

N° 2046

N° 158

ASSEMBLÉE NATIONALE

SÉNAT

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

DOUZIÈME LEGISLATURE

SESSION ORDINAIRE DE 2004 – 2005

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale
Le 27 janvier 2005

Annexe au procès-verbal
de la séance du 27 janvier 2005

**OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES**

RAPPORT

sur

LA PLACE DES BIOTECHNOLOGIES EN FRANCE ET EN EUROPE

Par M. Jean-Yves LE DÉAUT,
Député

Déposé sur le Bureau
de l'Assemblée nationale
par M. Claude BIRRAUX,

Premier Vice-Président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Henri REVOL,

Président de l'Office

**Composition de l'Office parlementaire d'évaluation
des choix scientifiques et technologiques**

Président

M. Henri REVOL

Premier Vice-Président

M. Claude BIRRAUX

Vice-Présidents

M. Claude GATIGNOL, député

M. Pierre LASBORDES, député

M. Jean-Yves LE DÉAUT, député

M. Jean-Claude ÉTIENNE, sénateur

M. Pierre LAFFITTE, sénateur

M. Claude SAUNIER, sénateur

DÉPUTÉS

M. Jean BARDET
M. Christian BATAILLE
M. Claude BIRRAUX
M. Jean-Pierre BRARD
M. Christian CABAL
M. Alain CLAEYS
M. Pierre COHEN
M. Francis DELATTRE
M. Jean-Marie DEMANGE
M. Jean DIONIS DU SÉJOUR
M. Jacques DOMERGUE
M. Jean-Pierre DOOR
M. Claude GATIGNOL
M. Louis GUÉDON
M. Christian KERT
M. Pierre LASBORDES
M. Jean-Yves LE DÉAUT
M. Pierre-André PÉRISSOL

SÉNATEURS

M. Philippe ARNAUD
M. Paul BLANC
Mme Marie-Christine BLANDIN
Mme Brigitte BOUT
M. Roland COURTEAU
M. Jean-Claude ÉTIENNE
M. Christian GAUDIN
M. Pierre LAFFITTE
M. Serge LAGAUCHE
M. Jean-François LE GRAND
Mme Catherine PROCACCIA
M. Daniel RAOUL
M. Ivan RENAR
M. Henri REVOL
M. Bernard SAUGEY
M. Claude SAUNIER
M. Bruno SIDO
M. Alain VASSELLE

Saisine

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ

ASSEMBLÉE NATIONALE

LE PRÉSIDENT

Paris, le 9 avril 2003

Monsieur le Président et cher Collègue,

En application de l'article 6ter de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958 relative au fonctionnement des assemblées parlementaires, le Bureau de l'Assemblée nationale a décidé, à la demande du Président du groupe Socialiste, de saisir l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques d'une étude sur « *la place des biotechnologies en France et en Europe* ».

Je vous prie, Monsieur le Président et cher Collègue, de croire à l'assurance de mes meilleurs sentiments.

Cordialement

Jean-Louis DEBRIÉ

Monsieur Claude BIRRAUX
Président de l'Office parlementaire d'évaluation
des choix scientifiques et technologiques

Table des matières

AVANT PROPOS	9
INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE 1 : L'URGENCE DE RECONNAITRE EN FRANCE LA DIMENSION STRATEGIQUE DES SCIENCES DE LA VIE ET DES BIOTECHNOLOGIES	17
A – LES BIOTECHNOLOGIES CONSTITUENT UNE « TECHNOLOGIE CLE ».....	21
1 - <i>Les domaines d'intérêt des biotechnologies</i>	21
a) Les biotechnologies, un concept équivoque ?.....	22
b) L'alimentation	24
c) La santé.....	26
d) L'environnement	30
e) La sécurité	34
2 - <i>La diffusion des biotechnologies</i>	38
a) La « pluridisciplinarité » et la dynamique des biotechnologies	38
b) La diffusion des biotechnologies dans le secteur de la pharmacie.....	41
c) La diffusion des connaissances, « le paradoxe européen »	46
B - LES BIOTECHNOLOGIES EMERGENT DANS UN CONTEXTE CONTRAIGNANT	53
1- <i>L'enjeu des biotechnologies dans la concurrence internationale</i>	54
a) Concentration et sectorisation industrielles : l'exemple des semences et de la pharmacie	54
b) Recherche et développement, la France est en train de décrocher.....	58
c) Le potentiel économique des biotechnologies	61
d) L'internationalisation de la recherche industrielle et la menace de délocalisations.....	66
e) L'appréciation du « risque économique » lié aux biotechnologies	68
f) Le sort des pays émergents ou en développement.....	73
2 - <i>L'encadrement réglementaire du développement des biotechnologies</i>	75
a) Les interdictions relevant de l'ordre juridique général : cellules souches, brevets, bases de données et protection des animaux	76
b) Les réglementations relatives à la production, à la commercialisation et à la circulation de certains produits issus des biotechnologies.....	86
c) L'évaluation des risques et des bénéfices	97
C – LES OGM DANS L'AGRICULTURE, UNE ILLUSTRATION DE LA CRISE DES BIOTECHNOLOGIES EN FRANCE ET EN EUROPE	109
1 - <i>La perception des Français et des Européens sur les OGM est négative.....</i>	109
2 - <i>Bref historique des plantes génétiquement modifiées en France.....</i>	111
3 - <i>Un débat qui s'enlise</i>	114
4 - <i>Les techniques de la transgénèse végétale</i>	115
5 - <i>Les bénéfices des OGM</i>	117
a) Mieux protéger l'environnement	117
b) Améliorer la qualité sanitaire et nutritionnelle des aliments.....	119
c) Les impacts économiques dans les pays du Sud : si les OGM permettaient de maîtriser les coûts de production ?.....	122
6 - <i>Les risques sanitaires et les incertitudes sur les OGM.....</i>	125
a) Les risques sanitaires	125
b) Les risques environnementaux	131
7 - <i>L'assurabilité et la responsabilité juridique liées aux risques potentiels des OGM</i>	135
8 - <i>Les enjeux économiques des OGM.....</i>	136
a) Les enjeux internationaux.....	136
b) Les risques de domination économique des pays qui possèdent les brevets.....	140
c) OGM et propriété intellectuelle	142
d) Les rapports entre les pays du Nord et les Pays du Sud.....	144
9 - <i>Le droit pour le citoyen de savoir et de choisir</i>	146
a) Le nécessaire étiquetage et la mise en oeuvre de la traçabilité des OGM.....	147
b) La guerre des seuils des contaminations fortuites d'OGM	151
c) La question de la coexistence des filières	152

10 - La recherche sur les plantes génétiquement modifiées est indispensable	154
a) Les expérimentations en plein champ sont-elles nécessaires ?	154
b) Les destructions des expériences	158
11 - La nécessité d'un débat fondateur en France sur les biotechnologies	159
a) Le manque de courage des responsables politiques	159
b) Une évolution idéologique du dossier	164
c) Quel système d'autorisation en France et en Europe	165
12 - Conclusion	167

CHAPITRE 2 : LA NECESSITE D'IDENTIFIER LES LEVIERS ESSENTIELS D'UN DEVELOPPEMENT DES BIOTECHNOLOGIES EN FRANCE ET EN EUROPE..... 169

A – LA QUESTION CRUCIALE DU FINANCEMENT	173
1 - Interventionnisme ou libéralisme ?	174
a) Les premiers domaines d'application des biotechnologies sont ceux où traditionnellement l'Etat s'implique.....	174
b) L'effort de recherche consenti dans les biotechnologies repose sur une imbrication des sphères publique et privée	175
c) La visibilité d'une politique publique permet d'attirer (et de retenir) les capitaux privés.....	177
d) Le statut de l'aide publique à la recherche privée reste ambigu	178
e) Dans le domaine des biotechnologies, les Etats européens ont initié les politiques les plus diverses en tenant compte de leurs spécificités nationales	180
2 - La situation du secteur privé et les limites rencontrées.....	183
a) Les dépenses de R&D des groupes industriels sont généralement comptées	183
b) Le financement privé des sociétés de biotechnologies reste problématique	189
c) Les aides publiques sont nécessaires mais doivent être plus ciblées.....	196
d) Le financement de l'amorçage et le soutien au développement des produits issus des biotechnologies doivent trouver prioritairement des solutions rapides	201
3 - La place déterminante de la recherche publique.....	204
a) Les biotechnologies dépendent de la recherche académique	205
b) A travers la recherche publique, les Etats définissent des orientations stratégiques	207
c) L'Union européenne a tenté de créer une dynamique sans véritablement y parvenir	212
d) En France, les principales interrogations portent sur la mobilisation de fonds complémentaires et l'étendue du champ d'intervention de la recherche publique	214
B – QUE SIGNIFIE UN PARTENARIAT PUBLIC/PRIVE ?	219
1 - Le problème de l'organisation de l'espace : clusters et biopoles.....	220
a) Le phénomène cumulatif des pôles d'excellence : l'exemple de Boston	221
b) L'impact de politiques locales adossées à une stratégie nationale : l'exemple de la Bavière	223
c) Les difficultés rencontrées par certaines stratégies locales indépendantes : l'exemple de Chiba, par opposition à Osaka ou Kobe.....	225
d) L'avenir incertain des pôles transnationaux : l'exemple de BioValley.....	230
e) La difficile évaluation des pôles constitués : l'exemple des bilans des génopoles.....	231
f) La diversité des « profils » en biotechnologies : le cas des régions françaises.....	238
2 - Le problème du choix des structures, des personnes et des partenaires	242
a) Des structures de valorisation peu mentionnées	243
b) L'importance accordée aux moyens humains.....	245
c) Des partenaires industriels introuvables ?.....	247
3 - Le problème de la consolidation des vecteurs de valorisation.....	250
a) La valorisation des brevets, le Bayh Dole Act et les difficultés rencontrées	250
b) La viabilité des supports utilisés.....	256
c) La valorisation du métier de chercheur.....	260
CONCLUSION	265

RECOMMANDATIONS..... 269

EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE	297
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	303
LISTE DES PERSONNES AUDITIONNEES	305
AUDITION PUBLIQUE DU JEUDI 2 DECEMBRE 2004	321

ANNEXES.....	413
ANNEXE 1 : LA REGLEMENTATION DES BIOTECHNOLOGIES VEGETALES AUX ETATS-UNIS (PUBLICATION DE LA MISSION ECONOMIQUE DE L'AMBASSADE DE FRANCE AUX ETATS-UNIS).....	415
ANNEXE 2 : EVOLUTION DU NOMBRE DE DEMANDES D'AUTORISATION RELATIVES A DES PGM (PARTIE B DE LA DIRECTIVE) DEPOSEES ANNUELLEMENT EN FRANCE.....	431
ANNEXE 3 : LES ESSAIS SUR LES PGM EN FRANCE, EN 2004	433
ANNEXE 4 : LA GENESE D'UN MEDICAMENT	435
-----	436

Avant propos

J'ai souhaité entreprendre ce rapport, il y a maintenant 18 mois. Après l'âge d'or du développement des biotechnologies aux Etats-Unis ou au Japon, en Chine aujourd'hui, des signes d'essoufflement semblent caractériser l'Europe, mais aussi la France.

J'en ai réellement pris conscience lors de la publication du déchiffrement du génome humain. Alors que M. Jean Weissenbach avait réussi « une première » en décrivant, en 1992, le bornage du génome, nous n'avons, au final, déchiffré qu'un chromosome sur 23 et cela aurait pu être pire si Mme Elizabeth Dufourcq, Secrétaire d'Etat du gouvernement d'Alain Juppé, n'avait intuitivement compris ce défi et confié, en 1996, à M. Jean-Marc Egly, Grand prix de l'INSERM 2004, membre du Conseil Scientifique de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, la mission de replacer la France dans la compétition sur le génome humain.

Plusieurs conversations avec M. Bernard PAU, alors Directeur des Sciences de la Vie au CNRS, membre du comité de pilotage, ainsi qu'avec M. Hervé Chneiweiss, conseiller technique au cabinet de M. Roger-Gérard Schwartzberg de 2000 à 2002, membre du Conseil Scientifique de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, en 2002 et 2003, ont conforté mon analyse. Il m'apparaissait nécessaire de relancer rapidement l'innovation biopharmaceutique en France.

Ces interrogations se croisaient avec deux constats majeurs que j'avais pu faire comme responsable politique. Elu député depuis bientôt 19 ans, scientifique de formation, docteur ès sciences, professeur de biochimie, j'ai participé à l'aventure de la création et de « la mise sur orbite » de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. Cette expérience a été passionnante, car petit à petit, nos études ont montré à la classe politique les rapports ambigus qu'entretiennent Science et Société et l'Office Parlementaire a contribué à apporter des réponses aux questions posées par les citoyens.

L'Office Parlementaire a ainsi souvent été sollicité pour répondre aux préoccupations manifestées sur le clonage thérapeutique, les organismes génétiquement modifiés, la brevetabilité du vivant, la sécurité nucléaire, les épidémies de légionellose, d'encéphalite spongiforme, les effets toxiques des métaux lourds, de l'amiante, l'impact des ondes électromagnétiques... Mais, ces questions étaient le plus souvent posées en période de crise, quand le public réclamait une réponse rapide.

J'ai rapidement acquis la conviction que la recherche et le progrès de la connaissance n'étaient pas la priorité des responsables politiques français. Au delà des sarcasmes maintes fois ressassés sur la nécessité d'avoir « des chercheurs qui trouvent », la plupart des responsables politiques français formés « dans le même moule » et acquis à la pensée économique unique, n'ont pas compris l'intérêt de mener une politique ambitieuse de propriété intellectuelle, de formation « à et par la recherche », de soutien au financement des entreprises innovantes, de contrôle des technologies clés. L'économie de demain sera foncièrement différente, elle ne pourra être assise uniquement sur les services. La perte des emplois industriels devra être compensée par des emplois dans les hautes technologies, qui créeront de la richesse et qui permettront d'irriguer le tissu économique et social.

L'exemple de l'Institut américain de la santé (les NIH) le prouve. Les Présidents Clinton puis Bush ont décidé que ses crédits seraient doublés de 2000 à 2004, car ils voulaient asseoir la domination économique des Etats-Unis dans le secteur clé des biotechnologies, dont dépend aujourd'hui la pharmacie. Les Etats-Unis ont également misé sur les technologies de l'environnement, le secteur agroalimentaire, le secteur de l'énergie et compris que la domination économique et le contrôle des technologies clés passaient par des soutiens financiers massifs à la R & D.

Il y a chez eux une réelle stratégie politique. Le résultat a été à la hauteur des ambitions. L'augmentation des crédits du NIH a été de près de 4 milliards de dollars en 2003 quand le budget total de l'INSERM (2004) plafonnait à 400 millions d'euros, soit huit fois moins que la seule augmentation des crédits du NIH, alors que le budget total des recherches consacrées à la santé par tous les organismes français (2002) se montent à moins de 900 millions d'euros, soit 4 fois moins que la seule augmentation du NIH. Si l'on rajoute toutes les dépenses de recherche et développement publiques consacrées à la santé et aux sciences de la vie, on atteint un chiffre inférieur à 2 milliards d'euros en 2002 soit deux fois moins que la seule augmentation du budget du NIH.

La France et l'Europe ne « jouent plus dans la même cour ». En effet, par tête d'habitant, le NIH consacre à **périmètre identique**, 6 fois plus que tous les organismes de recherche français sur des objectifs se rapportant à la santé¹.

La situation européenne n'est pas meilleure que celle de la grande majorité des Etats membres. Les crédits du programme cadre européen de recherche et de technologie sont très largement insuffisants pour revenir dans la course au contrôle des technologies clés.

Le financement total du PCRDT (17,5 milliards d'euros) entre 2002 et 2006 ne représente que 5 % des financements des Etats membres de l'Union. Et si

¹ Source : Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

l'on reprend la comparaison précédente, l'Europe consacre, chaque année, moins que l'augmentation du seul NIH américain, pour coordonner le développement des secteurs prioritaires. Les questions de l'intégration des dépenses de la recherche dans les critères définissant le pacte de stabilité ou d'augmentation de la contribution des Etats pour financer la recherche, se présentent aujourd'hui avec une particulière acuité. Votre rapporteur fera des propositions à ce sujet.

Il est donc urgent que la recherche devienne la première priorité de notre pays, que l'Etat engage une politique volontariste de soutien à la formation, à la connaissance et à l'innovation.

Nos gouvernants n'ont pas non plus su prendre en compte les revendications croissantes des citoyens qui souhaitent être associés aux prises de décision, regrettant que celles-ci soient réduites à un tête-à-tête entre l'expert et le scientifique. On est donc passé imperceptiblement de la période de « l'expert tout puissant », où le politique s'appuyait totalement sur lui pour forger sa position, à celle du « principe d'inaction » où toute nouvelle question posée par la société se solde irrémédiablement par un report de décision ou par un moratoire.

M. Marc Guillaume, Professeur à l'Université Paris-Dauphine, a bien cerné ce phénomène dans un point de vue publié par *Le Monde* le 25 décembre 2004 : «*Dans bien des cas, on joue à se faire peur, cela donne un fond tragique à l'existence, rend plus vif le sentiment d'exister*»... Et pourtant, il faudrait proposer à «*la société un avenir et non pas seulement un simple futur de survie*». Car, «*comment maintenir à la fois des objectifs de croissance, d'emploi, de compétitivité face à des pays émergents qui, légitimement nous ferons de plus en plus concurrence et viser un développement équitable pour les plus défavorisés des pays riches et pour les pays les plus pauvres*». Pour relever ces défis, il faut «*créativité, audace, exigence de liberté, capacité à débattre et à accepter sereinement les différences (...), goût pour le risque, et donc l'action*» car «*si chacun continuait à entreprendre, le monde pourrait quand même changer avant que des catastrophes ne nous y obligent*».

L'exemple des OGM que nous allons aborder dans ce rapport illustre bien cette problématique de la prise de décision politique. Si la technique avait eu cinquante ans d'avance, elle aurait été utilisée sans la moindre discussion au nom de la « révolution verte » qui avait pour objectif d'augmenter la productivité agricole et d'assurer l'autosuffisance alimentaire européenne.

Aujourd'hui, le défi a été si bien relevé que l'Europe a dû réguler la production en imposant des quotas de production, en stockant massivement certains produits pour soutenir les cours, en créant des jachères énergétiques ou des gels de terre... Il n'y a donc plus le même intérêt économique, mais cela suffit-il à justifier le refus *a priori* d'une partie de la société vis-à-vis de cette technologie dans l'agriculture, en oubliant d'ailleurs qu'elle pourrait avoir un intérêt dans les pays émergents ?

Les rapports successifs de Mme Noëlle Lenoir sur les biotechnologies (2001), de M. Antoine Masson sur l'attractivité de l'industrie pharmaceutique (2004), des Sénateurs Jean Bizet et Jean-Marc Pastor sur les enjeux économiques et environnementaux des OGM (2003), du Professeur Pierre Kopp sur le secteur français des biotechnologies (2003), de l'OCDE « Science, technologie et industrie » (2003), tirent des conclusions identiques. La France et l'Europe décrochent dans le domaine des biotechnologies. Et si la situation n'est pas encore irréversible, il est « urgentissime » de réagir.

Deux rapports du Conseil d'analyse économique, remis récemment au Premier ministre, mais aussi le rapport de M. Jean-Louis Beffa consacré à l'innovation, arrivent au même constat et s'inquiètent de la perte de compétitivité des entreprises françaises dans les technologies clés. Après l'informatique, l'électronique, la France s'efface dans le secteur des biotechnologies, alors qu'il y a 45 ans, la France et l'Europe étaient « en tête » dans les sciences de la vie.

J'arrive à la conclusion que la France et l'Europe n'ont pas suffisamment privilégié l'économie de la connaissance. Les emplois de demain dépendront de nos points de force en intelligence logicielle, dans les nanotechnologies, les biotechnologies ou des écotechnologies. **L'économie du XXIème siècle sera une économie de la matière grise** et il faudra tout faire pour éviter qu'à l'avenir, une nouvelle charge, s'ajoutant à la facture pétrolière, ne pèse lourdement sur la France et l'Europe et qu'elles ne soient contraintes de payer au prix fort les médicaments et les produits issus de la recherche menée dans les pays concurrents. Il est devenu absolument nécessaire d'assurer une meilleure cohérence de nos politiques de formation, de recherche et de développement économique.

Introduction

Les biotechnologies ont un passé, elles ont un présent, il reste à leur inventer un avenir.

C'est en paraphrasant les propos tenus sur la génétique par un scientifique français et en les transposant aux biotechnologies que l'on prend la mesure du risque auquel s'exposent l'Europe, et en particulier la France, en n'engageant pas les efforts nécessaires pour soutenir l'innovation dans ce domaine.

Les biotechnologies ont un long passé, non circonscrit à l'Europe. Avec l'essor de la microbiologie, grâce à Louis Pasteur, puis du génie enzymatique, la compréhension et la maîtrise des processus faisant intervenir des organismes vivants ou des éléments de ceux-ci ont fait des progrès considérables. Ces progrès ont permis de mettre au point des traitements efficaces et de reproduire à l'échelle industrielle les mécanismes étudiés, tel celui de la fermentation.

