fuels and also of biomass. In order to see a flourishing industrial bioeconomy in Europe, there is a need for competitive sources of biomass, including agricultural and forestry residues and waste materials. In principle, it should be easy to substitute local production in Europe to imports, given the size of demand. However, relative prices of fossil fuels versus renewable biomass will be a key to the growth of bio-sourced products in the European market. At present the competition is unwinnable: the fossil industries have a century of a head start and they still receive enormous subsidies. Creating a level playing field should be a pre-requisite for Europe.

From a public policy perspective, creating a level playing field is both a high priority and a legitimate goal since it does not imply any selection by a government of a given

technology pathway. The “technology neutral” requirement for public policies would be met while enforcing a level playing field that would still open the door for new entrants and particularly a circular and industrial bioeconomy.

La bioeconomía industrial a escala de una región, la biorefinería de Bazancourt-Pomacle, catalizadora de una estrategia territorial

Maryline Thénot, Profesora, responsable del Departamento Finanzas, Cátedra de Bioeconomía industrial de NEOMA Business School, y **Honorine Katir**, Ingeniera de investigación, Cátedra de Bioeconomía Industrial de NEOMA Business School

La biorefinería de Bazancourt-Pomacle, complejo agroindustrial situado cerca de Reims (Departamento de Marne), presenta la singularidad de ser una biorefinería de dimensión internacional, pionera del sector de la bioeconomía y en plena expansión que se integra en un proyecto colectivo territorial.

La principal particularidad de este complejo es asociar, en un mismo sitio, un *cluster* industrial y un *cluster* de innovación abierta, con el que el movimiento cooperativo agrícola regional se ha comprometido firmemente. En el artículo se describe este ecosistema único, su metabolismo particular y su gran potencial de dinamización del territorio local, en el contexto actual de creación de nuevas regiones francesas de mayor tamaño.

Madurez de las innovaciones y propiedad intelectual en biología industrial

Nathalie Mantrand-Foussadier, Consultora senior en química, química verde y biotecnología blanca, Questel Consulting

La biología de síntesis, ampliamente desarrollada en la última década, ha sido el escenario del nacimiento de nuevas tecnologías y nuevos actores. El estudio de las patentes registradas en este campo permite entender sus ejes de desarrollo y las posiciones de sus diferentes actores. En el artículo se presenta un resumen de la evolución de la biología de síntesis, en particular en lo que respecta a sus aplicaciones en los campos de la química y la energía.

Cartografía de la biología industrial en Francia, el ejemplo de las biotecnologías médicas

Gaëtan Poncelin de Raucourt, Ingeniero jefe de minas, Jefe de la Oficina de Industrias de Sanidad de la Dirección general de Empresas - Ministerio de Economía y Finanzas

En el siglo XIX, Francia figuraba entre los pioneros de la biología industrial gracias a los trabajos de Louis Pasteur. Hoy en día, la biotecnología médica francesa presenta otra cara. Junto a algunos líderes internacionales (tales como Sanofi, Sanofi-Pasteur o bioMérieux), presentes en algunos segmentos e institutos públicos de investigación a la vanguardia de la competición internacional (CEPA, CNRS, INSERM, entre otros), se desarrolla un amplio ecosistema de empresas de menor tamaño y a menudo ultraspecializadas, apoyadas por mecanismos públicos y privados de creación y arranque, pero que no logran,

en su gran mayoría, transformar una investigación de alto nivel en un éxito económico. No obstante, la llegada de medicamentos biosimilares y las promesas de las terapias celulares y genómicas aumentan el espectro de posibilidades para los actores franceses y prometen fortalecer la posición francesa frente a la competencia mundial.

Valor de la formación y formación en valores éticos en el campo de la biotecnología industrial

Vanessa Proux, Directora Ejecutiva, *cluster* de competitividad Medicen Paris Région, Presidenta de la Comisión de formación, y **Fabien Milanovic**, Doctor en sociología de la Universidad René Descartes

En el momento en el que la especie humana experimenta un crecimiento sin precedentes desde su aparición (la población mundial pasó de 1660 millones a 6000 millones de habitantes durante el siglo XX), los retos económicos de la biología industrial son más fuertes que nunca antes. Los campos de la sanidad, agroalimentación o del medio ambiente serán los primeros afectados y, mucho más que ayer, este sector debe apoyar la formación de sus futuros directivos, que deberán acompañar el mundo en estos cambios. Además de sólidos conocimientos científicos y técnicos, tendremos que contar con capacidades de adaptación, tener en cuenta los factores relacionados con el desarrollo sostenible y la transición ecológica, ya que el impacto humano en el planeta nunca antes había sido tan fuerte. Por ello, es difícil separar el valor de la formación que daremos a nuestros futuros ingenieros de la formación en valores, en el sentido ético del término.

Role of Nutritional Therapy in Healthcare Innovation: The Need for Reshaping Regulatory Paradigms (*El rol de la Terapia Nutricional en la Innovación Sanitaria. La necesidad de reformar los paradigmas regulatorios*)

Manfred Ruthsatz, Nestlé Health Science, Jefe mundial de asuntos reglamentarios

Over the next decades, the world will undergo profound changes, with its population approaching ten billion, senior citizens making up one out of five, non-communicable diseases (NCDs) increasingly outnumbering infectious diseases, and healthcare costs threatening to reach an ever higher percentage of countries' GDPs. As daunting as these figures might appear, new scientific insights and technological opportunities coming at an unprecedented pace promise new perspectives and potential solutions to currently unmet needs. 'Omics' diagnostics will revolutionize the way we approach prevention, personalize nutrition in healthcare, and how a patient is to be defined. Novel nutrition therapeutic findings will transform disease management, and the microbiome will become a new force in targeting holistic healthcare solutions.

This article presents pertinent focus areas to encourage dialogue with regulators, policy makers, healthcare professionals and other stakeholders to revisit current regulatory and policy frameworks at the food-medicine continuum and their respective interpretation, with regards to healthcare.

La consideración de la microbiota en las estrategias de investigación e innovación de las empresas

Las enseñanzas de la experiencia del demostrador preindustrial MetaGenoPolis (MGP)

Joël Doré, PhD, Director de investigación en el INRA y Director científico de MetaGenoPolis, y **David Petiteau**, Responsable del desarrollo y de la investigación asociativa en los proyectos Microbioma del INRA

No solo es cuestión de actualidad, los responsables de innovación de numerosos sectores no pueden seguir ignorando la microbiota: industrias agroalimentarias, agentes de la nutrición y sanidad, grupos farmacéuticos, fabricantes y distribuidores de pro-/pre-/simbióticos, agentes de diagnóstico, agentes de nutrición y sanidad animal. Para cada uno de ellos, ¿qué significa esta afirmación?: «Sí, jefe, tomamos en cuenta el microbioma en nuestra estrategia de investigación-innovación.» La respuesta varía según el sector. Sin embargo, hay problemáticas comunes. Sobre este tema portador de innovación, Francia, con el INRA (Instituto francés de investigación agrícola) y, desde 2012, con el demostrador preindustrial MetaGenoPolis, desempeña un papel de líder. En la actualidad, los grandes interrogantes están pasando del campo de la ciencia pura al de la traslación. El artículo presenta un panorama de lo que se perfila para cada uno de los sectores interesados.