Le passé des biotechnologies, celui des premières générations, a été marqué par une puissance scientifique, industrielle et agricole des pays européens, souvent occultée par d'autres évolutions industrielles ne reposant pas sur l'emploi d'organismes vivants ou de matières biologiques. Pourtant, l'apport des biotechnologies a été essentiel au bien être des populations, en particulier dans les domaines de l'alimentation et de la santé. Boissons et aliments fermentés, produits sucrants, arômes, additifs alimentaires, vaccins, antibiotiques, vitamines sont issus de ces premières générations de la biotechnologie, couplée parfois avec des procédés de synthèse chimique. Parallèlement, l'approfondissement des connaissances du monde vivant, de sa diversité et de ses mécanismes, a été à la base de multiples avancées technologiques dans beaucoup de secteurs de l'économie et de la société.

La vie est sans doute apparue il y a quatre milliards d'années, les biotechnologies modernes ont cinquante ans. C'est en 1953 que Watson et Crick découvrent que la molécule d'ADN est le support de l'information génétique et que le secret de la vie est conservé dans des alignements de quatre bases chimiques qui peuvent être transmis de génération en génération. Depuis, les découvertes se sont accélérées, puisque le code qui permet de déchiffrer les « logiciels de la vie » est découvert en 1962 par Nirenberg et qu'en 1971, Schapiro réussit, pour la première fois, à transférer un gène d'une bactérie à une autre et à démontrer qu'il est possible de faire fabriquer, par un organisme vivant, une protéine à partir d'un gène étranger et transféré. Au début des années 1980, ces expériences sont reproduites d'abord chez les végétaux, puis chez les animaux.

Grâce aux découvertes et inventions nées de la biologie moléculaire, du génie génétique et de la génomique et avec l'appui de nouveaux outils automatisés d'investigation, à partir des années 1980, une nouvelle génération de produits et de procédés a ainsi enrichi les biotechnologies.

Tenter d'établir, au niveau des produits, des procédés de production ou de recherche, une frontière entre ces différentes générations, en tenant compte également des apports de la culture cellulaire, se révèle pratiquement impossible.

Aux premiers secteurs ayant utilisé les biotechnologies, s'en sont ajoutés d'autres, comme celui des productions animales et végétales ou celui de l'énergie. Les méthodes de travail ont évolué pour intégrer ces nouvelles connaissances et dans certains secteurs, les nouvelles techniques sont devenues routinières.

Les industries françaises et européennes ont-elles suffisamment investi dans ces nouvelles technologies ? Ont-elles su soutenir la recherche dans ce domaine et s'en approprier les résultats ? Le débat sur les OGM, qui ne constituent qu'un élément, bien qu'essentiel, des biotechnologies, n'a-t-il pas masqué des erreurs de stratégie industrielle ?

Un récent rapport émanant du Conseil d'analyse économique² souligne le retard enregistré dans ce domaine : « Après avoir en grande partie manqué le tournant des technologies de l'information, l'Union européenne et plus particulièrement la France sont probablement en train de manquer le tournant des biotechnologies, comme celui d'autres nouvelles technologies, et l'on peut craindre le pire pour notre croissance potentielle. C'est bien là la consécration de la perte de substance de l'industrie française ».

Pourtant, le retard de la France dans ce domaine n'est pas nouveau.

En 1996, une étude du Ministère de l'Industrie³, consacrée au secteur de la chimie en France, constatait que « les biotechnologies au sens strict dégagent 6,6 milliards de francs de chiffres d'affaires en 1994, soit 4% du potentiel total des produits qui pourraient être fabriqués avec ces technologies nouvelles ». Par ailleurs, la biotechnologie moderne tardait déjà à faire son entrée dans le monde industriel. A peine une trentaine d'entreprises déclaraient pratiquer des techniques de génie génétique, et cette technologie concernait principalement leurs activités de recherche. La fermentation représentait plus de 69% des procédés utilisés pour la production bio-industrielle (sérums et vaccins, substances actives azotées, comme la lysine et le glutamate, médicaments à base d'hormones, vitamines) et la culture cellulaire 21% (sérums et vaccins essentiellement, réactifs de laboratoires),

² « Désindustrialisation – Délocalisations », Lionel FONTAGNE, Professeur à l'Université Paris 1 et Jean-Hervé LORENZI, Professeur à l'Université Paris-Dauphine. Novembre 2004. Selon les auteurs du rapport, « il est fort probable que le schéma ayant abouti à la domination de l'industrie américaine des semi-conducteurs sur la période 1970-1985 se reproduise dans les biotechnologies ».

³ SESSI – Ministère de l'Industrie, de la Poste et des Télécommunications – Direction générale des stratégies industrielles – *Le 4 pages* – « Emergence des bio-industries. Un industriel de la chimie sur cinq en 1995 » - n°61-mars 1996.

tandis que la bioconversion par catalyse enzymatique stagnait à 3% (substances actives azotées, insecticides, hormones et huiles essentielles) et que les « autres procédés biotechnologiques », proches de la bioconversion, atteignaient à peine 6%. Les principaux secteurs d'activité bio-industrielle étaient l'industrie pharmaceutique et l'agrochimie (hors secteur agroalimentaire que l'étude n'abordait pas).

A la même période, la première société de biotechnologie créée aux Etats-Unis, *Genentech*, fêtait ses vingt années d'existence. La première hormone de croissance recombinante était sur le marché depuis déjà onze années. L'EPO avait été découvert depuis sept ans. Et le premier produit végétal transgénique venait d'être mis sur le marché américain.

A l'époque, on croyait que les biotechnologies seraient portées presque exclusivement par de nouvelles sociétés et allaient constituer une filière « à part ».

Or cette vision a été en partie démentie par les faits. Certaines sociétés de biotechnologies évoluent en diversifiant leurs activités et peuvent concurrencer les groupes présents sur le marché avant elles et une partie de ceux-ci ont adopté la nouvelle technologie en l'intégrant dans leurs stratégies de recherche et de développement.

Face à cette situation, de nombreux Etats, notamment européens, ont mis en place des politiques visant à rattraper le retard constaté. En France, des instruments spécifiques ont été mis en oeuvre, s'appuyant sur des dispositifs plus généraux visant à favoriser l'innovation, tels ceux prévus par la loi de 1999 sur le développement de la recherche et de l'innovation. L'Union européenne a défini une stratégie en faveur des biotechnologies. Mais dans le même temps, les Etats-Unis ont poursuivi leurs investissements dans ce domaine, à un niveau inégalé.

Le présent rapport dresse un premier bilan des politiques publiques mises en œuvre et des stratégies des acteurs académiques et économiques impliqués, en se concentrant sur ce que l'on appelle communément les biotechnologies modernes, utilisées notamment dans les industries semencière et pharmaceutique⁴. Le constat est clair : malgré les efforts déployés et en dépit de ses nombreux atouts, l'Europe s'est laissée distancer. La partie n'est toutefois pas perdue. Le « décollage » a bien eu lieu en France et en Europe mais **un nouvel élan plus soutenu, plus constant et plus coordonné, s'avère nécessaire.**

⁴ L'industrie semencière française assure en effet 10% de la production mondiale et le maïs constitue l'un de ses points forts et l'industrie pharmaceutique constitue l'un des secteurs clés de l'économie française. Mais il convient toutefois de souligner le poids économique du secteur des « biotechnologies traditionnelles », celui des aliments et boissons fermentés représentant en France un chiffre d'affaires annuel de quelque 83 milliards d'euros et des sociétés européennes (Danemark, Pays-Bas et Allemagne en particulier) dominant le marché de la production enzymatique à l'échelon mondial.

Chapitre 1 : **L'urgence de reconnaître en France la dimension stratégique des sciences de la vie et des biotechnologies**

Des différentes auditions organisées en France par votre Rapporteur se dégagent **un sentiment général de découragement et de démobilisation.**

Visiblement, les discours sur les perspectives économiques du développement des biotechnologies, comme des avantages que les populations pourront en retirer n'ont convaincu ni nos concitoyens, ni même nos gouvernements.

Il faut aujourd'hui adopter une démarche différente, plus concrète, basée sur des faits, plus que sur des projections. Nous disposons du recul nécessaire pour mener à bien cette entreprise, même si elle est rendue malaisée par l'imperfection des indicateurs utilisés, qui ne permettent pas d'appréhender correctement une réalité encore en construction, ainsi que par les caractéristiques du mode de développement des produits et des procédés issus des biotechnologies, qui nécessite du temps, en raison tant de la complexité de la matière étudiée – le vivant – que des légitimes exigences inhérentes aux premiers domaines d'application – la production agricole et la santé humaine.

Parce que ce développement s'inscrit dans la durée, le retard enregistré par la France peut être rattrapé, à condition toutefois que l'élan nécessaire soit dès maintenant donné.

Sans cette impulsion en faveur des sciences du vivant et des biotechnologies, entièrement construites sur ce socle scientifique, l'alternative « *make or buy* », produire ou acheter, sera définitivement tranchée. Il faudra acheter ! C'est ce qui fait dire à votre rapporteur que si la France ne prend pas la mesure de l'importance qu'il faut donner au soutien à la recherche dans l'économie de la connaissance, nous devons, demain, payer cher des licences ou des brevets pour utiliser dans l'agriculture, dans le secteur de la santé ou de l'environnement, des technologies développées ailleurs. Je partage l'avis de l'économiste Jean-Paul Betbeze qui craint qu'il ne faille bientôt rajouter une « facture recherche » à la « facture pétrolière ».

Or, si ce choix peut se justifier dans des domaines où la science, la technologie et l'industrie correspondent à des segments mineurs, il constitue une grave erreur lorsqu'il s'exerce au détriment de domaines économiques diversifiés et dynamiques, qui constituent des secteurs clés pour le bien être de la population et l'indépendance d'un pays, dans lesquels des industries nationales tiennent encore leur rang et emploient de nombreux salariés, et qui sont soutenus par un

travail scientifique, dont la qualité est reconnue, ayant mobilisé plusieurs générations de chercheurs.

L'idée selon laquelle, qu'à défaut de produire lui-même, un pays pourrait se réserver des « niches », pour tester les produits fabriqués ailleurs, est non moins erronée et la boucle sera bouclée lorsqu'on évaluera la qualité de produits importés par des procédés et selon des protocoles mis au point par d'autres, voire par les producteurs eux-mêmes. Après l'électronique, les technologies de l'information, la France et l'Europe décrochent dans les biotechnologies.

L'attitude des décideurs politiques ou économiques vis-à-vis de l'introduction des biotechnologies dans le domaine de l'agro-alimentaire est tout à fait différente de celle qu'ils ont eue pour l'utilisation de ces technologies en matière de santé. Nous analyserons en détail dans ce rapport ces deux secteurs. Dans le cas de l'utilisation des biotechnologies dans l'agriculture, on réécrit une nouvelle version de la querelle entre les « anciens » et les « modernes ». Pour les uns, les procédés utilisés traditionnellement sont meilleurs et garantissent des produits de qualité. Pour leurs opposants, ce n'est qu'après expérimentation que l'on pourra décider de l'intérêt de l'introduction de techniques de transgénèse dans l'agriculture alors que, comme pour les techniques qui ont fini par s'imposer dans le passé, l'amélioration viendra de l'utilisation de ces techniques modernes.

L'introduction de l'hybridation, il y a cinquante ans, avait généré les mêmes conflits. Le débat est tout autre dans le domaine de l'introduction des biotechnologies dans le secteur de la santé, car le public adhère à toute innovation qui peut apporter une amélioration thérapeutique et accepte de prendre, pour se soigner, des risques. Mais on est obligé de constater que les mutations dans l'industrie pharmaceutique sont lentes et que ce sont des groupes nouveaux qui ont développé de nouvelles molécules à partir des biotechnologies comme Amgen qui fabrique une érythropoïétine (EPO), dont le chiffre des ventes 2003 a atteint près de 2,5 milliards de dollars et que les seuls Européens à apparaître dans les ventes des dix premiers produits biotechnologiques sont *SERONO* et *Roche* (Suisse).

Le « défaitisme » que votre Rapporteur a pu relever parmi beaucoup d'industriels dépasse d'ailleurs largement le seul enjeu des biotechnologies.

Or, en s'interrogeant sur la capacité d'un pays comme le nôtre à « relever le défi des biotechnologies », on prend la mesure de son dynamisme économique, celui qui notamment permet non seulement de sauvegarder des emplois mais d'en créer.

Pourquoi ?

D'une part, parce que les biotechnologies constituent, selon le terme consacré, « une technologie clé », susceptible, à terme, de se diffuser dans diverses industries, capable de répondre aux besoins des populations, non seulement au niveau national, et dans des domaines essentiels.

D'autre part, parce que les biotechnologies émergent dans un contexte contraignant, où la concurrence est extrêmement rude, où les marchés sont faiblement régulés au niveau international, mais fortement réglementés surtout au plan national. Ces contraintes juridiques pèsent lourdement sur les biotechnologies, au point que l'on peut avoir l'illusion qu'elles leur sont spécifiques et qu'elles sont entièrement justifiées par les caractéristiques propres à cette technologie, alors qu'elles sont appelées à devenir « la règle » et qu'elles ont vocation à définir le cheminement « normal » du développement de toute technologie avancée, susceptible de produire des « externalités négatives ».

A – Les biotechnologies constituent une « technologie clé »

Le concept de « technologie clé » est *a priori* réducteur, avec sa connotation nécessairement technique et sa dimension industrielle. Il n'en est pas moins cependant utile, puisque, même limité à des perspectives économiques et industrielles, il permet de mesurer l'impact de l'introduction d'une nouvelle technologie sur la croissance, le développement de l'emploi (généralement des emplois qualifiés), les revenus et la consommation des ménages.

Il ne fait pas néanmoins abstraction de toute considération sociale. Même si les besoins sont appréhendés en termes de besoins de consommation, ceux-ci intègrent désormais les attentes des consommateurs, non seulement celles d'un bien-être strictement matériel, mais aussi celles qui ont trait à la sécurité, à la facilité d'utilisation, à la transparence et aux garanties exigées pour sa fabrication ou à l'écologie (produits « propres », non polluants).

1 - Les domaines d'intérêt des biotechnologies

Traditionnellement, trois secteurs d'application des biotechnologies sont évoqués, celui de l'alimentation, celui de la santé et celui de l'environnement. Les secteurs de l'énergie, des matériaux et de la chimie sont aussi parfois cités. Pour les deux premiers en tout cas, il s'agit de domaines dans lesquels, non seulement les recherches ont été les plus intenses, mais où aussi des produits ont été mis sur le marché en quantité relativement importante.

L'approche retenue peut paraître inadéquate, dans la mesure où, d'une part, elle est appliquée aux biotechnologies qui, en tant que technologie clé, ont vocation à irriguer de multiples domaines industriels et divers services et où, d'autre part, la banalisation de l'utilisation de ces technologies a tendance à masquer les changements de société qu'elles sont susceptibles de susciter. Cette dernière dimension a été mise en évidence par le Professeur HAIECH, lors de son audition. Au cours de celle-ci, il a ainsi observé que la compréhension du vivant permettait de décrire un « utilisateur virtuel », en indiquant qu'aux Etats-Unis, des sociétés utilisaient déjà des « patients virtuels » pour les phases I et II, sur la base d'outils d'aide à la décision, et qu'elle permettait finalement d'adapter le produit à l'homme. Il a également souligné que l'innovation étant le résultat d'un *continuum* entre la recherche, la technologie et les produits, les biotechnologies ne se limiteront pas aux secteurs de la santé, de l'alimentation ou de l'environnement.

La démarche choisie a cependant le mérite du réalisme et de la simplicité, en dépit du caractère parfois équivoque du terme « biotechnologie(s) ».

a) Les biotechnologies, un concept équivoque ?

Au cours des différents entretiens organisés, le concept s'est révélé particulièrement ambigu. Pour certains, il évoquait la problématique des sociétés dédiées aux biotechnologies, avec d'ailleurs, nous y reviendrons, différentes approches pour les identifier. Pour d'autres, il recouvrait essentiellement un procédé, et pas forcément un procédé de fabrication, mais plutôt de recherche-développement. Parfois, il se résumait aux produits obtenus par transfert d'un ou plusieurs gènes.

Un rapport récent émanant de l'OCDE⁵, soulignait qu'actuellement, **le sens donné aux biotechnologies varie selon les secteurs :**

↳ Dans le *domaine agricole*, les biotechnologies font généralement référence à la modification génétique et à des technologies associées, comme les marqueurs ADN ; elles incluent parfois la culture tissulaire ; mais jamais elles ne comprennent les technologies traditionnelles, comme la reproduction conventionnelle. Il faut également prendre conscience que, même si des sauts technologiques restent encore à accomplir, l'énergie de demain viendra en grande partie de la biomasse. Les productions agricoles classiques pourront être transformées en bioéthanol et en diester mais aussi, sans doute, en de nouveaux produits grâce aux progrès qui auront lieu dans les techniques de gazéification ou de transformation enzymatique.

↳ Dans le *secteur de la santé*, les biotechnologies renvoient à diverses technologies nouvelles, comme le génie génétique, la génomique mais aussi à d'autres technologies comme la protéomique, la glycomique, la bioinformatique, la chimie combinatoire, dont les applications s'étendent à la chimie de synthèse traditionnelle ou encore l'élaboration des biomatériaux.

↳ Dans le *domaine de l'environnement* et de l'industrie, la plupart des technologies visées n'utilisent pas les organismes génétiquement modifiés. Mais beaucoup de plates-formes industrielles, pour la bioremédiation de l'eau, de l'air ou des sols, le traitement des pollutions, le biolessivage, le biodéveloppement, utilisent des micro-organismes qui peuvent être ou non génétiquement modifiés.. Les biotechnologies devraient également permettre de développer des matériaux industriels plus propres, plus résistants, mieux adaptés à la fin du cycle de vie d'un produit en intégrant, dès sa conception, les conditions et les critères de biodégradabilité.

⁵Organisation de coopération et de développement économiques - *Biotechnology indicators and public policy* - Anthony Arundel, STI Working Papers 2003/5 – DSTI/DOC(2003)5.

Cette confusion de sens n'est pas surprenante. Il s'agit même d'une caractéristique des biotechnologies, liée à la fois à leur histoire, à la variété des techniques mises en œuvre et à l'approfondissement continu de la connaissance des mécanismes du vivant.

La plupart des rapports consacrés aux biotechnologies rappellent d'ailleurs avec insistance que les biotechnologies sont appliquées depuis très longtemps dans l'alimentation d'abord, puis dans le domaine sanitaire. Ils s'accordent généralement sur le principe que « la biotechnologie moderne », qui constituerait la troisième génération de la biotechnologie, s'est développée à partir de la technique de l'ADN recombinant (l'ADNr) mise au point par Cohen et Boyer en 1973 et de la biologie moléculaire.

Que recouvrent les biotechnologies ?

Pour la Commission européenne⁶, la biotechnologie moderne, par rapport aux précédentes générations, repose sur une série de disciplines scientifiques, dont certaines sont « appliquées », comme la microbiologie, la biochimie et la chimie combinatoire, et d'autres plus fondamentales, comme la génétique et la biologie moléculaire. Elle ne se résume donc pas au génie génétique et au clonage, mais recouvre de **nombreuses techniques et méthodes utilisées dans des domaines d'application extrêmement divers**.

Selon le Protocole de Carthagène⁷, la « biotechnologie moderne » s'entend :

« a/ de l'application de techniques in vitro aux acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites ;

« b/ de la fusion cellulaire d'organismes n'appartenant pas à une même famille taxonomique,

« qui surmontent les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison et qui ne sont pas des techniques utilisées pour la reproduction et la sélection de type classique ».

L'OCDE⁸ a eu le mérite, pour répondre à ses besoins statistiques, de donner une définition des biotechnologies, qui fait l'objet de travaux d'évaluation réguliers, par des groupes de travail dans lesquels dix-neuf Etats et la Commission européenne sont représentés.

⁶ *Third European Report on Science and Technology indicators - 2003.*

⁷ Protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la convention sur la diversité biologique, adopté à Montréal le 29 janvier 2000. Le Protocole ne s'applique pas aux mouvements transfrontières d'organismes vivants modifiés (« tout organisme vivant possédant une combinaison de matériel génétique inédite obtenue par recours à la biotechnologie moderne ») qui sont des produits pharmaceutiques destinés à l'homme.

⁸ <http://www.oecd.org> – *Statistical definition of biotechnology.*

Actuellement la définition est la suivante :

« *L'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments, de produits ou d'échantillons, pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services* »⁹.

Une liste non exhaustive de domaines a été dressée :

↳ *ADN* (le codage) : génomique, pharmacogénomique, recherches sur les gènes, sondes génétiques, séquençage ; synthèse et amplification de l'ADN, génie technique,

↳ *Protéines et molécules* (les groupes fonctionnels) : séquençage/synthèse de protéines et de peptides, glycomique, protéomique, hormones et facteurs de croissance, récepteurs cellulaires/signaux /phéromones,

↳ *Culture et génie cellulaires et tissulaires* : culture de cellules/tissus, génie tissulaire, hybridation, fusion cellulaire, stimulants vaccinaux/immunitaires, manipulation embryonnaire,

↳ *Procédés biotechnologiques* : bioréacteurs, fermentation, bioprocédés, biolessivage, biolignification, bioblanchiment, biodésulfurisation, bioremédiation, et biofiltration,

↳ *Organismes sub-cellulaires* : thérapie génique, vecteurs viraux¹⁰.

b) L'alimentation

Le débat, dans ce domaine, s'est focalisé sur les plantes génétiquement modifiées, tolérantes aux herbicides ou résistantes aux insectes, destinées à la consommation humaine ou animale. Or, dans le domaine alimentaire, les biotechnologies ne se limitent pas aux OGM et les OGM ne se résument pas à ceux déjà largement commercialisés.

L'utilisation de micro-organismes, tels que les levures ou les bactéries pour la production de pain, de bière, de yaourt ou de sauces n'est généralement pas perçue comme relevant des biotechnologies, bien qu'en constituant la

⁹ " *The application of Science & Technology to living organisms as well as parts, products and models thereof, to alter living or non-living materials for the production of knowledge, goods and services* ".

¹⁰ " - *DNA (the coding) : genomics, pharmaco-genomics, gene probes, DNA sequencing/synthesis/amplification, genetic engineering.*

- *Proteins and molecules (the functional blocks) : protein/peptide sequencing/synthesis, lipid/protein glyco-engineering, proteomics, hormones, and growth factors, cell receptors/signalling/pheromones.*
- *Cell and tissue culture and engineering : cell/tissue culture, tissue engineering, hybridization, cellular fusion, vaccine/immune stimulants, embryo manipulation.*
- *Process biotechnologies : bioreactors, fermentation, bioprocessing, bioleaching, bio-pulping, bio-bleaching, biodesulphurization, bioremediation, and biofiltration.*
- *Sub-cellular organisms : genetherapy, viral vectors*".

première génération. Il en est de même des cultures cellulaires ou de tissus, qui sont pourtant classées dans la « deuxième génération ». Le génie enzymatique, qui utilise des macromolécules biologiques complexes de nature protéique produites par des cellules vivantes et qui permet par exemple de créer des arômes et de transformer l'amidon en glucose, n'est généralement pas évoqué, la mutagenèse non plus. Pourtant, dans le seul domaine de la sélection classique par mutation, plus de 1 500 variétés de cultures ont été officiellement enregistrées¹¹.

Actuellement, les plantes génétiquement modifiées concernent des espèces limitées, essentiellement consommées, dans les pays développés, par les animaux (soja, maïs), par l'homme après extraction et transformation (soja, colza, maïs) ou non destinées à la consommation (coton), et des caractères agronomiques presque exclusivement centrés sur la résistance aux ravageurs ou la tolérance aux herbicides, avec, en particulier, le maïs Bt résistant à la pyrale, par introduction d'un gène Bt (*Bacillus thuringiensis*) et des résistances à des désherbants totaux, comme le *Round up* et dont le principe actif est le glyphosate, ou le *Liberty*, et dont le principe actif est le glufosinate,

L'objectif poursuivi vise ainsi à accroître les rendements agricoles mais surtout à diminuer la pollution générée par l'utilisation de pesticides.

Il convient aussi sur ce plan de souligner que **les besoins des populations des pays en développement sont d'une autre nature que ceux généralement ressentis dans les pays développés.** En effet 800 millions de personnes souffrent aujourd'hui de sous-alimentation ou de mal nutrition et la population mondiale devrait passer de 6 à 9 milliards d'individus au cours des trente prochaines années, 95% de cet accroissement concernant les pays en développement.

Dans ce contexte, écarter les solutions offertes par les biotechnologies, et les OGM en particulier, capables de susciter les « sauts techniques » nécessaires, pour augmenter la productivité agricole (tolérance à la sécheresse, résistance aux insectes et aux virus) et améliorer la qualité nutritionnelle des produits (en luttant contre les carences, comme « le riz doré », et les facteurs allergènes), constituerait certainement une erreur¹², même s'il faut reconnaître qu'elles ne peuvent à elles seules résoudre les difficultés rencontrées par ces pays. Dans un rapport récent, publié en mai 2004, consacré à la sécurité alimentaire, la FAO a ainsi souligné l'intérêt des biotechnologies pour les pays en développement, en permettant notamment d'accroître les rendements, d'améliorer la qualité nutritionnelle des aliments et de réduire le coût des pesticides.

¹¹ Rapport du groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale – OCDE – Conseil – C(2000)86/ADDI – 31 mai 2000.

¹² Selon Philippe Busquin, « il serait irresponsable de ne pas prendre en considération la contribution possible des sciences de la vie et des biotechnologies à la résolution des graves problèmes posés par la mal-nutrition et la pauvreté ». Commission européenne, Recherche communautaire, « Vers une agriculture durable pour les pays en développement : pistes ouvertes par les sciences de la vie et les biotechnologies » - Avant-propos de Philippe Busquin.

Face à ceux qui mettent en évidence les potentialités des OGM dans ce domaine¹³, d'autres, chercheurs ou industriels, soulignent les difficultés de parvenir à des résultats rapidement.

Les entreprises européennes, confrontées à l'augmentation des coûts, notamment d'homologation, aux destructions des essais, mais aussi au moratoire, concentrent leurs recherches sur les grandes cultures plus rentables, « *en négligeant les niches où les biotechnologies peuvent avoir des apports perceptibles par les consommateurs* »¹⁴.

A ces considérations économiques et stratégiques, s'ajoutent des difficultés scientifiques, liées à la complexité du métabolisme général des plantes¹⁵.

c) La santé

Il est communément admis qu'à la différence du domaine alimentaire, l'opinion publique européenne se montre favorable à l'utilisation des biotechnologies dans le domaine médical. Cette simple constatation mérite une explication. **Dans ce domaine, les besoins ne sont pas entièrement satisfaits, même dans les pays développés.** Les patients et la population en général ont par ailleurs confiance dans les institutions sanitaires et dans le corps médical. Pourtant, il convient de souligner que les questions éthiques constituent des sujets importants de préoccupation, ce qui tend à montrer que leur mode de traitement, le plus en amont possible, dans la transparence, avec un effort d'explication et une certaine retenue, est essentiel.

Comme dans le cas de l'alimentation, les biotechnologies modernes sont le fruit d'un *continuum* scientifique et technique. Le génie génétique a émergé, avec la production, dans les années soixante-dix, des premiers anticorps monoclonaux,

¹³ « La transgénèse concernera aussi l'amélioration de la qualité des végétaux. Et quand on aura complètement décrypté les supports des caractères adaptatifs des plantes (par exemple la résistance aux pathogènes, au froid, au sel...), notamment à travers Génoplante (...), les OGM qui résulteront de ces avancées (ceux de la deuxième génération) permettront des pratiques agricoles beaucoup plus raisonnées. Ce sera vraiment novateur ! ». Yves Chupeau dans « Les OGM, graines de réflexion », Yves Chupeau et Pierre-Henri Gouyon, *La Recherche* n° 371, janvier 2004.

Dans son rapport de 2001, le PNUD (Programme des Nations Unies pour le développement) a souligné « le potentiel unique » des OGM pour l'alimentation du monde.

¹⁴ Michel Debrand, Directeur général de Biogemma, « L'usine nouvelle », n°2878, 3 juillet 2003.

¹⁵ « Quelles sont les stratégies des firmes industrielles sur le marché des OGM ? », Pierre-Benoît Joly, « Les OGM à l'INRA ».

« Conférer une résistance à un herbicide est techniquement simple, et l'OGM obtenu peut être rapidement rentable car la protéine exprimée n'interfère pas avec l'ensemble des régulations de la plante. Mais ce ne sera pas le cas pour les OGM de deuxième génération. Car, en modifiant une voie métabolique, celle qui nous intéresse, il y a toutes les chances pour que l'on en modifie d'autres. C'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquelles ces plantes de deuxième génération ne sont pas encore disponibles : nous sommes en train d'étudier toutes ces régulations. Il faudra des années d'études et de vérifications... Les produits finis n'apparaîtront pas avant dix ou quinze ans. Puis l'expérimentation et la validation agronomique prendront encore quelques années. La période de validité du brevet, qui est de vingt ans, sera donc dépassée quand le produit arrivera sur le marché », Yves Chupeau, *op.cit.*

fabriqués pour réagir à une maladie particulière, soit dans un but immunitaire, soit de signalisation (tests immunologiques), à la suite de la microbiologie et du génie enzymatique qui avaient permis de mettre au point différents produits, tels les antibiotiques, vitamines, hormones, sérums et vaccins, notamment par des procédés de fermentation et de bioconversion par catalyse enzymatique.

Dès avant la fin des années quatre-vingt-dix, un certain nombre de produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie moderne ont été fabriqués : anticorps monoclonaux, insuline recombinée, erythropoïétine¹⁶, interférons synthétisés par les cellules, hormones de croissance, vaccins recombinés, facteurs de croissance hématopoïétiques, facteur VIII...

Certains de ces produits ont permis de s'affranchir du matériel naturel de base qui présentait le risque de susciter des réactions infectieuses ou immunitaires, comme dans le cas des hormones de croissance qui étaient précédemment produites à partir de tissus extraits de cadavres humains, ou de l'insuline recombinée qui a permis de ne plus utiliser les pancréas de porcs ou de bœufs.

En dépit des difficultés rencontrées (2% des embryons manipulés portent le gène désiré et la constitution d'un cheptel exige une durée assez longue), et des réserves éthiques formulées, **des animaux transgéniques ont permis de produire des substances d'intérêt médical**, telles que l'antithrombine III fabriquée dans le lait.

Le génie génétique a introduit dans le domaine thérapeutique un changement fondamental. L'étude, au niveau des gènes, des causes des maladies, a suscité une ambition nouvelle, celle d'intervenir en amont sur les dysfonctionnements à l'origine des maladies, plutôt que de se contenter d'en réguler les effets.

La médecine de demain.

De nouvelles formes de thérapie ont ainsi vu le jour. La thérapie génique a donné naissance au **concept de « l'ADN médicament »**, tandis que les thérapies cellulaires et tissulaires ont bénéficié de nouveaux outils. La thérapie génique, de nature somatique et non germinale, repose sur le principe du transfert d'une séquence codante capable de produire des protéines à effet thérapeutique, dans le cas de maladies héréditaires ou acquises, par des procédés de transfert *in vivo* ou *ex vivo*. Initialement utilisée pour des maladies monogéniques, son emploi s'est étendu aux maladies polyfactorielles, telles que le cancer, avec des résultats encourageants¹⁷.

¹⁶ EPO, qui est un facteur de maturation des globules rouges, destiné notamment à remédier aux anémies associées à une insuffisance rénale chronique et qui a été découvert par la société *Amgen*, laquelle l'a lancé (*Epogen*) dès 1989.

¹⁷ Le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer remis au Ministre de la santé en janvier 2003 insiste ainsi sur la voie ouverte par les avancées conceptuelles majeures en génomique à « une prise en charge

La galénique, qui s'intéresse à la vectorisation, avec les retrovirus, adénovirus, les adeno-associated virus et les vecteurs non viraux et aux voies d'administration pour résoudre les problèmes de biodisponibilité, a pris de l'importance.

Le développement des biotechnologies a permis également de créer de **nouveaux concepts thérapeutiques**, tels que la « **médecine prédictive** », visant grâce à une détection précoce des prédispositions génétiques, à prévenir ou à traiter dans la mesure du possible la maladie, ou la « **médecine personnalisée** », qui permet d'adapter un traitement au métabolisme particulier de chaque individu. Car on sait aujourd'hui que l'efficacité d'une molécule thérapeutique n'est qu'une moyenne à des réponses individuelles. De nombreux chercheurs auditionnés pensent que ces tests biologiques préalables, vérifiant la réponse d'un organisme à une thérapie constituera la prochaine révolution médicale.

Comme dans le domaine de l'alimentation, et peut-être plus encore dans celui de la santé, **le gène est non seulement un objet de recherche, mais aussi un outil pour la recherche et le développement**¹⁸.

L'analyse des génomes et la génomique fonctionnelle ont constitué une avancée importante dans **le processus de découverte des médicaments** qui a aussi bénéficié des apports provenant de la chimie combinatoire, permettant de synthétiser de nouvelles entités en grande quantité, et du criblage à haut débit, qui consiste à tester des molécules grâce à la robotique.

La bioinformatique est devenu un outil d'analyse incontournable dans beaucoup de domaines. Lors de la visite de la plateforme protéomique de la génopole de l'Institut Pasteur, M. Abdelkader NAMANE a ainsi insisté sur l'importance qu'il convenait d'accorder à l'informatique. Aux Etats-Unis, les travaux de recherche reposeraient, dans le domaine concerné, pour moitié sur les manipulations et pour moitié sur l'informatique. Dans ce contexte, les logiciels permettant d'exploiter les données collectées se révèlent essentiels, comme l'a d'ailleurs également souligné le Professeur Ernest FEYTMANS qui dirige l'Institut suisse de bioinformatique. Pour certains, cette évolution serait insuffisamment prise en compte en France, laquelle compte environ une trentaine de spectromètres, tandis que certains laboratoires se heurtent à des problèmes de recrutement, les informaticiens préférant s'orienter vers les secteurs des assurances ou des finances et « beaucoup d'équipements » resteraient sous-utilisés.

raisonnée et personnalisée des patients atteints de tumeur ». Selon les auteurs du rapport, l'exemple du Glivec® (produit par *Novartis* après 16 années de recherche et indiqué pour un cancer du sang, la leucémie myéloïde chronique – LMC) et de l'Herceptine® (produit par *Roche* et qui est un anticorps monoclonal administré pour une forme de cancer du sein) « démontre qu'une approche rationnelle de conception de nouvelles molécules pour le traitement des cancers est possible, même si les résultats obtenus à ce jour, grâce à ces nouvelles molécules, ne permettent pas d'apporter de solutions définitives et complètement efficaces ».

¹⁸ Cette question avait ainsi fait l'objet de longs développements dans le cadre de l'étude publiée en 1998 par *Eurostaf* « Les biotechnologies dans la santé humaine ».

L'identification d'un ou plusieurs gènes liés à une pathologie permet de déterminer de **nouvelles cibles inédites**, que sont la ou les protéines codées par ce ou ces gènes. Alors que les thérapies contemporaines concernaient en 1998 environ 400 cibles sur lesquelles étaient testées les maladies, la génomique permettait alors d'envisager l'identification de 2 500, voire 5 000 nouvelles cibles¹⁹.

De même que la médecine personnalisée permet d'entrevoir une adaptation des traitements en fonction du patrimoine génétique de chaque patient, la pharmaco-génomique se propose d'utiliser la génomique pour évaluer les réactions des patients aux médicaments. La définition d'un profil génétique associé à une maladie pour laquelle le produit est testé doit ainsi permettre d'opérer une sélection plus rigoureuse qu'aujourd'hui pour la formation des groupes de patients se prêtant aux essais cliniques.

Enfin, les animaux transgéniques peuvent être utilisés pour tester des molécules et évaluer leurs effets sur des maladies humaines.

Ces diverses innovations ont-elles constitué de réelles avancées sur le plan thérapeutique ?

Malheureusement les indicateurs dans ce domaine font défaut, surtout pour mener une évaluation comparative, les données concernant les techniques traditionnelles et leur processus de recherche-développement n'étant guère disponibles.

Néanmoins, le document établi en 2003 par M. Anthony Arundel pour l'OCDE comporte des informations intéressantes.

Il fait ainsi état d'une étude publiée en 2001 (G. Ashton « *Growing Pains of Biopharmaceuticals* » - *Nature Biotechnology*), et réalisée à partir de bases commerciales de données, selon laquelle 56% des médicaments biopharmaceutiques entre 1982 et 2000 aux Etats-Unis ont été ciblés sur les maladies orphelines, contre 14% pour les autres médicaments et 25% des médicaments biopharmaceutiques ont un mode d'action unique (contre 15% pour les autres médicaments). Ces résultats tendent donc à démontrer un effet bénéfique sur le plan thérapeutique.

De fait, au cours des auditions des groupes pharmaceutiques, l'accent a été mis sur des maladies pour lesquelles les traitements actuels ne sont pas encore performants ou qui comportent de nombreux effets secondaires.

Le document précité souligne aussi que des données inédites ont été produites par un organisme à but non lucratif français « Prescrire » qui a diffusé des indicateurs de haute qualité, sur la base d'évaluations effectuées sur les médicaments autorisés sur le marché français.

¹⁹ *ibid.*

De 1981 à décembre 2001, *Prescrire* a évalué 48 médicaments issus des biotechnologies, pour 83 indications. Les résultats montrent clairement une supériorité thérapeutique par rapport aux autres médicaments. Le tableau suivant révèle ainsi que 32,5% des médicaments issus des biotechnologies représentent une réelle avancée, contre 10,6% pour les autres médicaments ; si 15,7% des premiers ne présentent aucun avantage, le taux atteint 66,1% pour les seconds médicaments et si on assiste à un recul (31,7% des 63 médicaments issus des biotechnologies introduits entre 1996 et 2001 ont représenté une avancées, contre 35% des 20 médicaments de cette catégorie introduits entre 1981 et 1995), ce recul est moins accentué que pour les autres médicaments, pour lesquels le taux passe de 14,3% à 6,9%.

*Avancée thérapeutique
des médicaments autorisés sur le marché français (1981-2001)*

	Médicaments biopharmaceutiques		Autres médicaments	
	Nombre	%	Nombre	%
Avancée majeure	0	0,0 %	7	0,3 %
Avancée importante	9	10,8 %	60	2,5 %
Avancée certaine	18	21,7 %	185	7,8 %
Avancée minime	26	31,3 %	388	16,3 %
Aucune avancée (me too)	13	15,7 %	1 571	66,1 %
Pas acceptable	5	6,0 %	55	2,3 %
Jugement réservé	12	14,5 %	111	4,7 %
Total	83	100,0 %	2 377	100,0 %

Source : MERIT (2002), à partir des données fournies par *Prescrire*.
OCDE DSTI/DOC(2003)5

La question qui se pose aujourd'hui est simple : aurons-nous les moyens de nous payer le « luxe de la médecine de demain » dans laquelle les molécules seront utilisées après des tests individuels ayant prouvé l'efficacité de la réponse thérapeutique. Au moment où les organismes de sécurité sociale sont en déficit, on peut en douter. Votre rapporteur a été marqué par le débat actuel aux Etats-Unis, n°1 de l'industrie pharmaceutique mondiale, où des voix s'élèvent pour réclamer aux pays développés une augmentation des prix de vente des médicaments, arguant que les coûts de recherche développement ne sont pas suffisamment pris en compte dans le prix final du médicament. Les hautes autorités fédérales commencent à dire haut et fort que les Etats-Unis payent la recherche biologique du reste du monde.

d) L'environnement

En dépit de la mise au point de nouveaux procédés biotechnologiques ciblés sur la protection de l'environnement, pour la dépollution des sols, de l'air,

de l'eau, ou pour la production d'énergies renouvelables, comme l'éthanol, et malgré la mise en œuvre de procédés industriels innovants, offrant des solutions plus propres et moins agressives pour l'environnement que les applications chimiques ou mécaniques actuellement utilisées, ce secteur des biotechnologies reste apparemment encore sous-développé.

Il faut souligner que peu de statistiques sont disponibles dans ce domaine et on ne dispose pas d'indicateurs pertinents pour apprécier la compétitivité économique de ces nouvelles technologies. Lors d'une réunion du comité de pilotage, M. Jean-Jacques Doyen, directeur R & D du groupe Suez a indiqué que l'apport des biotechnologies dans des secteurs comme l'eau ou l'énergie où les prix de vente étaient tirés vers le bas, était difficile à évaluer, car les avantages apportés ne compensaient pas le coût des investissements. De ce fait, cela constitue un frein à leur développement.

Pour les procédés industriels, les principaux vecteurs d'utilisation de ces nouvelles applications résident dans la diminution des coûts et de la quantité de matières premières et d'énergie nécessaires par unité produite.

En 2001, l'OCDE a ainsi publié une étude sur l'apport des biotechnologies au développement industriel durable²⁰ concluant que « *la biotechnologie s'impose aujourd'hui comme une technologie propice au développement industriel durable* » et observant que « *l'évolution vers une économie reposant davantage sur les biotechnologies apparaît riche de promesses tant pour les pays développés qu'en développement* ».

Basé sur des études de cas, ce rapport a mis en évidence la réduction non seulement des coûts, mais aussi de l'empreinte écologique, liée à l'utilisation de nouvelles techniques issues des biotechnologies, telles que les procédés biocatalytiques, l'évolution moléculaire enzymatique ou le génie métabolique. Dans certains cas, la consommation d'énergie et d'eau a baissé de 10 à 80% et l'utilisation de solvants pétrochimiques a pu être réduite de 90%, voire totalement supprimée.

Différents secteurs industriels ont été examinés.

Celui de la chimie fine et de l'industrie pharmaceutique est actuellement le domaine privilégié de la biotechnologie industrielle²¹, dans la mesure où la valeur des produits de ce secteur permet de supporter le coût élevé du développement technologique des nouvelles applications. Une filiale allemande de *Novartis* a ainsi développé un procédé de catalyse enzymatique pour fabriquer des

²⁰ « Les biotechnologies au service de la durabilité industrielle ». Rapport élaboré par un groupe d'étude constitué au sein du Groupe de travail sur la biotechnologie mis en place au sein de l'OCDE, et présidé par M. John JAWORSKI (Canada) – 2001.