Hacia una biología industrial responsable. Interrogantes y debates éticos y sociales que ésta suscita

Alcance y límites de las nuevas técnicas de cultivo vegetal, las *New Plant Breeding Techniques* (NPBT)

Nils Braun, Responsable científico de asuntos de bioseguridad y seguridad, Consejo superior de biotecnologías (París)

Las nuevas técnicas de cultivo vegetal (NPBT) ocupan la primera página de los diarios y según ellas los CRISPR-Cas9 van a revolucionar la biología. Pero, en realidad, ¿de qué se trata todo esto? Las plantas que resultan, ¿son OMG? ¿Qué dice la ley?

Para comprender mejor las claves de los debates reglamentarios actuales al nivel europeo, es necesario interrogarse sobre la naturaleza de estas nuevas tecnologías. ¿Cuál es el alcance y los límites de las nucleasas específicas? ¿Por qué son objeto de debates científicos, económicos y sociales tras las recientes revelaciones sobre los potenciales de las proteínas CRISPR-Cas9? ¿Se trata de una revolución en materia de mejora de las variedades vegetales? La pregunta no es sólo técnica.

Los microorganismos del suelo, herramientas biológicas para satisfacer los objetivos del desarrollo sostenible

Jean-Marc Châtaigner, Director General Delegado de la IRD, y **Robin Duponnois**, Director del Laboratorio de simbiosis tropicales y mediterráneas

Muchas de las prácticas agrícolas tradicionales se consideran actualmente como nocivas para el medio ambiente y han demostrado sus límites en lo referente al objetivo de seguridad alimentaria claramente definido dentro del segundo objetivo de desarrollo sostenible (ODD 2) de la Agenda 2030 de los países miembros de las Naciones Unidas. En la situación actual en la que se deben encontrar urgentemente medios para evitar el cambio climático y, sobre todo, adaptarse a sus efectos, se deben emprender vías innovadoras con el fin de conciliar el aumento del rendimiento y la conservación de los recursos naturales. Las herramientas biológicas, tales como los microorganismos del suelo, constituyen una respuesta que permite alcanzar los objetivos del desarrollo sostenible. En este artículo, a través del ejemplo de los hongos micorrízicos, se analizan estas herramientas biológicas como soluciones universales para el logro de los objetivos antes citados.

Nuevas biotecnologías, cuestiones éticas y consecuencias económicas y sociales sobre la agricultura y la biodiversidad

Guy Kastler, Confederación campesina, miembro fundador de la Red de Semillas campesinas

La evolución de las técnicas de ingeniería genética y de la información provoca en la agricultura una reestructuración radical del sector industrial de bienes y servicios, previos al cultivo, que se acompaña de una profunda recomposición de los marcos jurídicos que se aplican a las semillas.

Las megafusiones recientes son el resultado, durante la primera década del siglo, de la división por 100000 del coste de la secuenciación genética y por 2000 del tiempo necesario para su realización. Esta reducción de costes hace de los agricultores trabajadores completamente dependientes, condenados a ser los ejecutores de órdenes digitales diarias enviadas por sus proveedores de insumos y equipos. Esta situación va a reforzar la pérdida de biodiversidad cultivada, cuya erosión ya ha alcanzado el 75% durante el último siglo, según la FAO. El bloqueo impuesto por tres empresas transnacionales al primer eslabón de la cadena alimentaria es tal que ningún gobierno puede oponerles resistencia. Más allá de los derechos de los agricultores y de la soberanía alimentaria, es la soberanía política de los Estados que se ve amenazada.

The misuse and malicious uses of the new biotechnologies (Usos indebidos y maliciosos de las nuevas biotecnologías)

Ioannis Galatas, General de brigada (retirado) Médico, Jefe del cuerpo médico en el ejército, CBRNE Knowledge Center, Instituto Internacional CBRNE (Bélgica)

Being one of the sources of independent CBRNE (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear and Explosive) expertise, the International CBRNE Institute Belgium (ICI) aims at promoting and developing best practices, standards and innovations in the CBRNE field.

The ICI aims to enhance CBRNE risk mitigation at regional, national and international levels. It engages in a wide range of CBRNE-related activities including developing and supporting academic and policy-related research,

organizing conferences, seminars and workshops as well as professional development programs for responders. In these activities, the ICI collaborates with other partners such as institutional, academic and corporate bodies and aims to be at the forefront of CBRNE-related activities, from policy to practical application.

The Knowledge Centre (KC) is a body within the ICI that aims to provide leadership, best practices, research, support and/or training in the CBRNE area. The pallet of competencies includes technology, business concept, skill sharing or a broad area of study.

The KC consists of two parts, namely the CBRN KC and the Explosives KC; both are coordinated by a Steering Committee, responsible for external relations and visibility, while the members of the KCs are pooled in a "Community of Experts" organized in Task Forces (TF). Each KC is represented by a Chairman; Professor Yvan Baudoin for the EKC and Brigadier General (ret'd) John Galatas for the CBRNKC.

La edición del genoma, una verdadera tecnología de ruptura

Hervé Chneiweiss, Médico neurólogo, Presidente del Comité de Ética del INSERM

Frecuentemente los descubrimientos científicos están en primera plana y los medios de comunicación, ávidos de sensaciones fuertes, nos anuncian una nueva revolución. Pero en realidad, dicha situación es rara. Rara porque los descubrimientos que llevan a un cambio de paradigma son poco frecuentes. Esto se debe al hecho de que el paso de un descubrimiento académico a una aplicación tecnológica es largo, difícil y no siempre se ve colmado de éxito. Actualmente asistimos a una de estas revoluciones tecnológicas, con el control de la edición del genoma recientemente logrado gracias al sistema CRISPR-Cas9 y sus derivados.