²¹ La biotechnologie industrielle y est définie comme l'ensemble des technologies qui mettent à profit l'adaptation et la modification des organismes, processus, produits et systèmes biologiques présents dans la nature afin de produire des biens et des services. Elle se fonde sur le principe de la « bio-imitation », désignant la démarche qui consiste à concevoir des systèmes de production industriels imitant la nature.

antibiotiques, l'efficacité des enzymes ayant été optimisée en modifiant génétiquement les micro-organismes qui les produisent et le procédé générant cent fois moins de solvants résiduels, lesquels doivent normalement être incinérés. De même *Hoffmann La-Roche* utilise un micro-organisme dont le métabolisme a été modifié pour produire une vitamine et grâce à ce procédé une seule étape suffit alors que le procédé chimique en comprenait six, les quantités de matières premières non renouvelables utilisées ayant diminué de 75%, les émissions de composés organiques volatils dans l'air et l'eau de 50% et les coûts de production de 50%.

Plusieurs exemples sont cités dans d'autres domaines, tels les produits chimiques intermédiaires, les polymères, l'agro-alimentaire, le traitement des fibres - en particulier le blanchiment - l'extraction minière et l'affinage des métaux - biolixiviation notamment, procédé qui est utilisé pour extraire le cuivre à l'aide de bactéries et qui représente actuellement 20 à 25% de la production mondiale de cuivre – ainsi que le secteur de l'énergie.

Cargill Dow LLC (Etats-Unis) a ainsi mis au point un biopolymère, recyclable, biodégradable et qui peut être composté, dont la fabrication fait appel à des bioprocédés et utilise le maïs comme matière de base.

Domtar, une société canadienne, a commencé à utiliser une enzyme, la xylanase, dont les performances ont été améliorées en modifiant génétiquement le champignon dont elle est extraite, pour le « bioblanchiment » de la pâte à papier.

Dans le domaine agricole, les biotechnologies sont également susceptibles de réduire la quantité des « intrants », pesticides ou matières premières notamment, telle l'eau, par la mise au point de variétés résistantes ou tolérantes à la sécheresse.

Leurs applications s'étendent par ailleurs à la réduction des déchets et des rejets toxiques produits par certaines activités industrielles, comme à la dépollution ou à la détection d'agents polluants. A ce titre, se développe progressivement une biotechnologie dédiée au secteur de l'environnement.

Ainsi, par exemple, une firme aux Pays-Bas a mis au point un bioprocédé pour traiter les effluents acides des raffineries de zinc. Des bactéries sulfaréductrices sont utilisées pour piéger et recycler le zinc et d'autres métaux présents dans les effluents, alors que le procédé classique utilise de la chaux ou du calcaire, ce qui génère de grandes quantités de gypse chargé de métaux lourds.

S'agissant des procédés de dépollution par traitement biologique, l'introduction de nouvelles techniques n'a pas pour vocation à se substituer à l'ensemble des autres moyens actuellement mis en œuvre, mais à les rendre plus efficaces.

Les biotechnologies sont déjà utilisées dans ce domaine depuis un certain nombre d'années, et on assiste à une succession de différentes générations de

biotechnologies, comme dans les autres domaines. Tel est le cas des biotechnologies appliquées pour le traitement des eaux résiduaires, secteur déjà fortement utilisateur de biotechnologies. La dénitrification et la déphosphatation biologiques ont été introduites depuis une trentaine d'années, la dégradation des graisses par des procédés biologiques est employée depuis une vingtaine d'années et des procédés utilisant des levures ont été mis au point il y a une dizaine d'années pour dégrader très rapidement des pollutions carbonées. Depuis quelques années, des bactéries sont sélectionnées, pour produire dans des conditions particulières, des enzymes ayant des propriétés spécifiques.

En 2002, l'ANVAR²² avait d'ailleurs observé que, dans le secteur de l'eau et des effluents aqueux, les bioréacteurs constituaient désormais des outils communément rencontrés et que la recherche de « *consortia* bactériens dédiés » aux traitements biologiques des effluents liquides ou gazeux s'intensifiait.

Des procédés biologiques « optimisés » sont également en cours de développement pour dépolluer les sols, par biodégradation de divers composés.

La modification génétique reste cependant, semble-t-il, réservée aux milieux confinés et pour des applications de détection ou d'évaluation.

Si des techniques de traitement de la pollution, basées sur les biotechnologies sont déjà utilisées, **des outils de mesure et de contrôle** reposant aussi les biotechnologies, sont disponibles mais leur utilisation dans le secteur de l'environnement demeure peu répandue.

Les besoins dans ce domaine d'application sont pourtant considérables. Plusieurs rapports ont ainsi, aux niveaux national et international, souligné **l'imperfection des dispositifs d'alerte actuels et la relative gravité des risques de contamination, en particulier pour l'eau potable**. Selon l'Organisation mondiale de la santé, un tiers de la population mondiale souffre de maladies imputables à la contamination de l'eau de boisson. Les pays développés sont aussi confrontés à des problèmes d'infection d'origine hydrique.

De nouvelles méthodes d'évaluation de la qualité microbienne de l'eau de boisson, fondées sur la détection et l'amplification d'acides nucléiques notamment, existent. Ces méthodes permettent de déceler la présence de micro-organismes qui ne pourraient l'être avec les techniques actuelles de mise en culture et/ou de réaliser une détection plus rapide que ne le permettent les procédés utilisés à ce jour. La poursuite des recherches dans ce domaine reste néanmoins nécessaire.

Les biocapteurs, comme la puce à ADN, offrent aussi de nouveaux moyens de surveillance en continu de la qualité de l'eau, comme l'utilisation de biomarqueurs ou de bioindicateurs, pour la détection de pollutions, des sols notamment.

²² Direction de la technologie – Bilan sectoriel 2001 – Environnement – Marc Dufau – Mars 2002.

Mais leur développement, notamment dans le domaine de l'eau potable, dépend du degré d'exigence des normes de sécurité, du prix que les consommateurs sont prêts à payer pour cette sécurité, mais aussi des possibilités actuelles de prévention et de décontamination de l'eau distribuée, comme de guérison des personnes susceptibles d'être infectées.

Votre rapporteur pense que le développement de ces écotechnologies aura un rôle économique majeur dans les prochaines années. Il recommande qu'elles fassent l'objet d'un programme national de recherche technologique prioritaire, que l'innovation et le transfert dans les « biotechnologies blanches » soient particulièrement soutenus et que la France agisse pour que l'Union Européenne en fasse un programme phare du 7^{ème} PCRDT.

e) La sécurité

Il peut sembler *a priori* surprenant de considérer que les biotechnologies puissent constituer l'outil d'une meilleure sécurité, alors que sont abondamment soulignées, comme nous le verrons ultérieurement, les menaces d'un usage incontrôlé des biotechnologies.

Pourtant, les biotechnologies offrent d'ores et déjà diverses solutions pour contrôler l'innocuité ou l'efficacité de produits déjà commercialisés ou destinés à l'être.

La mise au point de produits plus sûrs et plus efficaces a été précédemment évoquée, dans les domaines de l'alimentation, de la santé ou de l'environnement. Mais les biotechnologies sont aussi à la base de diverses activités de services, et non seulement d'activités productives. Plusieurs sociétés de biotechnologie ont été créées et se sont développées dans ce secteur. Leur expansion est intrinsèquement liée au degré d'exigence des réglementations visant à garantir la qualité des produits mis sur le marché.

Dans le domaine alimentaire par exemple, le principe de traçabilité des OGM conduit ainsi à mettre en place de nouveaux outils, dont certains sont issus des biotechnologies elles-mêmes.

Pour les médicaments, les biotechnologies permettent aussi de mieux apprécier leur efficacité.

En cela, les biotechnologies sont susceptibles de remettre en cause des situations acquises, ce qui explique, au moins en partie, les réticences exprimées à leur encontre.

Lors de la visite en Allemagne du *Max-Delbrück-Centrum* (MDC) de Berlin-Buch, le dirigeant d'une petite société de biotechnologie²³ a dénoncé les barrières empêchant le développement des tests génétiques destinés à évaluer les effets sur le métabolisme de la consommation de certains médicaments. Le processus d'homologation a été bloqué nous a-t-il indiqué. Il s'agissait en l'occurrence, de tester l'efficacité de médicaments commercialisés, en déterminant si le patient appartenait aux 20 à 25% des personnes pour lesquelles le médicament « ne marche pas », compte tenu de leurs caractéristiques métaboliques. Cet entrepreneur avait conclu son intervention en regrettant vivement que les tests génétiques restent finalement cantonnés à ce jour, principalement, à la poursuite des infractions criminelles et à la recherche de paternité !

Il convient aussi d'aborder dans le domaine de la sécurité, les craintes parfois émises à propos du « bioterrorisme »²⁴.

L'arme biologique fait déjà partie de l'arsenal des moyens susceptibles d'être utilisés par des terroristes, Dans ce cas, on craint la dissémination de bactéries ou de virus pathogènes comme la peste, la variole ou l'anthrax. Mais l'utilisation des biotechnologies pourrait permettre d'intégrer, par exemple, le gène d'une toxine dans un microorganisme utilisé dans l'agroalimentaire et d'ajouter ce microorganisme pathogène dans des processus de fabrication. Depuis le 11 septembre 2001, les gouvernements ont compris qu'ils peuvent être confrontés à de nouvelles formes de menaces terroristes.

L'utilisation de ces techniques se caractérise par la simplicité d'acquisition des savoir-faire et par leur faible coût. Tout étudiant en biologie moléculaire maîtrise au bout de quelques années d'université les techniques de transgénèse ou celles de la fermentation. La fabrication d'une bactérie produisant de la toxine botulinique est d'une grande simplicité, la multiplier également, même si les terroristes devront, pour en produire en quantité, disposer de gros fermenteurs.

Les biotechnologies pourraient donc aussi être détournées de leurs fins, au même titre que d'autres techniques, machines ou équipements utilisés pour répondre aux besoins civils des populations et qui peuvent être transformés en engins de mort.

Parce que les biotechnologies sont destinées à satisfaire des besoins fondamentaux, leur diffusion est inévitable et les transferts technologiques sont

²³ Cette société, créée en 1993, compte actuellement 30 salariés permanents et son chiffre d'affaires s'élève à 3 millions d'euros par an. Son activité est concentrée dans la production de services aux différents établissements de recherche (production d'oligonucléotides, développement de marqueurs génétiques en particulier).

²⁴ Dans son rapport – « Bioterrorisme : prévenir la menace, guérir la peur ? », rapport d'information au nom de la Commission de la Défense de l'Assemblée nationale n°1097, octobre 2003 – M. Pierre Lang donne la définition suivante du bioterrorisme : utilisation à des fins idéologiques d'agents biologiques (virus, bactéries) mais aussi de toxines (substances toxiques sécrétées par des organismes vivants) afin d'infliger des dommages aux êtres humains, aux animaux ou aux végétaux dans un but d'intimidation et de terreur.

fortement revendiqués, ce qui rend difficiles le contrôle et les restrictions à la circulation des produits, des technologies et des connaissances.

A quelle échéance ce risque est-il susceptible de se produire, sachant que d'ores et déjà des agents biologiques non génétiquement modifiés ou des toxines constituent une menace avérée ?

A cette question sur les conséquences à moyen ou long terme des progrès des biotechnologies et du génie génétique, M. Pierre LANG, dans son rapport²⁵, apporte une réponse pondérée, en soulignant notamment que, si des inquiétudes légitimes existent, « *il n'est pas certain que de tels organismes génétiquement modifiés ou hybrides survivent très longtemps une fois disséminés dans l'environnement* ».

Si à l'avenir, le risque d'une manipulation génétique de microorganismes à des fins terroristes ou militaires ne peut être écarté, « *seule une recherche développée dans les pays démocratiques permettra de conserver les capacités d'anticipation et de réaction adaptées face à des menaces précises* », comme le suggérait le Professeur Didier RAOULT, dans son rapport²⁶.

Face au bioterrorisme, les biotechnologies modernes offrent en effet de multiples possibilités pour détecter la présence d'agents pathogènes, diagnostiquer une infection, voire, à terme, la traiter.

Le rapport du Professeur RAOULT a ainsi souligné le rôle de la génomique et de la protéomique, dans la lutte contre le bioterrorisme. La stratégie systématique de séquençage des microorganismes mise en place aux Etats-Unis a permis de séquencer un grand nombre de microbes pathogènes. La génomique peut ainsi répondre à l'objectif de diagnostic et la protéomique permet d'envisager la mise au point de techniques sérologiques basées sur des protéines isolées, immunogènes, reconnues et susceptibles d'être testées. Dans le domaine thérapeutique, le rapport prône l'utilisation **de techniques de détection** rapide de la susceptibilité aux antibiotiques et la détection des séquences nucléiques associées à la résistance, ainsi que la recherche et la production d'anticorps polyclonaux et monoclonaux protecteurs. Pour la prévention et la mise au point de vaccins, il souligne aussi l'intérêt de la protéomique, des modèles informatiques, de la biologie structurale, des modèles animaux et des techniques de production d'anticorps.

Mais, votre rapporteur ne partage pas l'optimisme de notre collègue Lang, car on sait aujourd'hui sélectionner des souches capables de résister à des contraintes climatiques et de se développer dans la nature. Quant au professeur

²⁵ *Op.cit.*p.13.

²⁶ Rapport au gouvernement de M. Didier Raoult, sur le bioterrorisme, juillet 2003, dans le cadre de la mission qui lui avait été confiée le 27 juin 2002. Le bioterrorisme y recouvre un domaine assez large ; selon ce rapport, le bioterrorisme peut recourir à diverses actions d'ordre biologique, chimique, pyrotechnique explosif et nucléaire.

Raoult, il indique la marche à suivre, mais si l'on en croit les propos recueillis au cours des auditions à ce sujet, il n'y aurait pas de programme spécifique de lutte contre le bioterrorisme en France. Pire, à l'inverse de la situation américaine, le ministère de la défense ne finance pas de programmes de recherche.

Il m'a également été rapporté que les laboratoires de l'armée ne se préoccupaient pas de la protection de la population civile, du ressort du ministère de l'intérieur, qui ne finance aucun programme de recherche. La liste des OGM dangereux détenus par l'armée n'a pas été communiquée aux autorités d'expertise compétentes et pourtant on sait qu'il existe chez la souris un virus proche de la vaccine mais qui ne se développe pas. Des scientifiques australiens viennent de montrer qu'en greffant le gène de l'interleukine, ce virus se révélait tueur. Tout cela ressemble à de l'impréparation. Votre rapporteur souhaite que, comme pour les activités de la DGSE, des parlementaires membres de l'OPECST et de la commission de la défense soient agréés à recevoir des informations « confidentiel-défense » et puissent contrôler notre système de riposte aux menaces de bioterrorisme.

Lors de la mission que nous avons effectuée au Japon, la question du bioterrorisme a été évoquée, compte tenu notamment des menaces représentées par la secte Aum qui a expérimenté divers agents biologiques. Là aussi, elle a été abordée sous l'angle des solutions que peuvent fournir les biotechnologies et de la nécessité d'intensifier les efforts de recherche dans ce domaine, pour détecter une possible contamination. A Tokyo, l'AIST (*National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*) comporte un laboratoire qui travaille sur la vérotoxine E. Coli O-157, qui figure parmi les cinq virus identifiés par le centre de contrôle d'Atlanta, avec l'anthrax, la peste, la variole et Ebola. Les travaux visent à détecter rapidement et facilement les vérotoxines, en une heure. En principe, l'incubation dure 4 à 5 jours et si l'on inclut le temps des analyses, une période de 7 à 8 jours est actuellement nécessaire, ce qui est trop tardif, la mort pouvant survenir avant. Actuellement, il faut 3 à 4 jours pour détecter la vérotoxine et le nouveau produit, issu de biotechnologies, sur lequel portent les recherches, permettra une détection en soixante minutes. Votre rapporteur n'est pas convaincu que nous disposions de moyens de détection rapide de dissémination de microorganismes, ni que des programmes de recherche concernant ces thématiques aient été lancés. La meilleure lutte contre le bioterrorisme est pourtant la rapidité de la réponse.

Aux Etats-Unis, la lutte contre le bioterrorisme a représenté une enveloppe financière de 5 milliards de dollars entre 1998 et 2001 et 3,5 milliards de dollars en 2003. L'effort porte notamment sur la recherche et le développement, avec la mise en place du programme « *Bioshield* », dont les fonds - 6 milliards de dollars sur 10 ans, dont 1,3 milliard en 2003 - sont gérés par les NIH (*National Institutes of Health*).

2 - La diffusion des biotechnologies

Pour apprécier le degré de diffusion d'une technologie, il faut en règle générale disposer d'indicateurs crédibles permettant de mesurer la croissance qu'elle assure au secteur de production considéré, son intégration dans d'autres secteurs, utilisateurs de la nouvelle technologie, ainsi que les interactions qu'elle entretient avec d'autres technologies.

C'est notamment sur la base d'une telle démarche qu'a été reconnu le caractère stratégique des technologies de l'information et de la communication. C'est aussi parce qu'une telle démarche s'est révélée difficile à appliquer aux biotechnologies, que leur caractère stratégique est parfois mis en doute²⁷.

Comme le souligne le troisième rapport de la Commission européenne sur les indicateurs de la science et de la technologie, **il est fort regrettable que les biotechnologies ne soient pas prises en compte comme un secteur à part entière, mais seulement examinées en fonction des différents domaines d'application**²⁸.

Cette approche sectorielle, largement incontournable, s'explique essentiellement par la structure des firmes industrielles, comme nous le verrons ultérieurement.

Quoi qu'il en soit, l'exploitation des indicateurs disponibles conduit à étudier principalement la diffusion des biotechnologies « médicales »²⁹, en abordant ensuite la question des brevets en biotechnologie et des publications en sciences de la vie.

Il convient néanmoins préalablement de présenter les caractéristiques des biotechnologies, qui démontrent qu'elles sont appelées à irriguer, de façon diversifiée, de larges domaines de l'économie et de la société.

a) La « pluridisciplinarité » et la dynamique des biotechnologies

Les biotechnologies présentent plusieurs caractéristiques essentielles qu'il convient de recenser.

²⁷ Par exemple, le document de l'OCDE précité (*Biotechnology indicators and public policy*), constate que si l'on dispose d'indicateurs fiables concernant la diffusion des TIC, il n'en est pas de même des biotechnologies.

²⁸ « *Biotechnology is not covered as a separate industry sector in most statistics – this makes an analysis rather difficult at times* ».

²⁹ Selon Mc Kinsey, 20 % du marché de la chimie aux Etats-Unis devrait d'ici 2010 être lié au processus biologique. C'est ce que l'on appelle aux Etats-Unis la « troisième vague des sciences de la vie », qui intègre les biocarburants. Cette évolution serait liée aux perspectives offertes d'augmentation des revenus comme de réduction des coûts, par cette nouvelle technologie. La diffusion des technologies transgéniques utilisées dans l'agriculture est par ailleurs étudiée dans la partie du présent rapport consacrée aux OGM dans l'agriculture.

En premier lieu, **il s'agit de technologies fondées sur la science**. Leur essor est intrinsèquement lié au progrès des connaissances dans le domaine des sciences de la vie.

Ce point a été constamment souligné au cours des auditions et il est frappant de remarquer que la plupart des rapports consacrés aux biotechnologies contiennent une liste plus ou moins exhaustive des découvertes scientifiques, généralement couronnées par l'attribution du Prix Nobel, qui se sont succédé tout au long du développement des biotechnologies dites modernes.

L'approfondissement des connaissances, mais aussi les évolutions des méthodes de recherche s'appuyant sur les nouvelles connaissances acquises, ont amené des changements profonds, tant au sein des organismes publics de recherche, que dans les firmes industrielles. Celles-ci ont ainsi dû intégrer de nouvelles compétences, soit en procédant à des fusions, soit en multipliant les accords avec des organismes externes, tels que les laboratoires publics de recherche, spécifiques ou universitaires, et les sociétés spécialisées de biotechnologie nouvellement créées, souvent d'ailleurs par des chercheurs.

Et si, à un moment du développement des biotechnologies, certains ont pu croire que ce transfert de connaissances ne marquerait qu'une étape de ce développement, il semble aujourd'hui que le secteur économique des biotechnologies ne pourra pas à moyen, voire à long terme, s'affranchir de la recherche fondamentale et, plus généralement de la recherche publique.

Une autre caractéristique réside dans la variété des procédés mis en œuvre et des produits, enrichie par les changements réguliers et progressifs marquant le développement des biotechnologies. A tel point que toute étude se voulant la plus complète possible déroute plus le lecteur non averti qu'elle ne l'informe, et que l'objectif d'exhaustivité s'avère lui-même inaccessible. En outre, cette variété n'est pas forcément perceptible par le consommateur ou par le citoyen ; les produits et les services issus des biotechnologies qu'ils utilisent ne peuvent pas être identifiés par eux ; **leur diffusion n'est donc pas évidente**.

Les biotechnologies ont par ailleurs une dimension pluridisciplinaire, qui a été abondamment soulignée lors des auditions. Un ensemble de disciplines scientifiques et de technologies sont impliquées et se nourrissent mutuellement. Le troisième rapport sur la Science et la Technologie émanant de la Commission européenne insiste ainsi sur les relations qu'entretiennent notamment les technologies de l'information et de la communication, avec en particulier la bioinformatique, les nanotechnologies et les biotechnologies. Pour la recherche pharmaceutique, les plates-formes reposent maintenant sur la génomique, la bioinformatique, la chimie combinatoire, la pharmacogénomique et la protéomique a fait son entrée. Tout le champ du vivant, hommes, animaux, plantes, micro-organismes, est couvert, ainsi que leurs interactions.

Cette pluridisciplinarité soulève d'ailleurs des problèmes d'organisation, pour mieux coordonner les travaux des uns et des autres, et aussi d'adaptation des emplois scientifiques de haut niveau.

Un rapport britannique récent³⁰, souligne ainsi que la réussite des biosciences requiert des biologistes qualifiés en sciences de l'ingénieur pour innover dans le domaine des bioprocédés, des physiciens avec une expérience en recherche en biologie, pour maîtriser l'ingénierie tissulaire, et des informaticiens titulaires d'un doctorat en biologie moléculaire, pour développer la bioinformatique.

Enfin, l'application des biotechnologies est nécessairement transversale et multisectorielle. Si l'on peut identifier certains secteurs actuellement privilégiés, le degré de diffusion des biotechnologies est difficile à apprécier ; les frontières de la chimie, de la pharmacie et de l'industrie alimentaire sont en effet poreuses.

A titre d'exemple, la biotechnologie végétale moderne est appelée à s'appliquer non seulement dans le domaine agricole et alimentaire - pour différentes applications d'ailleurs, telles que les applications agronomiques, pour améliorer la capacité des plantes à subir des conditions de stress environnemental, celles liées à la qualité des aliments et à la santé publique, avec de nouvelles fonctionnalités comme la production de vitamines ou la concentration plus élevée d'acides aminés essentiels, ou encore celles afférentes à l'alimentation animale pour augmenter les propriétés nutritionnelles des aliments – **mais aussi dans le domaine médical**, avec la mise au point de vaccins oraux par exemple, **et dans les autres domaines industriels**, pour la production de textiles, de carburants ou de plastiques biodégradables notamment.

Ces différents caractères n'expriment-ils pas finalement une même réalité : celle d'une profonde unité, au-delà des exigences propres à chaque spécialité scientifique et à chaque domaine d'application ? « *La base génétique commune de tous les systèmes vivants signifie que les progrès accomplis dans le domaine de la connaissance des phénomènes transcendent les frontières institutionnelles traditionnelles, qu'il s'agisse des fonctions administratives, des clivages sectoriels industriels ou des disciplines scientifiques* » notait Monsieur William Looney, expert industriel en 1996³¹, alors même que, dans le domaine industriel, on a plutôt assisté à un éclatement des sociétés qui se sont spécialisées en fonction des secteurs d'application.

³⁰ « Bioscience 2015 », rapport remis au gouvernement par le groupe d'études, mis en place en janvier 2003 et réunissant des dirigeants de sociétés, des représentants de départements ministériels, d'universités et d'instituts de recherche.

³¹ Rapport de M. William Looney, Directeur exécutif adjoint, Global Business Forum/Etats-Unis, établi sur la base d'une réunion d'experts patronaux qui s'est tenue à Paris, le 27 juin 1996 – OCDE – « Le financement de l'innovation dans les soins de santé ». Au sein de l'OCDE, un groupe de coordination interne dédié aux biotechnologies (GCIB) a été créé, aux travaux duquel participent plusieurs directions (Environnement, Agriculture, Emploi, Travail et Affaires sociales, Science, Technologie et Industrie).

b) La diffusion des biotechnologies dans le secteur de la pharmacie

Bien que le secteur de la santé soit celui pour lequel l'investissement public en faveur des biotechnologies a été le plus massif, les indicateurs disponibles sur la diffusion des biotechnologies restent incomplets.

Un indicateur intéressant est constitué par les ventes de produits de santé, mais les données, issues des sociétés industrielles, ne sont pas exhaustives. Grâce aux procédures de notification des essais cliniques et d'autorisation de mise sur le marché, on dispose d'indicateurs assez fiables sur le nombre de tests diagnostics ou de médicaments dans le « pipeline » ou autorisés.

Au cours des auditions, le principe d'une **application généralisée des biotechnologies dans le processus de recherche et développement des nouveaux médicaments** s'est nettement dégagé, tant en France qu'à l'étranger. On peut ainsi considérer que l'utilisation de divers procédés de nature biotechnologique est désormais « routinière », c'est-à-dire qu'elle a acquis un caractère systématique.

Si cette évolution est bien sûr perceptible au vu du développement des sociétés dédiées aux biotechnologies dans le domaine médical, comme nous l'examinerons ultérieurement, elle est également vraie pour les grands groupes pharmaceutiques, pour lesquels les biotechnologies ne constituent qu'un élément de leur stratégie industrielle.

Ainsi, lors des auditions, il a été observé qu'on pouvait estimer que l'intégralité des nouveaux produits pharmaceutiques était issue des biotechnologies si l'on prenait en compte l'utilisation d'un procédé biotechnologique, même à la phase de validation. Selon Les Entreprises du médicament (LEEM), tous les centres de recherche utilisent désormais les techniques génomiques, et aucun d'eux ne fait plus exclusivement de la chimie.

Cela ne signifie pas néanmoins que les biotechnologies peuvent se passer de la chimie. M. MAFFRAND, Directeur de la Recherche Amont du groupe SANOFI-SYNTHELABO a ainsi souligné qu'un nouveau domaine, la *chemicals genetics*, a pour ambition, pour chaque protéine, d'identifier une petite molécule qui va se fixer et modifier la fonction de la protéine, ce qui permettra de valider les cibles.

Selon les informations recueillies par votre Rapporteur, le processus de validation des cibles se décompose en plusieurs étapes : la sélection, le développement de tests, au cours duquel on procède au criblage (*screening*) de molécules sur la cible sélectionnée, puis le criblage tous azimuts (*screening output*) pour étudier les autres capacités et enfin, l'optimisation au terme de laquelle sont identifiés les « candidats » au développement, pour la fabrication de médicaments à partir de la transformation des molécules.

La cible est en général une protéine, mais de l'ADN, voire un ARN messager, peut constituer une cible. Il s'agit de rechercher de petites molécules susceptibles de perturber la cible pour corriger les dysfonctionnements de celle-ci qui sont à l'origine d'une pathologie. Pour cela, la recherche pharmaceutique s'appuie sur la génomique et la génétique, voire aujourd'hui sur la protéomique, plusieurs protéines pouvant être codées par un même gène.

30 à 35 000 gènes ont été dénombrés, ce chiffre étant encore lui-même discuté. Un gène, représentant une sous unité protéique, peut participer à l'assemblage de plusieurs protéines différentes sachant que des modifications postérieures à la transcription peuvent induire la synthèse de protéines différentes. On estime qu'il y a entre 200 000 et 300 000 protéines dans l'organisme humain. On est loin du premier postulat de la biologie moléculaire qui affirmait : un gène code pour une protéine. On est loin de l'optimisme de ceux qui pensaient que le décryptage du génome humain allait permettre de soigner toutes les maladies d'origine génétique. Car, dans un certain nombre de cas, la maladie peut dépendre non pas d'une seule protéine, mais de plusieurs d'entre elles. Les médicaments existants reconnaissent 500 gènes (ou plutôt les protéines codées par ces gènes). Actuellement, on estime que 3000 gènes, soit près de 10% de l'ensemble des gènes, pourraient constituer des cibles médicamenteuses. Il s'agit donc de trouver les 2 500 gènes et les protéines correspondantes ! Ce travail n'est pas facile en raison de la complexité fonctionnelle des protéines. Il faut découvrir pourquoi un dysfonctionnement crée la maladie et quels sont les paramètres qui interviennent.

Les chercheurs disposent désormais de plusieurs outils issus des biotechnologies. Ainsi, la bioinformatique permet de réaliser l'opération de sélection. Lors du développement des tests, les outils de la biotechnologie sont également nécessaires et des « montages cellulaires » sont réalisés. Pour l'optimisation, la biotechnologie est aussi « un peu » utilisée, et en développement, la toxicogénomique relève également de la biotechnologie ; l'attrition due à la toxicité est étudiée sur l'animal mais on disposera de tests cellulaires prédictifs humains.

En étude clinique, un débat est actuellement en cours sur le rôle de la pharmacogénomique et du génotypage des patients, afin de corréler le bénéfice et le risque au génotype du patient. Partant du constat que « les patients ne sont pas tous égaux devant les médicaments », certains estiment qu'il faut sélectionner les patients qui ont le plus intérêt à prendre un médicament donné en phase III, par une sorte de « tri génétique ». Cette voie est empruntée actuellement en cancérologie.

S'agissant de la fabrication de nouveaux produits, la tendance est clairement favorable aux biotechnologies. Au schéma classique de développement pharmaceutique, basé uniquement sur les molécules chimiques, se substitue, dans certaines pathologies, le développement de molécules biologiques, de protéines et d'anticorps.

Cette évolution s'inscrit dans le contexte général, social et économique, marqué par trois paramètres principaux : le vieillissement de la population, la persistance de besoins médicaux essentiels non satisfaits et le « déficit » d'innovation auquel l'industrie pharmaceutique est confrontée depuis quelques années.

Globalement, les efforts de recherche sont ciblés sur certains types de maladies, comme les troubles du système nerveux, les diabètes, les maladies des os, les cancers et les maladies orphelines.

Ces trois paramètres nous ramènent à des arbitrages budgétaires. Comment les systèmes de protection sociale pourront-ils à la fois satisfaire les besoins nouveaux et prendre en charge les frais engendrés par les soins ? Après le cancer, et le traitement du SIDA, les Français (31 %, avec un chiffre de 49 % pour les plus de 65 ans) sont persuadés que c'est dans le domaine du traitement contre la maladie d'Alzheimer qu'il y a eu récemment des découvertes majeures.

Les nouveaux besoins médicaux sont principalement la lutte contre le SIDA et le cancer, contre les maladies neurodégénératives, contre les maladies génétiques ou les pathologies cardiovasculaires... Pour mieux soigner ces maladies, les Français comptent sur la recherche, mais comme nous allons le montrer, les crédits de recherche stagnent. Certains responsables des autorisations de mise sur le marché, pensent qu'il ne sera pas possible de financer, par la sécurité sociale, des soins chers permettant de soigner toutes les maladies graves, non traitées aujourd'hui. Il faudra donc prendre des décisions politiques.

Actuellement, les produits issus des biotechnologies et mis sur le marché sont majoritairement, si l'on se réfère aux chiffres d'affaires, les érythropoïétines, indiquées dans les anémies associées à l'insuffisance rénale chronique et à la chimiothérapie, les insulines, indiquées dans le traitement du diabète et les interférons alpha, bêta et gamma, indiqués notamment pour les leucémies, l'hépatite B et la sclérose en plaques.

La place exacte des produits biopharmaceutiques reste cependant difficile à apprécier, les résultats pouvant varier selon que l'on retient le chiffre d'affaires généré par les médicaments, le nombre de ceux-ci mis sur le marché ou de ceux en phase de développement relativement avancée.

Si on se limite aux produits soumis à la procédure européenne centralisée de mise sur le marché (après recombinaison d'ADN)³², 70 molécules ont été autorisées, soit un nombre équivalent à celui des molécules du même type mises sur le marché aux Etats-Unis, sachant par ailleurs que 15 000 AMM ont été accordées en France, tous médicaments confondus, qu'elles couvrent environ 7 000 principes actifs, dont près de 3 500 « efficaces » ou très utilisés. Selon les

³² Hormones de croissance, insuline, EPO, interférons alpha (hépatites, maladies virales, cancers), bêta (sclérose en plaques), gamma (cancers), interleukines, facteurs de coagulation, FSH et LH (reproduction), anticorps monoclonaux pour le diagnostic et le traitement (polyarthrites et cancers), enzymes, certains vaccins.

informations recueillies, ces 70 molécules représentent 10 % du chiffre d'affaires généré par la vente des médicaments.

Depuis 1996, l'Agence européenne d'évaluation des médicaments, a autorisé une soixantaine de produits vétérinaires et près de 230 produits à usage humain, étant précisé qu'un même principe peut exister sous plusieurs formes d'AMM. Pour les produits à usage humain, 65 demandes ont émané des Etats-Unis, 31 de la Suisse, 29 du Royaume-Uni, 25 de l'Allemagne, 18 de la France, 14 du Danemark, 6 du Japon et 6 de la Suède.

En 2002, les produits biopharmaceutiques représentaient, selon le rapport britannique « *Bioscience 2015* », **8% des ventes du marché pharmaceutique mondial**, avec un taux de croissance important de 15% de 1997 à 2001. Ce taux correspond à certaines données transmises lors des auditions, selon lesquelles, sur un marché mondial de médicaments estimé à 430 milliards de dollars en 2002, le marché des biomolécules représentait alors 32,6 milliards de dollars, contre 19,3 milliards en 1999 et représenterait entre 50 à 60 milliards en 2003³³. En 1998, avec 7 milliards de dollars, les premiers produits issus des biotechnologies ne représentaient que 2% du marché pharmaceutique mondial³⁴.

Selon Noëlle Lenoir³⁵, s'appuyant sur des travaux de la commission européenne, le marché européen des biotechnologies pourrait représenter 100 milliards de dollars fin 2005. Votre rapporteur, s'appuyant sur les augmentations des taux de croissance du secteur biopharmacologique, pense que le chiffre d'affaires européen des biotechnologies pourrait atteindre 200 milliards d'euros en 2010, pour la plus grande partie, dans le secteur des produits pharmaceutiques et pour le reste, dans les technologies énergétiques, environnementales, et pour une plus faible part, dans l'agriculture et dans l'agroalimentaire.

Si l'on prend en compte le nombre de nouvelles molécules mises sur le marché, qui plafonne aujourd'hui à une trentaine par an, contre 50 précédemment, cette part serait de 20 % à 30 % aujourd'hui pour les molécules nouvelles.

En tout cas, la dynamique du secteur est réelle. Fin 2002, le marché mondial comptait ainsi 120 produits issus des bioetchnologies, contre une soixantaine en 1995, soit un doublement en sept années.

La France est mal partie dans le domaine de l'innovation pharmaceutique.

³³ Selon un article paru dans *Les Echos*, le 26 mai 2004, le chiffre d'affaires cumulé des biotechnologies appliquées à la santé humaine a atteint 46 milliards de dollars en 2003 et les ventes de biomédicaments ont représenté 10% du chiffre d'affaires total de l'industrie pharmaceutique au niveau mondial.

³⁴ « Les biotechnologies dans la santé humaine » - *Eurostaf* - 1998. Les chiffres peuvent toutefois varier selon le périmètre retenu. Ainsi, Mme Hélène CHARRONDIÈRE d'*Eurostaf*, lors de son audition, a indiqué qu'en 1995, le chiffre d'affaires du secteur des « biotechnologies médicales » représentait 3,1% de celui du secteur pharmaceutique, contre 7,2% en 2002.

³⁵ Noëlle Lenoir, « Relever le défi des biotechnologies », rapport au gouvernement français - Mars 2002

Ces derniers chiffres ont été donnés par *Eurostaf*³⁶ ; selon la même source, **environ 300 biomolécules font l'objet d'essais cliniques en phase III**, dont 80% sont développés par des laboratoires américains aux Etats-Unis, essentiellement dans des domaines thérapeutiques tels que le cancer, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, l'obésité ou la sclérose en plaques, ce qui conduisait les auteurs de l'étude à conclure que d'ici 2008, une quinzaine de produits issus des biotechnologies seront vraisemblablement lancés chaque année et que le marché des biotechnologies humaines devrait représenter alors 20 % du marché pharmaceutique mondial. Depuis le début de l'année 2004, plus de la moitié des nouveaux produits biopharmaceutiques agréés par le FDA sont des produits issus des biotechnologies.

La même étude indique que plus de 600 produits en phases avancées (II et III) en 2002-2003 sont développés aux Etats-Unis, contre environ 160 pour l'Europe, dont 49% sont développés au Royaume-Uni et 14% environ en Suisse.

Pipelines de produits en phases avancées de développement en 2002-2003

Pays	Phase II	Phase III	Total
Etats-Unis	~350	>250	>600
Europe	~110	~50	~160
<i>dont</i> Royaume-Uni	56	23	79
<i>dont</i> Suisse	11	11	22
Total	~ 460	~300	~760

Source : Les Echos Etudes d'après Ernst & Young et BioCentury
in « Le Secteur des biotechnologies humaines »

Ces données ont été confirmées lors des auditions : 53 produits sont actuellement recensés en phase III, dont 23 pour le Royaume-Uni, 11 pour la Suisse et **un seul pour la France**.

Selon l'étude précitée, qui s'est appuyée sur les données produites par PhRMA³⁷, aux Etats-Unis, l'oncologie représente le premier domaine de R&D dans le secteur des biotechnologies, 42 % des molécules en développement étant destinées à cette indication et 11% des dites molécules sont ciblées sur les maladies infectieuses.

Pour M. Philip WRIGHT, de l'ABPI (*the Association of the British Pharmaceutical Industry*), la part de marché des produits des biotechnologies s'établira à 25 % dans 10 ans en prenant en compte les ventes des médicaments sur ordonnance, c'est-à-dire les médicaments brevetés ainsi que les génériques. Mais il y aura des variations importantes selon les domaines thérapeutiques.

³⁶ « Le secteur des biotechnologies humaines » - *Les Echos* – Etudes.

³⁷ *Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America*.

Votre rapporteur pense que si la situation n'est pas désespérée, il est urgent de fortifier l'industrie pharmaceutique, tant au niveau national qu'euro péen, en soutenant la recherche publique, mais aussi les partenariats publics privés, en favorisant l'innovation, en valorisant les relations entre jeunes pousses des biotechnologies et groupes pharmaceutiques, en améliorant l'environnement réglementaire et fiscal.

c) La diffusion des connaissances, « le paradoxe européen »

La diffusion des connaissances constitue un élément fondamental du dynamisme d'une discipline scientifique ou d'un secteur technologique.

Cette diffusion des connaissances est généralement appréciée sur la base de deux indicateurs principaux : les publications scientifiques et les brevets déposés.

Or, dans les domaines des sciences de la vie et des biotechnologies, l'examen de ces deux types d'indicateurs révèle la position encore paradoxale de l'Europe. Son excellence scientifique ne se trouve pas concrétisée en matière d'innovations, en dépit des progrès enregistrés.

S'agissant des publications scientifiques consacrées à la biotechnologie, les données contenues dans le dernier rapport de la Commission européenne sur les indicateurs de la Science et de la Technologie traduisent **le dynamisme et la place prépondérante de l'Europe.**

Au cours des quinze dernières années, la biotechnologie a constitué un domaine intensément étudié⁴⁶. De 1994 à 1999, quelque 700 000 publications ont été produites par les chercheurs des Etats-Unis et de l'Union européenne (des 15).

³⁸ Dans un document de l'OCDE consacré aux statistiques des biotechnologies (*STI Working papers 2001/6*), Brigitte van Beuzekom a noté que de 1986 à 1998, le nombre d'articles consacrés à la biotechnologie a plus que doublé (de 1 574 à 3 261).

³⁹ France : 35% en 96-98, 30% en 93-95 et 26% en 90-92 ; Allemagne : 35% en 96-98, 28% en 93-95 et 25% en 90-92, avec un taux de croissance de 18,4%.

⁴⁰ DSTI/DOC(2001)6 – STI Working Papers 2001/6 – Brigitte Van Beuzekom.

⁴¹ Selon la définition retenue par l'OCDE.

⁴² Sont répertoriés, les dépôts japonais, « américains », européens (champ plus large que les pays appartenant à l'Union européenne), chinois et autres.

⁴³ Dépôts japonais : 52% en 1991 et 37% en 1997 ; dépôts américains : 29% en 1991 et 41% en 1997 ; dépôts européens : 19% en 1991 et 21% en 1997 ; dépôts chinois : 0,2% en 1991 et 0,1% en 1997 ; autres : 0% en 1991 et 1% en 1997.

⁴⁴ Dépôts américains : 67% en 1991 et 76% en 1997 ; dépôts européens : 22% en 1991 et 15% en 1997 ; dépôts japonais : 11% en 1991 et 8% en 1997 ; dépôts chinois : 0,2% en 1991 et 0,1% en 1997 ; autres : 0% en 1991 et 1% en 1997.

⁴⁵ Dépôts européens : 39% en 1991 et 36% en 1997 ; dépôts américains : 47% en 1991 et 54% en 1997 ; dépôts japonais : 13% en 1991 et 8% en 1997 ; dépôts chinois : 0,2% en 1991 et 0,2% en 1997 ; autres : 1% en 1991 et 2% en 1997.

⁴⁶ Dans un document de l'OCDE consacré aux statistiques des biotechnologies (*STI Working papers 2001/6*), Brigitte van Beuzekom a noté que de 1986 à 1998, le nombre d'articles consacrés à la biotechnologie a plus que doublé (de 1 574 à 3 261).

Alors que 345 206 publications ont émané des Etats-Unis, 348 935 ont été réalisées par les quinze pays de l'Union européenne et 18 128 par la Suisse.

Au sein de l'Union européenne, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France se distinguent des autres pays, avec respectivement 76 830, 71 007 et 58 490 publications, suivis ensuite par l'Italie (34 021), la Hollande (23 697) et l'Espagne (20 677).

Les sciences de la vie, regroupant selon les indicateurs retenus, la médecine clinique, les sciences fondamentales du vivant, la biomédecine et la biologie, constituent la discipline la plus représentée, devant la physique, la chimie et les sciences de la matière qui contribuent également à l'essor des connaissances en biotechnologie.