Otros temas

Fabricación aditiva, panorama actual

Pascal Morand, Presidente Ejecutivo de la Federación de la costura, del Prêt-à-Porter, de los modistos y diseñadores de moda, miembro de la Academia de las Tecnologías, **Joël Rosenberg**, responsable de innovación en la dirección de la Estrategia del Ministerio de Defensa, y **Dominique Turcq**, Presidente-fundador del Instituto Boostzone

La fabricación aditiva, una revolución lenta y profunda que ha dado lugar a una innovación tecnológica constante, representa una parte importante de la industria del futuro. Causará efectos no sólo en el ecosistema de prácticamente todas las industrias (*know-how* necesario, logística, diseño de productos, ventas, etc.), sino también en el ecosistema económico global (empleo, oferta, demanda). Teniendo en cuenta este amplio reto con múltiples consecuencias y el retraso de Francia en esta esfera, el Consejo General de Armamento lanzó en 2014 una iniciativa con el fin de aclarar la situación y formular recomendaciones. Para ello, ha trabajado estrechamente con la Cámara de

Comercio e Industria de París Ile-de-France, con el fin de realizar un informe conjunto. Un instituto de reflexión y prospectiva, Boostzone, también se ha asociado a esta reflexión compartida. El resultado es un informe que presenta un panorama de las diferentes tecnologías utilizadas y sus puntos clave, con un *benchmark* internacional y los industriales que controlaban en su momento una parte de la cadena de la impresión 3D. Este informe también ha tratado el fenómeno de los *makers* y de su ecosistema de *start-ups*, la transformación de los modelos económicos

y las aplicaciones en sectores tan diversos como la aeronáutica, el campo médico, la construcción y la moda. Los tres autores de este artículo se basan en este informe, al mismo tiempo que señalan los desarrollos recientes tanto en el campo de las tecnologías y sus aplicaciones como en materia de iniciativas públicas.

El dossier ha sido coordinado por Françoise Roure y Jean-Luc Pujol

BARILLOT Emmanuel

Emmanuel Barillot est ingénieur de l'École centrale de Paris et est Docteur en génétique humaine. Il a débuté sa carrière au Centre d'études du polymorphisme humain et au Généthon, où il dirigeait l'équipe de bioinformaticiens qui a construit la première carte physique du génome humain. Il a ensuite rejoint Infobiogen, le Centre national de bioinformatique, puis l'INRA, où il dirigeait l'unité de recherche Génomique-Info. Fin 2002, il a créé une activité de bioinformatique au sein de l'Institut Curie, où il dirige actuellement l'unité de recherche INSERM U900 de Biologie des systèmes, bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie du cancer, ainsi que la plateforme de bioinformatique.

BONNEFOI Marc



D.R

Marc Bonnefoi a été nommé vice-président R&D France en janvier 2015. Il est membre du comité de direction R&D de Sanofi.

Marc Bonnefoi fait bénéficier R&D France de son expérience au titre des différentes fonctions qu'il a exercées au sein de Sanofi, notamment en tant que directeur du *hub* R&D Amérique du Nord et

directeur de la plateforme scientifique globale Disposition, sécurité et recherche animale (DSAR). Avant de diriger la plateforme DSAR et le *hub* R&D précité, Marc Bonnefoi a occupé plusieurs postes s'accompagnant de responsabilités croissantes au sein de Rhône-Poulenc Rorer, d'Aventis, puis de Sanofi, dont les postes de directeur global du département Évaluation de la sécurité du médicament, de directeur scientifique du site de Bridgewater (New Jersey – États-Unis) et de directeur adjoint R&D États-Unis. Au fil des ans, Marc Bonnefoi a ainsi joué un rôle majeur dans l'évolution du portefeuille R&D de Sanofi.

Marc Bonnefoi est titulaire d'un doctorat de vétérinaire, d'un PhD en pharmacologie de l'Université de Toulouse et d'une agrégation en pharmacie et toxicologie des écoles vétérinaires. Il a également été *Visiting Scientist* au *Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park* (Caroline du Nord – États-Unis) avant de rejoindre Rhône-Poulenc Rorer en 1991. Par ailleurs, Marc Bonnefoi était encore récemment membre du conseil d'administration de BioNJ et président de l'organisation à but non lucratif HESI (*Health & Environmental Sciences Institute*). Marc Bonnefoi est actuellement membre du conseil d'administration de Bioaster et de Ksilink.

BRAUN Nils

Nils Braun est responsable scientifique des questions de biosécurité et de sûreté biologique au Comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies. Docteur en biologie, il s'est intéressé aux voies de signalisation et au cycle cellulaire chez les plantes. Il a étudié la perception de l'auxine à l'ISV (Institut des sciences du végétal – CNRS). Puis,



D.R

il s'est intéressé aux régulations du cycle cellulaire à l'*Institute of Biotechnology* de l'Université de Cambridge (Grande-Bretagne). À l'IJPB (Institut Jean-Pierre Bourgin – INRA), il a participé à l'identification d'une voie de signalisation pour une nouvelle classe d'hormone, les strigolactones. Enfin, à l'UPMC, il s'est attaché à décrypter les effets

CHÂTAIGNER Jean-Marc



© Emmanuel Dautant

Jean-Marc Châtaigner est, depuis mars 2015, directeur général délégué de l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Auparavant, il a été ambassadeur de France à Madagascar et directeur général adjoint de la Mondialisation, du développement et des partenariats au ministère des Affaires étrangères. Spécialiste des

questions de développement international et de sortie de crise, ainsi que du fonctionnement du système multilatéral, il a coprésidé le groupe « États fragiles » et le groupe de développement du processus dit d'Heiligendamm, qui associe les membres du G8 et du G5, dans le cadre du Comité d'aide au développement de l'OCDE. En 2014, il a présidé le réseau d'évaluation de l'efficacité de l'aide multilatérale (MOPAN). Auteur de *L'ONU dans la crise en Sierra Leone. Les méandres d'une négociation*, publié en 2005, aux Éditions CEAN et Karthala, il a également dirigé deux ouvrages collectifs, *États et sociétés fragiles. Entre conflits, reconstruction et développement* et *Fragilités et résilience. Les nouvelles frontières de la mondialisation*, parus chez Karthala, respectivement en 2007 et 2014.

CHELLY Mohamed Majdi

Mohamed Majdi Chelly est ingénieur d'études au sein d'un grand groupe du secteur de l'énergie. Après une première expérience consacrée à l'étude des centrales énergétiques au sein d'une société spécialisée dans la production, le transport et la distribution de l'électricité et du gaz, il a obtenu un Master 2 en économie de l'énergie et de l'environnement à l'Institut français du pétrole. Il a intégré ensuite la chaire de « Bioéconomie industrielle » de NEOMA Business School pour travailler sur les enjeux de la bioéconomie, notamment sur les impacts de l'évolution des prix des énergies fossiles sur la compétitivité des biocarburants de différentes générations à l'horizon de 2050. Il a participé à plusieurs conférences et séminaires internationaux consacrés aux perspectives de la bioéconomie en Europe et dans le monde.
mohamed.majdi.chelly@gmail.com

CHNEIWEISS Hervé



D.R

Hervé Chneiweiss est docteur en médecine et docteur en sciences. Il est directeur de recherches au CNRS, neurobiologiste et neurologue. Il anime l'équipe « Plasticité gliale » et est directeur du laboratoire Neurosciences Paris Seine-IBPS (Inserm/CNRS/UPMC) à Paris-Jussieu. Son équipe étudie les mécanismes liant la plasticité de l'identité de

la principale population de cellules du système nerveux, les cellules gliales, au développement des tumeurs cérébrales.