Des évolutions analogues sont constatées d'ailleurs dans l'ensemble des disciplines relevant des sciences de la vie. Le nombre de publications consacrées à ce domaine aux Etats-Unis et en Europe (plus 1 100 000, de 1995 à 1999) reflète le dynamisme de la recherche dans ce domaine, avec une prédominance européenne (616 212 publications, contre 529 608 pour les Etats-Unis et 125 448 pour le Japon) et, au sein de l'Union européenne, les meilleurs rangs sont tenus par le Royaume-Uni (152 332), l'Allemagne (114 395) et la France (89 376), suivis par l'Italie (62 831) et la Hollande (42 409).

L'examen des « taux d'impact » des publications scientifiques en sciences de la vie (citation des articles produits) donne cependant des résultats moins encourageants. Les publications émanant des Etats-Unis sont les plus citées (1,35) et les publications britanniques se situent au deuxième rang (1,15), l'Allemagne occupant le septième rang, la France le dixième, avec un taux (0,89) inférieur à celui de la moyenne européenne (0,90), et le Japon, le treizième rang.

Néanmoins, sur la base d'un nouvel indicateur sur les citations scientifiques dans les brevets (NPRs – *Non patent references*), on peut observer que la position de l'Europe reste solide et même s'améliore. Les statistiques produites par l'USPTO, l'organisme des brevets des Etats-Unis, montrent ainsi qu'au cours de la période 1987-1995, le taux pour l'Union européenne (3,38) est proche de celui des Etats-Unis (4,02) et supérieur au Japon (2,76), avec une croissance forte (+ 15,5%), plus importante que celles enregistrées par le Japon (10,3) et les Etats-Unis (3,7). A cet égard, la France conserve une bonne position, tant en ce qui concerne le taux de citation (3,17) que le taux de progression (+ 17,5%), proche du Royaume-Uni.

Ces derniers chiffres mettent en évidence **l'importance de la science européenne dans le développement des brevets déposés aux Etats-Unis.** Une étude réalisée par la Direction de la recherche de la Commission européenne a montré que l'Europe jouissait d'une relative indépendance scientifique. Tous domaines confondus, les citations des inventeurs européens se réfèrent à des

recherches européennes en majorité (59%) ; ce taux est de 48% pour les Etats-Unis (inventeurs des Etats-Unis se référant à des recherches réalisées aux Etats-Unis) et de 22% pour le Japon (inventeurs japonais se référant à des recherches effectuées au Japon). En revanche 39% des citations des inventeurs des Etats-Unis et 38% des citations des inventeurs japonais font référence à des travaux de recherche européens. **Il ne faudrait pas compromettre cette indépendance européenne en délaissant des secteurs scientifiques aussi essentiels et porteurs d'innovations que ceux couverts par les sciences de la vie et les biotechnologies.**

Le nombre de brevets en biotechnologies déposés ou accordés depuis une quinzaine d'années traduit également une forte dynamique. De 1987 à 1995, 25 736 brevets de ce type ont été enregistrés par l'USPTO et de 1987 à 1997, 16 246 brevets ont été déposés à l'Office européen des brevets (EPO).

Dans le domaine de la pharmacie, cette diffusion est particulièrement intense. Les biotechnologies représentaient au niveau mondial 40% des brevets pharmaceutiques au cours de la période 1996-1998, contre 34% en 1993-1995 et 32% en 1990-1992. De ce point de vue, la progression la plus forte revient aux Etats-Unis (respectivement 46, 40 et 39%), mais la position du Royaume-Uni est fort proche (respectivement 41, 31 et 27%, avec un taux de croissance important de 22,8%) et celles de la France et de l'Allemagne sont très satisfaisantes et se sont améliorées⁴⁷. Pour le Japon, la part des biotechnologies a augmenté (25% en 90-92, 24% en 93-95 et 30% en 96-98), mais la progression a été moindre.

Le retard par rapport aux Etats-Unis s'est ainsi réduit, ce rattrapage ayant été plus important pour le Royaume-Uni que pour la France.

L'examen du nombre de brevets de biotechnologie enregistrés par l'USPTO de 1987 à 1995 révèle plusieurs évolutions. **La prédominance des pays nord-américains est nette** (16 656 brevets et un taux de croissance de 24,4%). Les pays de l'Union européenne des quinze, avec 5 052 brevets, restent très en deçà, mais les taux de croissance sont élevés quoique disparates (38,7% pour la Belgique, 29,5% pour le Danemark, 26,4% pour la Hollande, 21,2 % pour l'Italie, 25,5% pour l'Autriche, 24,5% pour la France, 19,9% pour l'Allemagne et 18,7% pour le Royaume-Uni). **Au sein de l'Union européenne, le Royaume-Uni** (avec 1 031 brevet), **l'Allemagne** (avec 1 351 brevets) et **la France** (avec 826 brevets) **se détachent nettement.** Les pays développés d'Asie, incluant le Japon, la Corée, Singapour et Taïwan, avec 3 366 brevets, ont connu un taux de croissance moyen de 11,5%, équivalent au taux moyen de l'Union européenne. La Chine et Hong-Kong ont enregistré ensemble la croissance la plus forte (78,3%), mais le nombre de brevets est limité à une trentaine au cours de la période étudiée. Les autres pays européens témoignent aussi d'un dynamisme certain, en particulier l'Islande, la

⁴⁷ France : 35% en 96-98, 30% en 93-95 et 26% en 90-92 ; Allemagne : 35% en 96-98, 28% en 93-95 et 25% en 90-92, avec un taux de croissance de 18,4%.

Norvège, la Suisse et le Lichtenstein (486 brevets et un taux de croissance de 19,4%).

Les mêmes tendances peuvent être observées pour les brevets déposés à l'Office européen. Les Etats-Unis dominent (8 468 brevets de 1987 à 1997, dont 1 519 pour cette dernière année), suivis par l'Europe (5 742 brevets sur la période et 1 014 en 1997), puis le Japon (2 036 brevets, dont 251 en 1997). La place de la Chine reste minime (0,5% des brevets en 1999), mais de 1992 à 1999, elle a enregistré un taux de croissance de 950%.

Des conclusions similaires à celles exposées par la Commission européenne émanent de l'OCDE⁴⁸ :

↳ Augmentation substantielle du nombre des brevets USPTO et EPO en biotechnologie, comme de l'ensemble des brevets. Pour l'USPTO, entre 1990 et 2000, le nombre de brevets en biotechnologie a augmenté de 15% (contre 5% pour l'ensemble des brevets) et pour l'EPO, les demandes de brevets en biotechnologie ont augmenté entre 1990 et 1997 de 10,5% (contre 5% pour l'ensemble des brevets).

↳ Tant pour l'USPTO (brevets en biotechnologie accordés en 1990 et 2000) que pour l'EPO (brevets en biotechnologie demandés en 1990 et 1997), les six pays ou groupes de pays en tête (pour le nombre de brevets obtenus ou demandés) sont les mêmes (OCDE, Etats-Unis, Union européenne, Japon, Allemagne, Royaume-Uni), les différences n'apparaissent qu'au septième rang (Canada pour l'USPTO, France pour l'EPO).

↳ Les parts nationales ont évolué comme suit :

- USPTO 1990/2000 : fortes variations pour les Etats-Unis (+9 points) et le Japon (-11 points) ; faibles variations pour les autres pays (Canada : +1,7 point ; Danemark : +1,1 point, Allemagne : -1,2%),
- EPO 1990/1997 : forte variation pour le Japon seulement (- 6 points). Le Canada enregistre la plus forte augmentation (+2,5 points), suivi par le Royaume-Uni (+2,1 points),
- Dans les deux cas la part de l'OCDE est restée stable (moins d'un point de variation).

↳ S'agissant des taux de croissance :

- USPTO – les taux sont positifs pour tous les pays et la France, proche de la Suisse, a le taux médian (environ 15%) ; la Corée

⁴⁸ DSTI/DOC(2001)6 – STI Working Papers 2001/6 – Brigitte Van Beuzekom.

enregistre le taux annuel le plus élevé (40%) mais sa part reste très modeste (0,7% en 1990 ; 5% en 2000),

- EPO – les taux sont positifs pour la majorité des pays ; le Canada a le taux de croissance le plus fort (40%), suivi par la Corée ; le taux pour la France atteint 10%.

Les études statistiques présentées par l'Office japonais des brevets et établies à partir de l'examen, en 2002, des demandes de brevets permettent de confirmer ces tendances.

Les données concernent le nombre de dépôts dans le domaine des biotechnologies⁴⁹, selon la nationalité⁵⁰ des déposants, auprès du JPO, de l'USPTO et de l'EPO, sur la période 1991/2000.

S'agissant, du JPO, le graphique révèle une croissance régulière, toutes nationalités confondues, de 1991 à 1998, avec une rupture à partir de 1999, liée en partie au processus d'introduction des données relatives aux dépôts étrangers.

Sur la période 1991-2000, les dépôts japonais représentent 48% des dépôts, les dépôts « américains » 32%, européens 19%, chinois 0,2% et autres 1%, alors que toutes technologies confondues, la part japonaise s'établit à 90%.

L'examen des années 1991 et 1997 montre que l'augmentation du nombre des demandes résulte de la croissance des demandes étrangères, le nombre des demandes japonaises restant stables, voire diminuant au cours de la période étudiée⁵¹.

Pour ce qui concerne l'USPTO, toutes nationalités confondues, l'augmentation est rapide de 1991 à 1997, une baisse intervenant en 1998, qui se poursuit en 1999, l'année 2000 étant marquée par une bonne reprise.

Sur la période 1991-2000, les dépôts japonais représentent 9% des dépôts, les dépôts « américains » 72%, européens 18%, chinois 0,2% et autres 1%, alors que toutes technologies confondues, la part américaine s'établit à 56%.

L'examen des années 1991 et 1997 montre que l'augmentation du nombre des demandes résulte de la croissance des demandes américaines⁵².

⁴⁹ Selon la définition retenue par l'OCDE.

⁵⁰ Sont répertoriés, les dépôts japonais, « américains », européens (champ plus large que les pays appartenant à l'Union européenne), chinois et autres.

⁵¹ Dépôts japonais : 52% en 1991 et 37% en 1997 ; dépôts américains : 29% en 1991 et 41% en 1997 ; dépôts européens : 19% en 1991 et 21% en 1997 ; dépôts chinois : 0,2% en 1991 et 0,1% en 1997 ; autres : 0% en 1991 et 1% en 1997.

⁵² Dépôts américains : 67% en 1991 et 76% en 1997 ; dépôts européens : 22% en 1991 et 15% en 1997 ; dépôts japonais : 11% en 1991 et 8% en 1997 ; dépôts chinois : 0,2% en 1991 et 0,1% en 1997 ; autres : 0% en 1991 et 1% en 1997.

S'agissant, de l'EPO, le graphique révèle une croissance régulière et soutenue, toutes nationalités confondues, de 1991 à 1999, avec une nette rupture en 2000.

Sur la période 1991-2000, les dépôts japonais représentent 10% des dépôts, les dépôts « américains » 49%, européens 39%, chinois 0,2% et autres 2%, alors que toutes technologies confondues, la part européenne s'établit à 50%.

L'examen des années 1991 et 1997 montre que l'augmentation du nombre des demandes résulte essentiellement de la croissance des demandes européennes et américaines⁵³.

Depuis deux ans, l'USPTO a néanmoins constaté une diminution de l'ordre de 10 à 20 % des demandes de brevets dans le domaine des biotechnologies, selon les informations données lors de la mission effectuée aux Etats-Unis.

⁵³ Dépôts européens : 39% en 1991 et 36% en 1997 ; dépôts américains : 47% en 1991 et 54% en 1997 ; dépôts japonais : 13% en 1991 et 8% en 1997 ; dépôts chinois : 0,2% en 1991 et 0,2% en 1997 ; autres : 1% en 1991 et 2% en 1997.

B - Les biotechnologies émergent dans un contexte contraignant

De lourdes contraintes, économiques et juridiques, pèsent sur le développement des biotechnologies.

Cette double pression s'explique par le fait que les produits qui en sont issus ne sont pas à proprement parler nouveaux, pour la plupart. Il s'agit de produits présentant des caractères différents par rapport aux produits déjà existants. C'est pourquoi, ils doivent trouver leur place dans des secteurs, comme l'alimentation ou la santé, où des agents économiques sont déjà présents et entendent conserver ou renforcer leurs positions, sur la base de stratégies qui leur sont propres, soit en intégrant cette nouvelle technologie, soit en la rejetant. Où aussi, diverses réglementations ont été depuis de nombreuses années mises en place et donc, où l'habitude, pour les Etats, d'intervenir est déjà prise, selon des principes pré-établis.

Mais elle s'explique aussi par l'état actuel du contexte dans lequel elles émergent. La concurrence sur les marchés s'est exacerbée et s'exerce à l'échelle mondiale. De nouveaux concepts, tels que l'éthique ou le principe de précaution, se sont imposés, en réponse aux légitimes préoccupations des populations qui n'entendent pas que l'on fasse n'importe quoi, à n'importe quel prix.

Au cours des différentes auditions organisées en France et à l'étranger, ces contraintes économiques d'une part, juridiques d'autre part, ont été constamment évoquées.

Sur le plan économique, les interrogations ont porté essentiellement sur le poids économique à court ou moyen terme des biotechnologies, mais aussi sur les conséquences pour les entreprises des secteurs concernés de la non prise en compte de cette nouvelle technologie.

Sur le plan juridique, les principales interrogations résidaient dans l'appréciation des effets des réglementations sur les activités de recherche et sur leurs incidences économiques.

Il convient donc d'étudier ce double contexte.

Mais il faut aussi souligner que les biotechnologies présentent, de ce point de vue, une grande spécificité par rapport aux technologies de l'information et de la communication. En effet, aux particularités intrinsèques à ces deux catégories de technologies, s'ajoutent des différences tenant aux caractéristiques des contextes économiques et juridiques dans lesquels elles sont apparues. C'est

pourquoi, les comparaisons faites entre ces deux types de technologies, conduisant généralement à mettre en doute le potentiel de développement des biotechnologies, se révèlent en fait incomplètes. Plus convaincantes, seraient les comparaisons prenant en compte les stades de développement de chacune d'elles, en retenant non pas les TIC dans leur globalité, mais une nouvelle technologie parmi celles-ci, qui doit s'insérer dans le tissu industriel actuel des TIC et se conformer aux règles désormais établies visant à en réguler l'usage. Une telle comparaison montrerait que des contraintes du même ordre agissent dans les deux domaines. Elle permettrait aussi d'identifier les contraintes propres qui pèsent sur les biotechnologies, susceptibles d'orienter, peut-être différemment d'ailleurs, les investisseurs privés d'une part, les pouvoirs publics d'autre part.

1- L'enjeu des biotechnologies dans la concurrence internationale

Lors des auditions organisées en France et à l'étranger, les préoccupations économiques ont été omniprésentes. Elles se sont révélées toutefois extrêmement diversifiées. Au-delà des différences d'approches, la question fondamentale reste la suivante : **à quelles conditions les biotechnologies sont-elles susceptibles de renforcer la domination des quelques grosses entreprises sur les marchés internationaux ou, au contraire, vont-elles permettre d'y résister ?**

Au cours de ce questionnement, plusieurs données ont été fournies, qui méritent d'être exposées. Elles portent sur les restructurations industrielles ayant déjà eu lieu, sur le potentiel économique des biotechnologies, sur les stratégies des grands groupes industriels intervenant dans les premiers domaines d'application des biotechnologies en matière de recherche, avec notamment la pratique des externalisations et des délocalisations, sur l'idée de souveraineté industrielle et/ou technologique et, enfin, sur le rôle des Etats face à ces évolutions.

a) Concentration et sectorisation industrielles : l'exemple des semences et de la pharmacie

C'est en examinant l'état des deux marchés sur lesquels les premiers produits issus des biotechnologies ont été intégrés, que l'on peut mesurer l'enjeu économique et industriel qu'elles représentent, avec **notamment le risque d'une « microsoftisation » des biotechnologies**, où un groupe domine le monde parce qu'il détient les brevets et les marchés.

Dans le domaine des semences, comme l'ont rappelé les responsables de LIMAGRAIN, lors d'une visite effectuée en Auvergne, depuis vingt ans on a assisté à une forte concentration, la taille critique doublant tous les dix ans. DUPONT-PIONEER domine le marché, devant SYNGENTA, MONSANTO et

LIMAGRAIN, sachant que la taille de MONSANTO est le double de cette dernière.

Pour les biotechnologies végétales, MONSANTO bénéficie d'un quasi monopole actuellement, avec 90% des 67 millions d'hectares cultivés et ses concurrents rencontrent des difficultés, tels que BAYER, DOW et même DUPONT/PIONEER qui n'a pas d'expertise interne et rachète les technologies de MONSANTO.

La nouveauté est que les plus grandes sociétés mondiales sont à la fois des agrochimistes et des semenciers.

Le groupe français, à la différence de ses concurrents, ne dispose toutefois pas de pôle « chimie », alors que SYNGENTA constitue le premier groupe agrochimique mondial, avec un chiffre d'affaires supérieur à 6 milliards de dollars et un pôle « semences » très faible par rapport au reste. Le pôle « semences » de MONSANTO, qui se situe au troisième rang des firmes « agrochimie et semences », représente le tiers de son chiffre d'affaires, mais toute sa stratégie est basée sur un seul produit. DUPONT (4^{ème} rang), dont les parts respectives des semences et de l'agrochimie sont relativement équilibrées dans le chiffre d'affaires, n'a pas en fait de position forte dans ce dernier secteur, à la différence des semences de PIONEER. BASF (5^{ème} rang), dont le chiffre d'affaires généré par les semences reste dérisoire par rapport à celui issu de l'agrochimie, investit néanmoins tous les ans 70 millions d'euros dans les biotechnologies. BAYER CROP SCIENCE, qui occupe le deuxième rang, dont le pôle « semences » reste très réduit par rapport à l'agrochimie, cible pour l'instant ses biotechnologies sur le riz, le *canola* (colza) et le coton. Comparé à ses autres concurrents mondiaux intervenant dans le domaine de l'agrochimie et des semences, LIMAGRAIN se situe au septième rang, avec un chiffre d'affaires représentant le tiers du groupe qui le précède.

Dans ce contexte, le groupe français, dont la maison mère est une coopérative, qui emploie 5 000 salariés, dont 58% en France et 21% dans le reste de l'Union européenne et dont plus de 800 chercheurs, tient actuellement son rang, bien que dépourvu de pôle chimie, grâce aux semences et à la génétique, dans un environnement extrêmement concurrentiel.

L'innovation constitue pour lui un impératif, s'il veut conserver ses parts de marché. Les dépenses de recherche y ont atteint 72 millions d'euros en 2002/2003, soit environ 8 % du chiffre d'affaires, dont 17 % en biotechnologies.

Quatrième semencier mondial, il est *leader* européen en semences de blé et de maïs, et constitue un acteur important du marché nord-américain, avec la société *AgReliant* qui y détient 3,5% des parts de marché et qui est issu de la fusion des filiales américaines de LIMAGRAIN et du groupe allemand KWS, lequel est numéro un pour la betterave. En ce qui concerne les semences potagères et les produits du jardin, il est aussi *leader* mondial pour les semences destinées au

grand public et se situe au deuxième rang mondial pour les semences utilisées par les professionnels, qui constituent, grâce à l'acquisition de la société VILMORIN en 1974, le seul segment du groupe coté en bourse.

Il détient actuellement 20% des parts de marché en Europe pour les semences et constitue, comme l'a souligné son Président, M. Pierre PAGESSE, un vecteur d'innovation essentiel dans le secteur du végétal en Europe, ce qui met en évidence les enjeux essentiels qu'il représente pour la compétitivité agricole et agroalimentaire européenne.

Il convient en effet de rappeler que le déficit de l'Europe en productions végétales représente l'équivalent de 12 millions d'hectares, en raison du déficit en protéines destinées à l'alimentation animale, soit 49 millions de tonnes importées.

Aux Etats-Unis, l'accès aux « gènes » de MONSANTO représente pour LIMAGRAIN une dépense en royalties de 16 millions de dollars par an, sur un chiffre d'affaires de 80 millions de dollars et une part de marché limitée à 3,5% ! Un tel chiffre permet de mesurer le risque d'une dépendance se concrétisant dans l'absorption d'une part importante de la valeur ajoutée d'une chaîne alimentaire représentant 15% du PIB !

Dans le domaine de la pharmacie, des évolutions analogues se sont dessinées.

A l'heure où des réflexions sont engagées en France sur l'équilibre des régimes d'assurance maladie (la sécurité sociale et les mutuelles financent 86% de la consommation de médicaments ; le médicament ne représente que 15% des biens et services de santé mais sa croissance est soutenue), il n'est pas inutile d'examiner les enjeux industriels de l'innovation dans ce domaine particulier.

A l'échelon mondial, l'industrie pharmaceutique a connu au cours de années 80 et 90, de nombreuses opérations d'acquisition et de fusion. Alors qu'en 1996, le premier groupe mondial représentait 4,4% de part du marché mondial, il en représentait quatre ans plus tard, 7%.

Selon M. Heinz BOLLER, Directeur de Novartis Suisse, l'explosion des coûts de recherche va aboutir à une concentration accrue, déjà largement amorcée. Les 10 plus grands laboratoires pharmaceutiques réalisaient déjà 50% du marché mondial⁵⁴ en 2002, contre 28% en 1982. Ce taux de 50% a été atteint grâce aux fusions ; si on le décompose, on s'aperçoit qu'il est obtenu à partir des 28% initiaux, auxquels on doit ajouter 17% au titre des fusions et seulement 5% résultant de la croissance interne des groupes initiaux. Cette concentration risque de s'exacerber.

⁵⁴ Par ordre décroissant : Pfizer 11%, Glaxo 7,1%, Merck 5,2%, J&J 4,8%, Astrazeneca (GB) 4,7%, Novartis (Suisse) 4,2%, Aventis (France) 3,5%, BMS 3,6%, Roche (Suisse) 3,1% et Wyeth 3,1%.

En 2000, parmi les 50 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux, 23 sont de nationalité américaine, 11 de nationalité japonaise, la France étant alors représentée par trois groupes seulement, le groupe franco-allemand AVENTIS, qui se situait au 6^{ème} rang, SANOFI-SYNTHELABO qui occupait le 17^{ème} rang et SERVIER à la trentième place.

Parallèlement, les dépenses de recherche-développement se sont fortement concentrées sur les grands groupes ; les dix premières sociétés pharmaceutiques participent à hauteur de 47% au montant total de R&D : 9 milliards d'euros sur 25 milliards en 1994 ; 16 milliards d'euros sur 34 milliards en 1998⁵⁵.

Depuis 1995, 57% des nouveaux médicaments vendus sont ainsi américains, seulement 25% européens⁵⁶ et depuis 1997, les dépenses de recherche-développement pharmaceutiques aux Etats-Unis dépassent celles constatées en Europe.

Alors que les efforts de recherche des industriels dans ce domaine en France (un peu moins de 2,5 milliards d'euros en 1998) sont inférieurs à ceux consentis par le Royaume-Uni (près de 3,7 milliards d'euros) et par l'Allemagne (environ 2,7 milliards d'euros), et que **la place de la France a fortement régressé dans le total des médicaments découverts⁵⁷, l'industrie pharmaceutique française reste encore dynamique.** Il convient donc de la soutenir.

Les trois premiers groupes français effectuaient ainsi 60% des dépenses de recherche en France et y affectaient 17% de leur chiffre d'affaires en 2000.

Avec 36 milliards d'euros de chiffre d'affaires, l'industrie pharmaceutique française a réalisé près du tiers du chiffre d'affaires de l'industrie des biens de consommation et elle reste un des rares secteurs industriels créateurs d'emplois (+ 1% par an en moyenne depuis 10 ans), avec une main d'œuvre qualifiée, jeune et bien rémunérée. En 2000, 101 000 personnes, soit 3,3% des effectifs de l'industrie manufacturière, travaillaient dans l'industrie pharmaceutique ; par ailleurs, 10 000 personnes travaillaient dans des établissements de recherche ou pour le développement.

La France est ainsi le premier producteur européen de médicaments. En 1999, 22% des médicaments commercialisés en Europe ont été produits en France, qui devance l'Allemagne, laquelle occupait le premier rang jusqu'en 1995, et le Royaume-Uni dont la position s'est très nettement améliorée.

⁵⁵ Etude de Mme Nelly WEINMANN, « R&D des leaders pharmaceutiques : rupture », Observatoire des Stratégies industrielles – DIGITIP – MINEFI- Octobre 2000.

⁵⁶ « Notes bleues » du MINEFI, n°226, mars 2002 « L'industrie pharmaceutique ».

⁵⁷ Du second rang en 1975-1979, elle est tombée au 7^{ème} rang en 1990-1994, avec 3,2% et elle n'a produit aucun médicament de diffusion mondiale (présence sur le marché des 7 principaux pays) dans les 10 dernières années (1985-1994). Chiffres issus de la note de Mme Nelly WEINMANN précitée.

L'excédent commercial, pour les médicaments dépasse, 3,5 milliards d'euros⁵⁸ et les exportations ont doublé depuis 1995, représentant désormais plus du quart du chiffre d'affaires, tandis que les importations augmentent de 20% par an depuis 1993.

b) Recherche et développement, la France est en train de décrocher

Le marché français des médicaments, qui se situe au second rang en Europe, mais ne représente que 6% du marché mondial, contre 40% pour les Etats-Unis, a par contre attiré les entreprises étrangères. Les filiales des groupes étrangers réalisent désormais 63% des ventes, mais seulement 31% de la recherche et du développement ; 28,5% de la production en France est assurée par AVENTIS et SANOFI-SYNTHELABO⁵⁹, soit moins que leur part dans la production, tandis que les groupes français effectuaient 43,5% de leur recherche à l'étranger, AVENTIS réalisant pour sa part 70% de ses dépenses de recherche aux Etats-Unis et en Allemagne.

L'annonce de la fermeture du site de Romainville d'AVENTIS illustre cette tendance à la délocalisation des centres de recherche européens vers les Etats-Unis. La fusion de SANOFI et d'AVENTIS, intervenue lors de la préparation du présent rapport, montre que les délocalisations et les fusions-acquisitions restent d'actualité.

Votre rapporteur se félicite toutefois de la création de cette nouvelle entité. SANOFI a toujours misé sur la recherche et on peut espérer que la stratégie de R&D du nouveau groupe SANOFI AVENTIS permettra à l'Europe de retrouver sa place dans la découverte de nouveaux médicaments à diffusion mondiale. Ce paysage industriel, dans lequel ont émergé, puis se sont développées les biotechnologies, a été marqué également par un mouvement de sectorisation qui se poursuit. Plusieurs intervenants français, au cours des auditions, ont ainsi évoqué avec regret le « démantèlement » de RHONE POULENC, en soulignant la nécessité de disposer d'industries solides pour faire face à la concurrence.

En France, comme à l'étranger, le concept du pôle industriel s'appuyant sur les sciences de la vie pour fabriquer de nouveaux produits, sur la base de plateformes communes, notamment à la pharmacie et à l'agroalimentaire, s'est délité. AVENTIS, qui regroupait trois branches, chimique, agroalimentaire et pharmaceutique, sur la pression des marchés financiers, a cédé la branche « chimie » dont les marges étaient faibles et sa branche agroalimentaire alors qu'elle avait toujours été dotée d'une forte R&D.

Votre rapporteur pointe du doigt les erreurs répétées de RHONE POULENC puis d'AVENTIS depuis 20 ans. Elles sont restées relativement

⁵⁸ « La santé de l'industrie pharmaceutique française », « Le 4 pages », SESSI, DiGITIP, n°157, février 2002.

⁵⁹ Selon les « Notes bleues » précitées ; selon la note du SESSI, les groupes étrangers réalisent 51% de la production de médicaments en France, les groupes américains 18% et les groupes européens 33%.

confidentielles mais elles ont abouti à ce qu'un groupe, à la pointe des biotechnologies dans les années 80/90, qui avait réalisé la première transgénèse sur le tabac en 1984 ait, pour des raisons purement boursières, dilapidé son potentiel et son savoir-faire en biotechnologie, vendu « par appartements » ses secteurs agroalimentaires à BAYER dont le poids est aujourd'hui extrêmement limité en France et la chimie à RHODIA. La fusion avec HOECHST a donné les résultats médiocres que l'on connaît. AVENTIS a, pour satisfaire à court terme ses actionnaires, arrêté les programmes, perdu des compétences. Comment ne pas s'inquiéter de la fermeture du grand centre de recherches de Romainville, ce qui a conduit la France à avoir perdu tout son savoir-faire sur les maladies infectieuses ? La fusion précédente entre HOECHST et ROUSSEL UCLAF avait fait disparaître d'autres compétences comme celles sur les immuno-stimulants. Il est quand même choquant que ces managements déplorables soient récompensés pour certains par des promotions. Sans ces fautes de gestion les successeurs de RHONE POULENC auraient certainement aujourd'hui des produits biotechnologiques classés dans les 10 « blockbusters » mondiaux cités dans le tableau qui suit.

La concurrence demeure très vive et l'innovation est devenue un facteur essentiel de survie.

Dans le domaine pharmaceutique, le poids des biotechnologies est actuellement limité mais il s'accroît beaucoup plus vite que celui du secteur de la chimie pharmaceutique. Sur un chiffre d'affaires mondial de l'ordre de 300 milliards de dollars, les ventes des dix premières classes de produits de biotechnologies en 2002 atteignaient près de 28 milliards⁶⁰, étant observé toutefois que sur une cinquantaine de « *blockbusters* »⁶¹ commercialisés par une vingtaine d'entreprises, six relevaient en 2002 des biotechnologies, que 27% des molécules en développement clinique dans le monde en sont issues⁶² et que plus de la moitié des molécules autorisées par la FDA aux Etats-Unis en 2004 en sont issues.

Le secteur des biotechnologies offre par ailleurs la particularité de réserver une place relativement importante aux sociétés dédiées à la mise au point de ces produits, par rapport aux grands laboratoires pharmaceutiques plus « généralistes ». Sur le marché américain, la part des produits biotechnologiques issus de la recherche des grands laboratoires, hors AMGEN et GENENTECH, est limitée à 10% seulement mais les accords de licence et de coproduction conclus ont permis à ces grands laboratoires d'en commercialiser le quart.

Certaines d'entre elles font déjà partie des plus grandes firmes pharmaceutiques (les « *Big pharmas* »), telles qu'AMGEN ou BIOGEN qui

⁶⁰ Chiffre issu du document publié par Eurostaf, selon lequel 45,6% du marché mondial des « biotechnologies humaines » sont concentrés sur dix produits.

⁶¹ Il s'agit de produits pharmaceutiques dont le chiffre d'affaires est supérieur à un milliard de dollars.

⁶² *Ibid.*

détiennent six des dix « *blockbusters* »⁶³ issues des biotechnologies, dépassant tous le milliard de dollars de vente.

Selon BIO qui représente les sociétés de biotechnologie aux Etats-Unis mais qui s'ouvre progressivement sur l'extérieur, 15 % des 200 premiers médicaments vendus dans le monde sont issus de la recherche biotechnologique. Les statistiques tenues par cette organisation semblent reposer davantage sur un critère organique (sociétés de biotechnologies, par opposition aux grands groupes pharmaceutiques) que fonctionnel (utilisation de procédés biotechnologiques). Elles révèlent le dynamisme du secteur, tant en ce qui concerne le nombre de produits mis sur le marché (10 en 1990, 20 en 1995, 92 en 2000, 197 en 2005, avec des coefficients multiplicateurs importants : 2 de 1990 à 1995, 4,6 de 1995 à 2000 et 2,1 de 2000 à 2005), que les produits en développement (respectivement, pour les mêmes années : 100, 240, 389 et 800, avec des coefficients multiplicateurs pour les mêmes tranches quinquennales de : 2,4 ; 1,45 et 2).

Les alliances⁶⁴ constituent le mode d'implication privilégié pour les *Big Pharma* et les montants des alliances augmentent fortement mais des fonds d'investissement (*corporate ventures*) ont aussi été constitués (*GSK* : 290 millions d'euros ; *Eli Lilly* : 80 millions d'euros ; *Aventis* : 30 millions d'euros).

Parmi les 23 sociétés de biotechnologies leaders au niveau mondial en 2002 (sociétés cotées), 13 sont américaines (*Amgen, Genentech, Genzyme, Chiron, Biogen, Medimmune...*), **quatre sont britanniques** (*Shire Pharmaceuticals, Celltech,...*), deux suisses (dont celle qui occupe le troisième rang, *Serono*), **une irlandaise** (*Elan* qui occupe le 4^{ème} rang), **une allemande** (16^{ème} rang, *Qiagen*) et **aucune française**. Ces chiffres devraient inquiéter les dirigeants français et européens.

La domination américaine est écrasante : 63% du chiffre d'affaires (32% pour l'Europe) et 72% des budgets de R&D (25% pour l'Europe). Le déclin de la vieille Europe est évident. Il est paradoxal qu'avec un système universitaire de

⁶³ Ventes des dix premiers produits biotechnologiques en 2003 (Source USB, tableau publié par *l'AGEFI Magazine - Techno* Printemps 2004 :

Produit	Nom générique	Indication	Société	Mions de \$
Proscrit/Epex	Epoetin alfa	Anémie	Johnson & Johnson	3 984
Epogen	Epoetin alfa	Anémie	Amgen	2 435
Remicade	Infliximab	Arthrite rhumatoïde/Crohn's	J & J/ Schering Plough	2 277
Rituxan	Rituximab	Cancer - NHL	Genentech/Biogen Idec	2 123
Enbrel	Etanercept	Arthrite rhumatoïde	Wyeth/Amgen	1 600
Aranesp	Darbepoetin alfa	Anémie	Amgen	1 535
Neorecormon	Epoetin beta	Anémie	Roche	1 526
Neupogen	Filgrastim	Neutropénie	Amgen	1 267
Neulasta	Pegfilgrastim	Neutropénie	Amgen	1 255
Avonex	Interféron bêta 1-a	Sclérose en plaques	Biogen	1 168

⁶⁴ Nombre d'alliances entre laboratoires pharmaceutiques et sociétés de biotechnologie :

1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
55	98	160	170	240	230	240	370	425

premier rang, des organismes de recherche reconnus, on en soit arrivé là. La conclusion s'impose. La recherche et l'innovation doivent devenir la première priorité de la France et de l'Europe.

Cette évolution conduit à s'interroger sur les perspectives de développement des groupes industriels concernés. Ont-ils la taille nécessaire pour supporter le coût des recherches dans le domaine des biotechnologies, sachant que demain de nombreux produits en seront issus ? Comment la prise de risques et la nécessité d'engager les investissements nécessaires sont-elles appréciées ? La stratégie de repli sur des « niches », qui aggrave les effets de la sectorisation et qui s'accompagne d'abandons, est-elle viable à long terme et offre-t-elle de réelles perspectives d'avenir ?

c) Le potentiel économique des biotechnologies

Plusieurs études ont tenté d'estimer le potentiel économique des biotechnologies. La tâche se révèle cependant particulièrement difficile, pour diverses raisons liées à la fois aux incertitudes inhérentes aux processus de recherche-développement, aux stratégies des groupes industriels, aux incidences des différentes réglementations, et aux débouchés.

Peu de travaux sont par ailleurs suffisamment exhaustifs ; ils ne prennent généralement pas en compte les retombées économiques de l'ensemble des activités de production, lesquelles, si l'on reprend la définition donnée par l'OCDE, concernent la production de biens, mais aussi de services et de connaissances. La Commission européenne notait ainsi⁶⁵ qu'il était difficile d'apprécier la compétitivité internationale dans le domaine des biotechnologies : *« le principal facteur de valeur est fondé sur les connaissances et les données statistiques habituelles sur le chiffre d'affaires, les ventes et les exportations n'indiquent pas où une valeur ajoutée en termes de propriété intellectuelle a été créée »*.

Elle estimait néanmoins que **le marché potentiel direct et indirect des sciences du vivant et de la biotechnologie**, à l'exclusion de l'agriculture, devrait approcher les **2 000 milliards d'euros en 2010** et évaluait **le marché européen de la biotechnologie à plus de 100 milliards d'euros en 2005**.

Le METI, le ministère de l'économie, du commerce et de l'industrie japonais, a indiqué que les bio-industries devraient en 2010 représenter un marché au Japon d'environ 182 milliards d'euros, dont 61 milliards pour le secteur biomédical, 46 milliards pour l'industrie alimentaire, 39 milliards pour les biomatériaux et la bio-informatique et 31 milliards pour l'environnement, induisant la création d'un million de nouveaux emplois. Actuellement, le marché

⁶⁵ Communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen, au Conseil économique et social et au Comité des régions – « sciences du vivant et biotechnologie : une stratégie pour l'Europe » - Bruxelles 23 janvier 2001 – COM(2002)27final.

japonais des biotechnologies de pointe représente un poids de 11 milliards d'euros et le METI estime que ce chiffre sera multiplié par 20 d'ici 2010.

Un autre indicateur pris en compte repose sur **le développement des sociétés spécialisées dans les biotechnologies.**

Il ne permet pas d'avoir une vision globale du développement des biotechnologies, puisqu'il laisse de côté les groupes industriels « traditionnels ». Ainsi, comme le notait d'ailleurs le METI, si l'on compare les catégories de déposants des « bio-brevets », on s'aperçoit qu'au Japon, comme en Europe⁶⁶, la part des grosses entreprises est largement prépondérante dans le secteur des biotechnologies (72% des dépôts), par rapport aux *start up* (12% pour le Japon et 5% pour l'Europe) et aux universités et organismes publics (16% pour le Japon et 23% pour l'Europe). En revanche, pour les Etats-Unis, les grosses entreprises ne représentent que 13% des dépôts, contre 38% pour les *start up* et 49% pour les universités et les organismes publics. Ces chiffres montrent que l'innovation et le transfert de technologies fonctionnent mieux aux Etats-Unis, car ils s'appuient sur des dotations budgétaires gigantesques dans les secteurs qui s'ouvrent aux technologies clés.

De surcroît, cet indicateur ignore les produits issus des grosses entreprises non spécialisées et pose la question des « frontières », lorsqu'un produit est issu d'une collaboration.

Quoi qu'il en soit, il permet d'identifier une tendance, même si les résultats constatés ne constituent finalement que des hypothèses « basses », puisqu'ils ne concernent que les sociétés s'appuyant uniquement sur les biotechnologies.

Actuellement, au niveau mondial, **les applications** médicales et pharmaceutiques sont nettement majoritaires. En nombre d'entreprises, elles représentent 80 à 90% des sociétés de biotechnologie. Dans ce secteur, sur la période 1995/2002, le nombre de sociétés a été multiplié par 2,3, le chiffre d'affaires par 3,5, atteignant aujourd'hui environ 32 milliards d'euros, avec **une progression moyenne de 20% par an depuis 1995**. Le nombre de salariés est passé de 125 200 à 290 224, soit un coefficient multiplicateur de 2,3, et le nombre moyen de salariés par entreprise a augmenté de 3%, passant de 66 à 68. Ces statistiques intègrent AMGEN, qui est une *big pharma*, et GENENTECH. Le secteur a fourni 10% des produits commercialisés par l'industrie pharmaceutique.

Alors que la croissance de certaines grosses entreprises pharmaceutiques s'explique souvent par les stratégies de fusion ou d'acquisition, qui se soldent généralement, par des suppressions d'emplois et des fermetures de sites de

⁶⁶ En revanche l'Europe et le Japon diffèrent en ce qui concerne les domaines de dépôts en biotechnologie. Le secteur médical est prépondérant en Europe, avec 86% (7% pour la chimie et 2% pour l'agriculture), tandis qu'au Japon, il y a une plus grande diversification (médical : 30% ; chimie : 22% ; agro-alimentaire : 15% ; machinerie (information médicale ou génétique, équipement de diagnostic) : 21%).

production ou de recherche, celle **des sociétés de biotechnologies reposent sur des créations nettes de richesses et d'emplois**. Elles mêmes vivent actuellement une période de consolidation, mais leurs chiffres d'affaires, comme leurs budgets de recherche ou leurs effectifs permettent de prendre la mesure du potentiel économique du secteur dans lequel elles ont pris naissance.

*Classement des sociétés de biotechnologies leaders
au niveau mondial 2002 (sociétés cotées)*

	Pays	Chiffre d'affaires*	Résultat/Perte nette*	Capitalisation boursière*
Amgen	Etats-Unis	5 817	- 1 466	62 620
Genentech	Etats-Unis	2 757	+ 67	17 734
Serono	Suisse	1 629	+ 338	6 523
Elan	Irlande	1 414	- 3 836	847
Genzyme	Etats-Unis	1 400	- 14	7 605
Chiron	Etats-Unis	1 344	+ 190	7 530
Biogen	Etats-Unis	1 209	+ 210	6 540
Shire Pharmaceuticals	Royaume-Uni	1 106	- 936	3 221
Medimmune	Etats-Unis	805	- 1 043	6 555
Csl	Australie	750		
Cephalon	Etats-Unis	538	+ 175	2 987
Celltech	Royaume-Uni	525	- 72	1 529
Gilead Sciences	Etats-Unis	496	+ 94	7 522
Idec Pharmaceuticals	Etats-Unis	426	+ 156	5 136
Millenium Pharmaceuticals	Etats-Unis	372	- 622	3 124
Qiagen	Allemagne	361	+ 28	1 003
Vertex Pharmaceuticals	Etats-Unis	171		
Celgene	Etats-Unis	144		
Pharmacopeia	Etats-Unis	132		
Berna Biotech	Suisse	128	- 3	394
Acambis	Royaume-Uni	127	+ 15	392
QLT	Canada	117		
Skyepharma	Royaume-Uni	111	+ 2	424

* millions d'euros

Pour la France, dont aucune société ne figure dans ce tableau, la société *Stallergènes* est cotée, avec un chiffre d'affaires de 75 millions d'euros, un résultat positif (5 millions d'euros) et une capitalisation boursière de 76 millions d'euros.

Source : Les Echos Etudes d'après Ernst & Young

Le tableau suivant (page 65), constitué à partir des éléments communiqués lors des auditions permet de mesurer **le dynamisme du secteur**.