Hervé Chneiweiss a été rédacteur en chef de la revue *Médecine/Sciences* de 2006 à 2016. Il est président du Comité d'éthique de l'Inserm, membre du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) et du Comité international de bioéthique (CIB) de l'UNESCO. Il a publié plus de 130 articles scientifiques ainsi que des ouvrages destinés à un large public, comme *Neuroscience et Neuroéthique* (Alvik, 2006) et *L'Homme réparé* (Plon, 2012).

CLÉMENT Bruno



D.R

PhD, Bruno Clément est directeur de l'Unité Inserm Nutrition, métabolismes et cancer à Rennes. Ses travaux se rapportent à la physiopathologie du foie et au rôle du microenvironnement dans la cancérogenèse (<http://cvscience.aviesan.fr/cv/1179/bruno-clement>).

Chargé de mission à la direction de la Technologie du ministère de

la Recherche en 1998, puis adjoint au chef du département Bio-ingénierie en 2000, il participe au lancement du Programme national pour les biobanques (actions incitatives, rapport parlementaire et Académie nationale de Médecine, révision des lois de bioéthique en 2004, Comité consultatif national des CRB) et à plusieurs commissions internationales (sous l'égide de l'OCDE, la NIH, l'OMS, le Conseil de l'Europe). De 2003 à 2007, Bruno Clément est chef de mission auprès du directeur général de l'Inserm et est chargé de coordonner les actions en faveur du développement des biotechnologies et des biobanques, et, de 2004 à 2007, il est directeur scientifique d'Inserm-Transfert. Il est actuellement directeur scientifique de l'Infrastructure nationale BIOBANQUES.

DAGHER Georges

PhD, Georges Dagher est directeur de recherche à l'Inserm. Ses travaux à l'Inserm, à Harvard Medical School et à Cambridge University ont notamment porté sur les pathologies cardiovasculaires, l'obésité et le métabolisme lipidique, la fonction rénale ainsi que sur les transports ioniques transmembranaires. Depuis 2005, il est fortement



D.R

impliqué dans la coordination et l'animation de la recherche à la direction générale de l'Inserm. Il a animé le réseau des Centres d'investigation clinique (CIC), déployé les CIC Innovation technologique (CIC-IT), coordonné le réseau national des biobanques et participé à la rédaction de différentes normes et guides de bonnes pratiques (AFNOR, OCDE). Il est le co-auteur de 3 ouvrages et de plus d'une centaine d'articles originaux publiés dans des journaux scientifiques internationaux. Depuis 2012, il dirige l'infrastructure nationale BIOBANQUES, qui a bénéficié d'un financement dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir.

DELATOUR Vincent

Docteur-ingénieur en biochimie, Vincent Delatour est responsable de la thématique « Biomédical – Biomarqueurs » au LNE (Laboratoire national de métrologie et d'essais, Paris 15), où sa mission consiste à coordonner des projets de R&D visant à évaluer et à améliorer la fiabilité et la comparabilité des examens de biologie médicale. Ses domaines d'expertise en métrologie concernent principalement la quantification absolue de biomarqueurs par spectrométrie de masse, le contrôle de qualité et la standardisation des examens de biologie médicale, la production d'étalons internationaux et l'évaluation de la commutabilité. Vincent Delatour est membre de différents groupes de travail internationaux de l'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) sur la commutabilité (WG-C), la standardisation des apolipoprotéines (WG-Apo) et la spectrométrie de masse en protéomique clinique (WG-cMSP). Vincent Delatour est un expert indépendant intervenant pour le compte de l'ANSM et de l'HAS en ce qui concerne le dosage de biomarqueurs. Vincent Delatour est éditeur du journal *Biomolecular detection and quantification*.

DELCOURT Marc



D.R

Ancien élève de l'École normale supérieure – section biologie, Marc Delcourt, après l'obtention d'une thèse en Amérique du Nord, devient entrepreneur dans le domaine de la biologie industrielle. En 2008, il co-fonde Global Bioenergies.

DESILLE Mireille

PhD, Mireille Desille-Dugast est ingénieure de recherche au CHU de Rennes. Ses travaux scientifiques post-doctoraux portent sur l'ingénierie cellulaire, les études fonction-



D.R

nelles d'hépatocytes immobilisés et la thérapie cellulaire des insuffisances hépatiques aiguës et le recours au foie bioartificiel. En 2009, elle est recrutée par l'Université de Rennes1 pour y créer le Centre de transfert en cancérologie, qui est dédié à la valorisation des ressources biologiques tumorales et de leurs produits dérivés. Depuis 2012, elle coordonne les activités et le fonctionnement du CRB-Santé du CHU de Rennes (<http://www.crbsante-rennes.com/>).

DORÉ Joël



D.R

Directeur de recherche INRA, Joël Doré est directeur scientifique de MetaGenoPolis (www.mgps.eu), une unité de l'Institut Micalis « Microbiologie de l'alimentation au service de la santé ». Entré à l'INRA en 1983, Joël Doré obtient en 1988 son PhD à l'Université d'Illinois à Urbana-Champaign (États-Unis). Joël Doré a développé une expertise

unique sur le microbiote intestinal. Il a pour ambition de contribuer à une meilleure compréhension de la symbiose hôte-microbiote afin d'étayer des choix thérapeutiques dans le domaine médical ainsi que des recommandations basées sur les progrès de la connaissance dans le domaine de la nutrition-santé.

Joël Doré anime un panel d'experts qui renseigne le volet scientifique et clinique du site Internet : www.gutmicrobiotaforhealth.com.

Joël Doré travaille à l'élaboration de la vision actuelle du métagénome intestinal humain, plus particulièrement de la « symbiose homme-microbiote ». Il contribue à la reconnaissance toute nouvelle de l'importance de celle-ci en matière de nutrition et de santé, tout particulièrement en ce qui concerne les maladies chroniques inflammatoires et métaboliques. Il a proposé une extension du concept de dysbiose, où la symbiose hôte-microbiote tient une place centrale au regard de ses implications en matière de nutrition-santé et de recherche translationnelle, un concept qui ouvre une perspective nouvelle aux antibiotiques en termes d'impact.

DUPONNOIS Robin



D.R

Robin Duponnois est directeur de recherche 1^{ère} classe à l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Écologiste microbien des sols, Robin Duponnois se consacre à l'étude de la symbiose mycorhizienne dans les milieux méditerranéens et tropicaux. Il est directeur du Laboratoire des symbioses tropi-

cales et méditerranéennes depuis janvier 2015. Sa carrière l'a amené à exercer principalement des fonctions au Sénégal, au Burkina Faso et au Maroc. Convaincu de l'importance du rôle joué par les microorganismes du sol dans les mécanismes régissant la production et la capacité de résilience des agroécosystèmes, ses recherches ont pour objectif de maîtriser et de valoriser les facteurs environnementaux susceptibles d'améliorer le fonctionnement de la symbiose mycorhizienne. Parallèlement à des fonctions d'expertise (auprès notamment de l'ANSE, de l'IPBES ou bien encore du ministère des Affaires étrangères et du Développement international (MAEDI)), sa production scientifique se traduit par 588 références scientifiques, dont 152 articles de rang A, 40 articles non indexés, 56 chapitres d'ouvrages, 6 ouvrages, 324 communications orales ou affichées et 10 brevets.

GALATAS Ioannis



D.R

Brigadier General (ret'd) Ioannis Galatas, MD, MC (Army), is a retired military physician with 35 years of military industry experience (Army Medical Corps).

He is specialized in Allergy and Clinical Immunology (Board certified) and for more than two decades he served as Head of the Department of Allergy & Clinical Immunology at Army General

Hospital of Athens, Greece.

Since 2001, he has been involved in CBRNE operations as planner and instructor trained (including live agent training) in a number of countries abroad. His main passion focus on "Hospitals' CBRN Defense & Preparedness in Megapolis Environment", "CBRNE Design/Hardening of Critical Infrastructure" [airports, shopping malls, hotels etc] and "CBRNE Forensics & Management of Contaminated Corps". During the 2004 Athens' Olympic Games, he served as Commandant of the Olympic Hospital CBRN Response Unit – the only hospital-based specialized unit (70 people) deployed for the Olympic & Paralympic Games.

He holds an MA. degree (with merits) on "International Terrorism, Organized Crime and Global Security" from Coventry University, UK (2010) and he is a PhD candidate (Athens Medical School/Dept of Forensics & Toxicology). His last appointment (as of August 2010) was as Head of the Department of Asymmetric Threats at the Intelligence Analysis Branch, Joint Military Intelligence Service of the Hellenic National Defense General Staff in Athens.

After retirement, he conducted CBRNE classes for Abu Dhabi Police Authority and continues to participate as invited speaker in many CBRNE/security conferences, congresses and workshops around the globe.

Currently he is the Editor-in-Chief of the monthly on-line "CBRNE Terrorism Newsletter" initiated in November 2005 and delivered freely to CBRNE-CT First Responders of more than 80 countries around the globe. He is also a CBRNE Senior Research Associate at "Center for Security Studies" (KEMEA), Athens, Greece (under the Ministry

of Public Order & Civil Protection) with special focus to disaster/terrorism related projects and a Research Associate at "National Nuclear Research Center Demokritos". As of January 2015, he is member of the Didactical Board of University of Rome "Tor Vergata" delivering classes for their "International CBRNe Masters" programs and a CBRN consultant for Catholic University of Sacred Heart Gemelli Policlinico (EDEN EU Project).

GEA Manuel

Mr. Manuel GEA is Co-founder of BMSystems, VP R&D Information Systems - Information systems specialist. Played key roles in the development of BMSystems and of the computing firm Formitel. Scientific Engineering (operational research) degree from École centrale Paris; Dregree in sociology (General semantics) from Paris IX Dauphine University. Former Chairman of the Supervisory board, Pherecydes-Pharma (anti-bacterial bio-agents pharmaceutical company); Former McKinsey executive, creator of Practice Pharma services in France; Former Division Managing Director with Boehringer-Ingelheim France. Manuel Gea contributed to the development of the CADI tools: CADI™ Search (data acquisition & mining); CADI™ Framework (data organization & structuring); CADI™ Fiber-N (integrative engine); CADI View (model representation & visualization); CADI™ knowledge Database.

GOUACHE Jean-Christophe



D.R

Jean-Christophe Gouache est directeur des Affaires internationales de Limagrain (France). Auparavant, il a été directeur de Limagrain Semences potagères (2007-2014), directeur de Limagrain Semences de grandes cultures (2004-2007) et directeur scientifique (1998-2004). Il est membre du comité de direction de Limagrain depuis 1998.

Il justifie ainsi de 35 années d'expérience au sein de Limagrain. Jean-Christophe Gouache y a débuté comme sélectionneur maïs, puis, au cours des années 1990, il a exercé en tant que directeur opérationnel des activités Maïs et Soja de Limagrain aux États-Unis, pays dans lequel il a vécu 8 ans.

Jean-Christophe Gouache est membre de plusieurs organisations interprofessionnelles. Il est président en exercice de l'ISF (*International Seed Federation*) et est membre du conseil d'administration de l'ESA (*European Seed Association*).

Il est vice-président du Comité économique, éthique et social (CEES) du Haut Conseil des biotechnologies (HCB). Jean-Christophe Gouache est ingénieur agronome, diplômé de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon (aujourd'hui, AgroParis-Tech).

HOFMAN Paul



D.R

MD-PhD, Paul Hofman est professeur de pathologie au CHU de Nice. Après une thèse en sciences obtenue à l'Université de Montpellier, il a effectué deux stages post doctoraux, l'un au *Brigham and Women's Hospital* à l'Université d'Harvard de Boston et l'autre à l'Institut Max-Planck de Tubingen en Allemagne. Il est responsable du laboratoire de pathologie clinique et expérimentale et de la biobanque à l'hôpital de Nice, ainsi que de l'équipe de recherche Inflammation et carcinogenèse au Centre de recherche Inserm U10181/CNRS 7285, Centre de lutte contre le cancer Antoine Lacassagne à Nice. Il dirige la Fédération hospitalo-universitaire « OncoAge » à l'Université de Nice Sophia Antipolis. Ses travaux portent sur la mise en évidence et la validation de différents biomarqueurs des cancers, en particulier des cancers pulmonaires et des mélanomes. Il est l'auteur ou le co-auteur de plus de 400 articles référencés sur Pubmed.

Philippe Hupé est ingénieur agronome et est titulaire d'un doctorat en mathématiques. En 2003, il a rejoint l'Institut Curie et le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) en tant que biostatisticien. Il est aujourd'hui directeur adjoint de la plateforme de bioinformatique de l'Institut Curie. Philippe Hupé y est notamment en charge des activités d'analyse statistique, d'intégration de données cliniques et omiques, et de calcul hautes performances.

HUPÉ Philippe

Philippe Hupé est ingénieur agronome et est titulaire d'un doctorat en mathématiques. En 2003, il a rejoint l'Institut Curie et le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) en tant que biostatisticien. Il est aujourd'hui directeur adjoint de la plateforme de bioinformatique de l'Institut Curie. Philippe Hupé y est notamment en charge des activités d'analyse statistique, d'intégration de données cliniques et omiques, et de calcul hautes performances.

IRIS François

Dr. François IRIS is Founder of BMSystems; CSO-CTO - Geneticist, physiologist & molecular biologist; Inventor of the CADI methodologies and tools. He holds a Ph.D. in Zoology and is in charge of all model-building activities within the company.

Creator of Millennium Pharmaceuticals' (USA) high-throughput DNA sequencing unit. Former collaborator of Nobel Laureate Prof. Jean Dausset. Inventor of new technologies in molecular biology (6 issued patents). MRC Overseas fellow; Member of H.U.G.O., Wellcome Trust Systems Biology experts board, Cambridge Healthtech Institute Scientific Committee, Evaluation Committee for the funding priorities in the "Medical Systems Biology-MedSys" program (German Federal ministry of Research). 16 original articles in peer-reviewed international journals including Nature, Cell, Nature Genetics, Genomics, J Mol Endocrinol, J Comp Biochem Physiol. 7 international patents, 8 book chapters, numerous invited communications at international conferences.

KASTLER Guy



D.R

Guy Kastler est paysan en agriculture biologique dans le Minervois héraultais. Il a exercé auparavant en tant qu'ouvrier agricole, puis a été vigneron et berger producteur de fromages. Il est le représentant de la Confédération paysanne et de La Via Campesina au sein de diverses instances nationales et internationales plaidant en faveur de la reconnaissance des droits des agriculteurs sur les semences.

KRAWCZAK Patricia



D.R

Patricia Krawczak est professeur de l'Institut Mines-Télécom, directeur du département de Recherche et d'Enseignement « Technologie des polymères et composites & ingénierie mécanique » de Mines Douai depuis 2000. Ingénieur Mines Douai (1989), Docteur de l'Université Lille 1 (1993) et habilitée à diriger des recherches (1999), elle est Chevalier de la Légion d'Honneur (2014), membre du Directoire de la SFIP (Société française d'ingénieurs des plastiques) depuis 2011, membre du bureau exécutif du CISIT (Campus international sur la sécurité et l'intermodalité des transports) depuis 2007, à la tête du Comité d'orientation stratégique de l'Institut de transition énergétique IFMAS (Institut français des matériaux agro-sourcés) depuis 2013, et membre du Conseil d'administration et du Comité d'orientation scientifique et stratégique du CTIPC (Centre technique industriel Plasturgie et composites) depuis 2016. Son expertise en plasturgie et composites appliquée à différents secteurs applicatifs avuls (transports, emballage, énergie, bâtiment, mécanique...) s'est consolidée au fil de 25 années de participation à de multiples partenariats industriels et académiques nationaux et internationaux, bilatéraux ou collaboratifs. Elle est l'auteur ou le co-auteur de plus de 330 publications, communications et chapitres d'ouvrages. Ses recherches actuelles portent sur les matériaux avancés (polymères, composites, nanocomposites, mélanges, notamment biosourcés), leurs procédés d'élaboration et de mise en forme (injection, extrusion, rotomoulage, fabrication additive/impression 3D, *Liquid Composite Moulding*, etc.), et leur caractérisation (thermomécanique, physique, rhéologique, non destructive), en abordant à la fois les aspects expérimentaux et numériques (modélisation/simulation).

LESCIEUX-KATIR Honorine

Honorine Lescieux-Katir est ingénieure de recherche à la chaire de « Bioéconomie industrielle » de NEOMA Business School. Elle est docteur en économie de l'Université Paris II. Ses champs de recherche recouvrent l'écono-



D.R

mie politique, la gouvernance et la bioéconomie. Elle s'intéresse notamment au concept de bioraffinerie et aux modèles économiques qui s'y rapportent.

MANTRAND-FOUSSADIER Nathalie



D.R

Titulaire d'un Mastère spécialisé en Management de la technologie et de l'innovation (EM Lyon), d'un diplôme d'ingénieur chimiste (École de Chimie polymères et matériaux de Strasbourg) et d'un Doctorat en chimie (Université de Berne, Suisse), Nathalie Mantrand-Foussadier est Consultante Senior au sein de Questel Consulting.

Nathalie Mantrand-Foussadier a débuté sa carrière en tant que chef de projet R&D se consacrant à la recherche et à la mise au point de nouveaux procédés de synthèse pour les groupes pharmaceutiques internationaux Bayer et Sanofi. Elle a également participé au développement d'un nouveau concept innovant d'imagerie personnalisée pour le leader français de l'imagerie médicale Guerbet. En 2009, elle rejoint Questel Consulting pour lui faire bénéficier de son expertise dans les domaines de la chimie, de la chimie verte et de l'imagerie médicale. Elle est membre de LES France (*Licensing Executive Society*) et est formatrice à l'EM Lyon.

MILANOVIC Fabien



D.R

Fabien Milanovic est docteur en sociologie de l'Université René Descartes (Paris V), spécialisé dans les études des sciences et des techniques. Ses travaux portent sur le vivant : ressources biologiques et biobanques, en ce qui concerne l'être humain ; ressources génétiques et biodiversité, au sujet de l'animal et du végétal. Après avoir mené ses

recherches au sein d'une équipe de recherche de l'Inserm (épidémiologie et santé publique, Inserm-UPS UMR 1027, Toulouse), puis de l'École normale supérieure de Lyon, il est actuellement enseignant-chercheur à Sup'Biotech Paris, où il est responsable du pôle des Biotechnologies en société. Chercheur associé à l'équipe « Anthropologie de la vie et des représentations du vivant » du LAS (Collège de France, CNRS, EHESS, UMR 7130), il poursuit ses réflexions sur les usages du vivant en lien avec les biotechnologies, en questionnant les modalités de socialisation du vivant et les ontologies associées.

MOEDAS Carlos

Carlos Moedas est commissaire européen Recherche et développement.

MONSAN Pierre



Ingénieur INSA Toulouse (1969), Docteur-ingénieur (1971) et Docteur ès-sciences (1977), Pierre Monsan a été professeur émérite à l'INSA Toulouse (1969-2013), professeur à l'École des Mines ParisTech (1993-2016) et membre Senior de l'Institut universitaire de France (2003-2013). Il est directeur fondateur du démonstrateur préindustriel « Toulouse White Biotechnology » (TWB), qui s'est vu allouer, en 2013, par l'ANR, une dotation de 20 millions d'euros au titre du Programme d'investissements d'avenir. Il est co-fondateur des sociétés BioEurope, BioTrade et Génibio, membre fondateur de l'Académie des Technologies, membre du *College of Fellows* de l'*American Institute for Medical and Biological Engineering*, membre du Conseil exécutif de la Fédération européenne de biotechnologie et président de la Fédération française des biotechnologies. Il est Officier des Palmes académiques et Chevalier de l'Ordre national du Mérite. Il est spécialiste de biocatalyse (il est l'auteur de 240 publications scientifiques et de 3 ouvrages et a déposé 65 brevets).

D.R

Avant cela, il a travaillé pendant huit ans dans le secteur des Fusions&Acquisitions, se concentrant plus particulièrement sur les secteurs technologie et santé, d'abord chez Lazard Frères à Paris, puis au sein de Société Générale Corporate and Investment Banking. David Petiteau est diplômé de HEC (2005) et est également titulaire d'un Master 2 en droit des affaires et fiscalité à l'Université de Paris I Panthéon-Sorbonne. Il se forme à la nutrithérapie au sein du CERDEN à Bruxelles et de l'IENPA à Paris.

MORAND Pascal

Pascal Morand est diplômé d'HEC et est docteur d'État en sciences économiques. Il est président exécutif de la Fédération française de la couture, du prêt-à-porter, des couturiers et des créateurs de mode, depuis janvier 2016. Il est également professeur à ESCP Europe et membre de l'Académie des Technologies. Il a été directeur général de l'Institut français de la mode de 1987 à 2006 et de ESCP Europe de 2006 à 2012, puis directeur général adjoint de la Chambre de Commerce et d'Industrie Paris Île-de-France, en charge des études et de la mission consultative de 2013 à 2015. Ses travaux portent sur les relations entre économie et culture, ainsi que sur l'innovation. Il est notamment le co-auteur d'un rapport rédigé à la suite d'une mission lui ayant été confiée par Christine Lagarde, alors ministre de l'Économie : *Pour une nouvelle vision de l'innovation* (La Documentation Française, 2009) et il est l'auteur d'un ouvrage consacré à l'Union économique et monétaire : *La Victoire de Luther* (Vivarium / Maison des Sciences de l'Homme, 2001) et de : *Les religions et le luxe ; éthique de la richesse d'Orient en Occident* (IFM/Regard, 2012).

PETITEAU David

Responsable du développement de la recherche partenariale sur les projets Microbiome à l'INRA, David Petiteau travaille à la mise en place de partenariats de recherche public-privé entre les équipes INRA et des entreprises, principalement dans les secteurs agri-food, pharma-



D.R

ceutique, pro/pre/symbiotiques et nutrition et santé animale. À l'INRA, David Petiteau travaille plus particulièrement avec les équipes MetaGenoPolis et Micalis. Un certain nombre des partenariats mis en place le sont avec des Centres de recherche en nutrition humaine et avec l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et portent sur le volet clinique, mais le partenaire privilégié reste l'ICAN dans le cadre du projet MetaGenoPolis.

Sur la période 1996-2015, l'INRA – qui a engagé dans les années 1970 des travaux sur le microbiote intestinal humain en matière de santé et de pathologies – était classé #2 sur la *Web of Sciences* pour ses publications sur le microbiote intestinal.

David Petiteau s'est d'abord intéressé aux thérapies innovantes fondées sur la connaissance du microbiome en tant qu'investisseur, travaillant pour un *family office* basé à Luxembourg.

Avant cela, il a travaillé pendant huit ans dans le secteur des Fusions&Acquisitions, se concentrant plus particulièrement sur les secteurs technologie et santé, d'abord chez Lazard Frères à Paris, puis au sein de Société Générale Corporate and Investment Banking.

David Petiteau est diplômé de HEC (2005) et est également titulaire d'un Master 2 en droit des affaires et fiscalité à l'Université de Paris I Panthéon-Sorbonne. Il se forme à la nutrithérapie au sein du CERDEN à Bruxelles et de l'IENPA à Paris.

James.philp@oecd.org

PHILP Jim

Jim Philp est un microbiologiste qui a commencé sa carrière en réalisant des recherches sur les problématiques liées à la corrosion microbienne dans les enfouissements profonds de déchets radioactifs. En 1987, il rejoint ARAMCO en tant que microbiologiste spécialiste des champs pétrolifères ; il travaille sur des problématiques récurrentes dans l'industrie pétrolière : corrosion, encrassement, science et ingénierie des biocides. Il a ensuite occupé pendant 16 ans un poste d'enseignant-chercheur sur les biotechnologies environnementales au sein d'une université à Edimbourg. En 2006, il fait son retour chez ARAMCO pour s'intéresser au potentiel que recouvrent la récupération du pétrole par la voie microbienne (*Microbial Enhanced Oil Recovery* ou MEOR) et le bio-traitement du pétrole. Enfin, depuis 2011, Jim Philp travaille à l'OCDE en tant qu'analyste des politiques publiques et traite plus particulièrement des questions que pose l'essor de la biotechnologie industrielle.

james.philp@oecd.org

PONCELIN DE RAUCOURT Gaëtan

Ingénieur en chef des mines, Gaëtan Poncelin de Raucourt est chef du bureau des Industries de santé à la direction générale des Entreprises (ministère de l'Éco-

nomie et des Finances). Ancien élève de l'École normale supérieure (2003), il est titulaire d'un Magistère de biologie, d'un Master de bioinformatique (Université Paris VII, 2006), d'un Master de probabilités et statistiques (Université Paris XI, 2007) et d'un diplôme d'ingénieur de Télécom ParisTech (2009)

PROUX Vanessa



D.R

Docteure ès sciences, Vanessa Proux est directrice générale de Sup'Biotech, une école d'ingénierie spécialisée en biotechnologies, membre de IONIS Education Group.

Après avoir obtenu une maîtrise de biochimie à l'Université Pierre et Marie Curie, Vanessa Proux intègre l'UTC pour préparer son DEA, puis son doctorat au sein

du Laboratoire de technologie enzymatique dirigé par le Pr. Daniel Thomas. Après la soutenance de sa thèse en 2001, elle bénéficie d'un contrat de recherche de 2 ans au CEA pour travailler à l'introduction des techniques d'analyses électrochimiques dans un projet de recherche sur la bioproduction d'hydrogène. En parallèle, elle s'est toujours intéressée à l'enseignement. C'est ainsi, qu'en 2004, elle rejoint Ionis Education Group pour développer un nouveau projet, celui d'une école dédiée aux biotechnologies : son choix de se lancer dans cette aventure pédagogique a été motivé par le défi que représentait la création d'une école innovante ayant pour ambition d'apporter une réponse aux besoins en compétences exprimés par les professionnels du secteur des biotechnologies. Cette école, c'est Sup'Biotech qui rassemble aujourd'hui 600 étudiants (précédés par 500 anciens) et 157 enseignants et intervenants professionnels. Depuis 2014, Vanessa Proux préside également la commission Formation du pôle de compétitivité Medicen Paris Région.

PUJOL Jean-Luc

Ancien élève de l'École normale supérieure de la rue d'Ulm (biologiste, DEA de méthodes physiques en télédétection) et ingénieur en chef des ponts, des eaux et des forêts, Jean-Luc Pujol est délégué à la veille scientifique et à la prospective du HCB.

Il débute sa carrière en 1988 en tant que chef du service Aménagement de la DDAF des Hautes-Alpes, puis comme ingénieur consultant en bureaux d'étude en environnement, traitement des eaux, analyses de cycle de vie de *process* industriels. Chargé de mission (agriculture) au sein de la cellule de prospective du ministère de l'Environnement, il rejoint, en 1997, le Cemagref (aujourd'hui IRSTEA) en tant que directeur d'une unité de recherche en hydrologie. Après avoir occupé un poste au sein de la DDAF des Yvelines (adjoint au directeur et chargé du service environnement/eau/forêt), il est en charge au ministère de l'Écologie, puis au Commissariat au Plan, de travaux de prospectives technologique (nanotechnolo-

gies) et politique (agriculture, politique maritime, technologies). Par la suite, il rejoint l'INRA, où il est responsable de la publication *Le Courrier de l'environnement de l'INRA* et de la Mission d'anticipation Recherche Société, tout en étant en parallèle conseiller du Centre d'analyse stratégique sur les technologies, l'environnement et les relations sciences-société. Dans le cadre du débat public sur les nanotechnologies, il a animé un groupe d'experts intervenant en appui de la Commission particulière de Débat public.

ROCLE Ronan



D.R

Ronan Rocle est un ancien élève de l'École normale supérieure – section chimie, et de l'École d'économie de Paris. Après l'obtention du MBA du Collège des ingénieurs, il travaille dans la branche Raffinage-Chimie de Total, avant de rejoindre, en 2014, Global Bioenergies.

ROSENBERG Joël

Joël Rosenberg est diplômé de l'École polytechnique, du MIT et du CIIA. Chargé de l'innovation au sein de la DGA, il a notamment animé l'écriture d'un plan directeur national en faveur du développement industriel de pointe de la fabrication additive qui a été remis à Bercy à la fin 2016. Travaillant depuis 2004 sur des affaires industrielles, de financements ou d'acquisitions complexes au ministère de la Défense, il a auparavant réalisé une partie de sa carrière dans le secteur de la finance : ainsi, en 1997, il crée le département « Private Equity » de Société Générale AM qu'il dirigera jusqu'en 2003. Période durant laquelle, il participera à la création d'une quinzaine de fonds (FCPI, FCPR) correspondant à un montant total de 4 milliards d'euros et à des investissements dans 120 sociétés. Il a été aussi banquier d'affaires chez Rothschild avant d'être nommé, en 1996, responsable de l'innovation industrielle sous le gouvernement Juppé, période durant laquelle il procède à la mise en place des trois premiers fonds nationaux d'amorçage et rédige les articles de loi portant création des fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI), ce nouveau dispositif juridique constitue depuis l'essentiel du capital-risque en France.

ROURE Françoise

Contrôleur général Économique et Financier, le Dr. Françoise Roure est la présidente de la section « Technologies et Société » du Conseil général de l'Économie (CGEJET) au ministère de l'Économie et des Finances.

RUTHSATZ Manfred

PhD, RPh, DABT, RAC, FRAPS, Manfred Ruthsatz is the global head regulatory advocacy at Nestlé Health Sci-

ence, Epalinges, Switzerland. His healthcare regulatory experience, rounded out by quality, safety, vigilance, health economics and reimbursement, spans over more than 25 years in diverse healthcare industry settings, US FDA's CDER and NIH. He serves on governing boards and working groups with global and regional trade associations related to medical nutrition and food supplements and is a past president of the European Botanical Forum. His publishing and speaking activities in Europe, US, Asia and Latam include a wide array of regulatory and policy related healthcare topics with a focus on the health and disease continuum, global convergence.

SCHIEB Pierre-Alain

Pierre-Alain Schieb est président de BACKCASTING SAS, président du Conseil d'orientation stratégique d'INERIS Développement et est consultant auprès de l'OCDE. Il exerce dans les domaines de la prospective stratégique, des nouvelles technologies, de l'innovation et des risques. Il a été le premier titulaire de la chaire de « Bioéconomie industrielle » de Reims Management School/NEOMA Business School (2013-2015). Auparavant, il a occupé différentes fonctions de direction notamment celles de directeur de Sup de Co Rouen, directeur des Affaires internationales d'un groupe de distribution du CAC 40, de chef des projets d'avenir à l'OCDE. Il a consacré ses premières années professionnelles à l'enseignement, à la recherche et à la consultance (Universités d'Aix-Marseille, de Strasbourg, de Sherbrooke, de Nancy, de Paris-Dauphine et d'HEC Montréal).
schiebpa@yahoo.fr

TÉNÉGAL François



D.R

François Ténégal est directeur général d'IFMAS (2016). Titulaire d'un Doctorat en sciences des matériaux de l'Université Denis Diderot de Paris (1998), il débute sa carrière au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) – centre de Saclay, en 1999, au sein du pôle Recherche fondamentale. Il intègre ensuite le pôle Recherche technologique (2001) en tant que chef de projet dans le domaine des matériaux nano structurés. De 2001 à 2007, il contribue activement au montage et au pilotage de grands projets européens (6^{ème} PCRD) et français (ANR, pôles de compétitivité) et à la mise en place de partenariats à l'international. Il développe à l'échelle pilote une technologie originale qui permet de produire des nano particules de haute qualité contribuant à accroître significativement la performance des matériaux industriels. En 2007, il prend la direction d'un laboratoire avant de cofonder la société Nanomakers (2010), *spin-off* du CEA, qu'il dirige pendant 5 ans : période au cours de laquelle il conçoit et met en service un site de production, développe une gamme de produits et procédés uniques brevetés et met en place des partenariats à l'international,

en particulier au Japon. Il participe à plusieurs levées de fonds et obtient plusieurs aides publiques pour un montant total de 9 millions d'euros. Co-lauréat du concours national d'aide à la création d'entreprise organisé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en 2008 et en 2009 (1^{er} prix en France), il est lauréat du concours mondial de l'innovation (innovation 2030) en 2014. Il est inventeur et co-inventeur d'une quinzaine de brevets, co-auteur d'une vingtaine de publications et de chapitres de deux ouvrages. Depuis 2015, il est membre du comité de sélection de Scientipôle Initiative & Croissance, qui accorde des prêts d'honneurs à des *start-ups*.

THÉNOT Maryline



D.R

Docteur en sciences de gestion, Maryline Thénot est enseignant-chercheur, responsable de département à Neoma Business School et membre de la chaire de « Bioéconomie industrielle » qu'elle y a créée. Ses champs de recherche s'inscrivent dans le changement institutionnel, le modèle coopératif, la gouvernance et les stratégies industrielles des grands groupes coopératifs agricoles. Elle possède une longue expérience dans le conseil aux entreprises, dont plusieurs de dimension internationale.

TURCQ Dominique

Dominique Turcq est diplômé d'HEC et est Docteur en sciences sociales (EHESS, Paris). Au titre de sa carrière, il a exercé dans le monde de l'entreprise (SVP stratégie au sein du groupe Manpower Inc.), du conseil (Partner chez McKinsey), du monde académique (membre du corps professoral permanent à HEC, ESCP et INSEAD) et du monde administratif (conseiller au Commissariat au Plan, prospectiviste auprès du ministre de l'Industrie).

Le centre de recherche et de conseil, le Boostzone Institute, qu'il a créé en 2004, est spécialisé dans les implications managériales des grandes tendances technologiques, économiques et sociétales.

Les derniers livres qu'il a écrits sont : *Le Management augmenté*, mars 2013 (Éditions Boostzone), ouvrage qui traite des savoir-faire de management devenus nécessaires dans un monde digitalisé ; et *Éloge du retard de l'entreprise*, avril 2014, (Éditions Eyrolles et Éditions Boostzone), qui démontre que l'on peut faire de son retard un avantage compétitif.