Lorsque GENENTECH et BIOGEN ont mis au point l'insuline humaine, le marché était dominé par la société ELI LILLY qui contrôlait 85% du marché dans les années soixante-dix et pesait trois milliards de dollars. La première réussite, avec l'insuline humaine, de GENENTECH, créée en 1976 par Herbert Boyer et un investisseur, Bob Swanson, a permis, en 1985, de « sortir » l'hormone de croissance recombinante, puis l'*Herceptine*, un des premiers anticorps monoclonaux. AMGEN doit son succès à la mise au point de l'épotine alpha, utilisée pour les sujets sous dialyses rénales.

Le développement des biotechnologies a été soutenu et s'est en même temps traduit, aux Etats-Unis, par un renforcement des activités de recherche dans le domaine des sciences de la vie. L'observation de James WATSON, le père avec Francis CRICK, de la « double hélice », mérite d'être citée : « Environ 3 000 chercheurs participeront à la première phase de la révolution de l'ADN (1953-1972), qui va de la découverte de la double hélice jusqu'au décryptage du code génétique. Durant la deuxième phase, inaugurée par les technologies de recombinaison et de séquençage de l'ADN, ce nombre allait se multiplier par 100 en l'espace d'un peu plus de dix ans »⁶⁷.

Cette deuxième phase, qui a été marquée, dans un premier temps, dans le domaine de la pharmacie, par la mise au point de protéines aux fonctions connues, comme l'insuline, l'hormone de croissance erythropoïétine (EPO), s'est engagée dans des voies moins « faciles », comme les facteurs de croissance, les anticorps monoclonaux et les nouvelles thérapies, en particulier contre le cancer. On peut penser qu'il en est de même pour les biotechnologies végétales et celles « environnementales ».

Mais, en tout état de cause, **dans la mesure où les biotechnologies sont appelées à répondre à des besoins essentiels, l'importance de leur « potentiel économique » ne saurait être mise en doute, même s'il est difficile de le traduire en données chiffrées et pour des échéances précises.** Dans les dix ans selon l'évaluation de votre rapporteur se basant sur les différences de croissance avec le secteur pharmaceutique classique, les ventes de produits issus des biotechnologies pourraient atteindre le tiers des ventes totales des produits pharmaceutiques.

⁶⁷ James WATSON, avec Andrew BERRY « ADN Le secret de la vie » - Odile Jacob sciences – 2003.

*Le secteur des biotechnologies
dans le domaine de la santé humaine*

	Secteur mondial (1)			Etats-Unis (2)			Europe (3)			France (4)
	1995	2002 (6)	CM	1995	2002	CM	1995	2002	CM	2002
Nombre de sociétés (en unités)	1 892	4 294	2,3	1 308	1 466	1,12	584	1 878	3,1	243
Nombre de sociétés cotées (en unités)	288	595	2,1	260	318	1,22	28	102	3,6	
Chiffre d'affaires (5) (millions d'euros)	11 631	40 695	3,5	10 160	25 784	2,5	1 471	12 861	8,7	828
Dépenses de R&D (millions d'euros)	7 412	30 089	4	6 160	21 572	3,5	1 252	7 657	6,1	
Dépenses de R&D/CA (en %)	64	73,9		60,6	84,3		85	59,5		
Pertes nettes (millions d'euros)	4 886	16 861	3,5	3 680	12 308	3,3	1 206	4 033	3,3	
Nombre d'employés (en unités)	125 200	290 224	2,3	142 400	194 600	1,37	17 200	82 124	4,8	7 500
Chiffre d'affaires moyen*	6,1	9,5	1,6	7,8	17,6	2,3	2,5	6,8	2,7	
Pertes nettes moyennes*	2,6	3,9	1,5	2,8	8,4	3	2,1	2,1	0	
Nombre moyen d'employés (en unités)	66	68	1,03	109	133	1,22	29	44	1,5	31

CM: Coefficient multiplicateur

(1) Eurostaf

(2) Les Echos Etudes d'après Ernst & Young

(3) Les Echos Etudes d'après Ernst & Young

(4) Eurostaf

(5) Pour le secteur mondial, la part des biotechnologies est estimée à 75%

(6) Estimations

d) L'internationalisation de la recherche industrielle et la menace de délocalisations

La question de la localisation des activités de recherche des sociétés industrielles impliquées dans le domaine des biotechnologies a été récurrente lors des auditions. L'activité de ces sociétés a généralement une dimension internationale, même lorsqu'il s'agit de groupes français indépendants, en raison de l'existence de filiales et du poids des exportations directes. A cette internationalisation, **s'ajoute le phénomène de l'externalisation croissante des activités de recherche, particulièrement dans le domaine de la biopharmacologie.** Ainsi, aux Etats-Unis, les dépenses de R&D externalisées représente 8 milliards de dollars par an sur un total de dépenses engagées par les grands laboratoires pharmaceutiques s'élevant à quelque 33 milliards de dollars. Votre rapporteur est inquiet du risque d'une délocalisation des activités de recherche vers les Etats-Unis et d'une expatriation des chercheurs français, dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique.

En fait, **cette problématique recouvre plusieurs dispositifs, tels que les collaborations entre les groupes industriels et les institutions publiques de recherche, les relations entre ceux-là et les sociétés de biotechnologie, et enfin l'implantation des laboratoires de recherche des groupes industriels.**

S'agissant plus particulièrement des collaborations entre les groupes industriels implantés en France et les établissements publics de recherche, les appréciations paraissent très diversifiées. Les critères pris en compte concernent à la fois :

↳ l'assimilation par les organismes de recherche publics des exigences propres aux industriels. A cet égard ont été notamment évoqués pour la France la **faible mobilité entre les secteurs public et privé, le manque d'expertise** en ce qui concerne les mécanismes de développement des médicaments ou **le cloisonnement des compétences selon les disciplines scientifique, juridique et économique**, voire parfois l'ostracisme dont certains groupes ont fait l'objet, sur la base d'un critère de nationalité particulièrement difficile à définir pour certains groupes industriels.

↳ **la « visibilité » des pôles de compétences.** Sur ce point, a été déplorée la dispersion de la recherche fondamentale française en biotechnologies, du fait de l'éparpillement des sept génopoles, auxquels il convient désormais d'ajouter les futurs cancéropoles. Mais inversement, la centralisation de la recherche fondamentale française, avec un nombre très limité d'organismes nationaux, contrairement à la multitude des universités nord-américaines, a été présentée comme un avantage, même si la nécessité d'efforts de communication de la part de ces organismes a été soulignée.

Plus difficile est l'identification des critères stratégiques retenus pour définir les alliances et les collaborations avec les sociétés de biotechnologies, domaine dans lequel en tout état de cause il convient de distinguer les situations selon que ces sociétés ont été créées par les groupes industriels (*spin off*) ou pas. Parfois, le recours à une sous-traitance spécialisée se justifie essentiellement par un gain de coût et de temps, sur un créneau qui présente des potentialités (et aussi des risques en termes d'investissements), mais sur lequel le groupe a pris du retard ou n'a pas pris conscience assez tôt des retombées possibles des recherches.

SANOFI et AVENTIS n'ont pas adopté une politique uniforme de ce point de vue. Les auditions ont ainsi révélé que, pour SANOFI, le partenariat conclu avec la société IDM dans le domaine de la thérapie cellulaire contre le cancer et le mélanome a constitué une simple opportunité, avec un investissement de 30 millions d'euros, soit à peine 1% des dépenses de R&D du groupe. Pour celui-ci la recherche interne semble privilégiée. A Labège, près de Toulouse, un centre est ainsi dédié aux biotechnologies et les recherches effectuées relèvent en partie du domaine de la recherche fondamentale. La stratégie de rattrapage d'AVENTIS a été plus vigoureuse, en particulier dans le domaine des anticorps, un partenariat ayant été conclu avec la société ImmunoGen aux Etats-Unis et des investissements ayant été réalisés lors de la restructuration du pôle de Francfort pour mettre en place un département « fort » dédié aux anticorps monoclonaux.

En ce qui concerne l'implantation des laboratoires privés, différents paramètres sont pris en considération, comme :

- ↳ le « niveau scientifique » du pays d'implantation,
- ↳ les facilités offertes pour les essais, en particulier leur environnement réglementaire. De ce point de vue, les industriels de la semence entendus ont souligné **l'effet très négatif des difficultés rencontrées pour organiser et protéger les essais au champ**. Pour les industriels de la pharmacie, l'accent a été mis sur la lenteur des **processus d'élaboration des normes**, étant considéré que « *dans un marché ouvert, tout pays qui tarde à définir des règles claires et respectées risque de subir des délocalisations* », ainsi que sur les **délais exigés pour les essais cliniques** qui constituent un critère de compétitivité, au même titre que la qualité de la recherche clinique. Dans ce dernier domaine, les conditions d'accès aux échantillons sont également prises en compte.

- ↳ le marché. Pour les médicaments, l'Europe se situe au troisième rang, derrière les Etats-Unis et le Japon, et la France est mieux placée que l'Allemagne et le Royaume-Uni. A côté de la dimension du marché considéré, sont aussi pris en compte les politiques de santé publique, les prix des médicaments et les restrictions à la vente qui sont des critères jugés « déterminants ». A cet égard, les Etats-Unis offrent aux industriels de la pharmacie des perspectives prometteuses, avec des dépenses en matière de santé en croissance de 17% et une part dans le PIB s'établissant à 13 ou 14% actuellement.

Actuellement, **les délocalisations dans la R&D profitent essentiellement aux Etats-Unis**, plus qu'aux pays en développement ou émergents. Cette attraction résulte de leur avance scientifique, comme de la qualité de leur environnement scientifique, même si les coûts salariaux y sont plus élevés qu'en Europe.

« Ce que l'on ne trouve pas ici, on va le chercher ailleurs » ; telle est la logique de la plupart des sociétés industrielles concernées qu'elles appliquent au sein de l'Union européenne, comme à l'extérieur.

e) L'appréciation du « risque économique » lié aux biotechnologies

Lors de la visite organisée en Suisse, l'une des personnes entendues a observé que les biotechnologies, parce que leurs applications permettent de répondre à des besoins essentiels, trouveront les moyens notamment financiers nécessaires à leur développement. Cette vision, finalement très libérale, s'avère aussi très optimiste.

Mettre sur le marché un produit issu des biotechnologies nécessite de lourds investissements. Comme nous le verrons ultérieurement, les phases de recherche et développement sont longues et coûteuses ; elles se soldent souvent par des échecs ; la fabrication et la commercialisation doivent aussi respecter des normes ; le produit doit enfin, comme tout autre produit, trouver acheteur.

Comment, face à ces différentes contraintes, les acteurs économiques de la biotechnologie réagissent-ils, dans un contexte marqué par de fortes tensions agissant sur ce qu'il est devenu commun d'appeler « l'acceptation sociale » ?

Des différentes auditions, il est possible de dresser certains constats.

En premier lieu, il convient de noter que **ce n'est pas parce que le besoin existe, que le marché permettra de développer un produit répondant à ce besoin**. L'exemple le plus édifiant à ce propos concerne le domaine de la santé, avec la mise au point de vaccins destinés aux populations des pays pauvres, pour des maladies propres à ces populations. Il est quand même scandaleux qu'au XXI^{ème} siècle aucun investissement majeur en R&D n'ait permis de vaincre le paludisme et que seulement 5% des victimes du Sida aient accès à la trithérapie, que de « nouveaux croisés » luttent au nom d'une idéologie floue contre l'amélioration de la synthèse de vitamines ou de micro-nutriments dans le riz. Comment convaincre les investisseurs de financer le développement et la fabrication de tels produits ? Dans tous les exemples précédents, la technologie ne permettra pas seule de résoudre les problèmes posés. Cependant, la France et l'Europe devraient être en pointe pour traiter de la question des transferts de technologie vers les pays du Sud et pour consacrer une partie des financements de la R&D aux problèmes d'énergie, de santé ou de nutrition des pays les moins avancés.

La société suisse Berna Biotech, spécialisée dans les vaccins, a ainsi créé une *spin off* dénommée Pévion pour développer un vaccin contre la malaria, dont le principe repose sur une action visant à augmenter les épitopes neutralisants et diminuer les épitopes immuno-suppressifs et qui utilise la technologie du virosome. La décision d'externalisation a été justifiée par le risque financier d'un tel projet, en dépit de ses capacités techniques. La nouvelle société a bénéficié d'une aide financière de la Commission pour la Technologie et l'Innovation, qui accorde en principe des fonds aux « jeunes pousses » sur la base de critères prenant en compte notamment le « potentiel sur le marché ». Bien que le produit développé ne présente pas, de ce point de vue, « un bon rendement » en raison de l'insolvabilité des acheteurs éventuels, la CTI a retenu le projet en prenant en considération ses aspects culturels, éthiques et sociaux.

Mais les exemples de « déshérence » sont multiples dans le domaine sanitaire. Des cas analogues existent aussi dans le domaine alimentaire, où la situation paraît s'être de surcroît profondément dégradée en Europe, notamment au sein des organismes publics et plus encore para-publics de recherche qui ont pourtant un rôle essentiel dans des domaines habituellement délaissés par l'initiative privée. Tel est le cas du CIRAD en France qui mène des recherches agronomiques en collaboration avec les pays en développement, notamment sur le riz ou le manioc.

La campagne menée contre le « riz doré », enrichi en vitamines A, dont la dénomination malencontreuse vient de sa couleur (et non du rendement financier attendu), et qui a été mis au point notamment par le Professeur Ingo Potrykus au sein de l'Ecole Polytechnique fédérale de Zurich, ne doit pas à cet égard masquer certaines réalités. Si de grands groupes industriels ont su apprécier l'intérêt commercial d'un tel produit, cette recherche du profit ne saurait occulter les difficultés rencontrées par les organismes de recherche ou les universités pour financer leurs travaux, ni les obstacles inhérents au processus conduisant à transformer un concept en un produit utile économiquement viable. Le « riz doré » a eu la chance d'intéresser des investisseurs ; la même opportunité pourrait se présenter pour d'autres produits, notamment ceux issus des biotechnologies, et destinés à répondre aux besoins spécifiques de populations déshéritées des zones tropicales. Votre rapporteur pense qu'il faut inciter les étudiants et les chercheurs à s'intéresser à ces questions, et que des laboratoires continuent à mener des recherches dans ces domaines.

En second lieu, la prise de risque lié à l'innovation, au sein des groupes industriels, reste mesurée, surtout lorsqu'il s'agit d'une innovation biotechnologique, en tout cas en Europe.

Si on observe une grande dispersion selon les branches industrielles, avec un taux de dépenses de R&D rapportées au chiffre d'affaires pouvant varier de 18% pour les industries pharmaceutiques à 1,7% pour les industries alimentaires, au sein de chaque secteur, les différences peuvent être importantes selon les entreprises et selon les sous-secteurs industriels.

L'industrie pharmaceutique européenne semble avoir désormais pris conscience qu'elle ne peut pas se désintéresser des biotechnologies, mais elle paraît aussi, en règle générale, manquer cruellement de vision stratégique et de politique audacieuse dans ce domaine, à l'exception peut-être de groupes, comme SERONO, dont le développement repose entièrement sur les biotechnologies.

Alors que les différentes auditions ont révélé que les grands groupes pharmaceutiques prétendent disposer de la fameuse « masse critique » nécessaire pour supporter les risques inhérents au développement de produits innovants, que l'engagement de plusieurs projets à la fois permet de compenser les échecs de certains par la réussite d'un seul, en réalité, selon l'avis de votre rapporteur, l'état actuel des pipelines et les politiques de partenariat présentées ne constituent guère à ce jour une traduction tangible de telles affirmations.

Beaucoup de sociétés de biotechnologie en Europe sont nées des politiques d'abandon conduites par les grands groupes, soit par la mise sous licences ou la vente de licences sur des produits délaissés, soit par la création de *spin off*, à la suite d'un « recentrage » de l'activité d'un groupe, soit encore par la mise en place de fonds de capital risque pour « amortir » les effets des suppressions d'emplois consécutives à une fusion ou une délocalisation.

Certaines d'entre elles se sont bien développées. C'est le cas notamment d'Actélium, créée par des chercheurs de Roche à Bâle précédemment chercheurs à l'INSERM à Nancy, qui ont pris en licence deux produits issus des laboratoires de cette société mais « arrêtés » lorsque celle-ci a délaissé le secteur cardiovasculaire. De tels succès ne doivent pas, toutefois, occulter les difficultés de financement de la plupart des sociétés de biotechnologie européennes dont l'activité est basée sur le développement d'un produit de santé.

Dans le domaine alimentaire, le risque économique est moins lié, en tout cas actuellement, aux aléas du processus de développement (mais cette donnée pourrait évoluer très rapidement, tant par l'effet de nouvelles réglementations que par l'aboutissement des recherches en cours sur les produits de nouvelle génération), **qu'aux débouchés commerciaux des produits étiquetés « OGM ».**

La position d'une société telle que Danone sur les OGM est révélatrice du blocage actuel : quel que soit le sujet abordé, lorsqu'une question met en jeu les relations avec les consommateurs et les liens existant entre la science et la consommation, si un doute subsiste dans le domaine scientifique, réglementaire ou pour le consommateur, le groupe s'abstient d'utiliser le produit discuté, alors même qu'aucun indice ne permet de soutenir que ces produits ont une incidence sur la santé du consommateur ! Cette position a été qualifiée de schizophrénique, les scientifiques du groupe étant convaincus que les produits issus de la transgénèse peuvent dans certains cas être meilleurs pour la santé et le développement durable que les produits classiques, mais les agences de notation

boursière imposant leur propre vision du développement qui est un développement sans OGM.

Certains groupes industriels agro-alimentaires ont ainsi mis en place des politiques de sectorisation pour tenir compte des différences de réglementations et des attitudes de consommateurs selon les zones géographiques.

Dans le secteur de l'environnement, le moment d'investir dans de nouveaux procédés issus des biotechnologies ne semble pas encore venu, tant que les consommateurs ne sont pas prêts à payer plus cher une eau de meilleure qualité et que le degré d'exigences des réglementations, dans ce domaine, reste celui qui est le leur actuellement. Néanmoins, de grandes perspectives pourraient s'ouvrir demain dans le secteur de la fabrication d'énergie à partir des plantes, de la valorisation de la biomasse pour obtenir de nouveaux matériaux, de la fixation inversée du carbone à partir du gaz carbonique.

Le troisième constat porte sur les limites rencontrées pour financer, par d'autres voies, les biotechnologies, en particulier par le capital risque qui permet de lever des fonds auprès d'investisseurs pour apporter des fonds propres en prenant des participations dans le capital des jeunes entreprises.

Alors que l'Europe compte désormais un nombre de sociétés de biotechnologie équivalent à celui des Etats-Unis, soit entre 1 800 et 1 900 sociétés, les Etats-Unis, d'une part, rassemblent 85% des sociétés cotées, avec des montants d'opérations post-introduction en bourse très nettement supérieurs à ceux enregistrés par les sociétés de biotechnologie européennes (plus de 7 fois supérieurs en 2001 et plus de 18 fois supérieurs en 1999) et, d'autre part, attirent un montant de placements au titre du capital risque dans les biotechnologies deux fois plus important qu'en Europe.

Les chiffres disponibles dans le domaine du capital risque affecté aux biotechnologies montrent toutefois que l'écart entre les Etats-Unis et l'Europe s'est réduit, alors même que cette technique n'a été introduite en Europe que tardivement⁶⁸, que cet écart reste plus faible que celui existant entre les montants investis tous secteurs confondus par le capital risque respectivement dans les deux zones géographiques considérées, et enfin que les biotechnologies dans le domaine médical ont, en France en tout cas, plutôt mieux résisté que d'autres secteurs au désengagement consécutif à l'éclatement de la bulle financière en 2001.

⁶⁸ En 2001, 12 milliards d'euros ont été investis en Europe, soit un montant quatre fois plus faible qu'outre Atlantique et, rapporté au PIB, le capital risque représentait en 2001, aux Etats-Unis, 0,43% du PIB, contre 0,1% pour la France. SESSI – Les 4 pages – «Le capital risque. Un tuteur pour les jeunes pousses» Emmanuelle Dubocage et Yann Lhomme. Au Japon, cette technique ne semble pas vraiment être pratiquée, en tout cas selon les voies qui lui sont habituellement assignées.

Néanmoins, **le secteur des biotechnologies européen souffre à la fois des faiblesses du dispositif financier européen et de ses propres caractéristiques.**

Au titre de la première catégorie de difficultés, on peut ranger, outre la dépression ayant affecté ce type de financement depuis 2001, qui n'a d'ailleurs pas épargné les Etats-Unis, l'émiettement des places boursières européennes, lesquelles ne parviennent pas à concurrencer les volumes drainés par le NASDAQ. En mars 2002, seulement six entreprises de biotechnologie étaient placées sur le Nouveau marché français, contre plus de 400 aux Etats-Unis. Tous secteurs confondus, le NASDAQ totalise une capitalisation boursière plus de cinq fois supérieure à l'ensemble des marchés européens de croissance, pour un nombre de sociétés cotées plus de six fois supérieur. Au cours des auditions, le système de collecte de fonds a aussi fait l'objet de certaines critiques, en particulier l'attitude des investisseurs traditionnels tels que les banques. **Un interlocuteur suisse a ainsi amèrement constaté que les banques européennes préféreraient investir dans les fonds de capital risque de Californie**, ce qui aboutit à déplacer des richesses nées en Europe vers les Etats-Unis. D'autres ont déploré les aides publiques excessives distribuées en Allemagne notamment, qui ont créé, dans le secteur européen des biotechnologies un marché fictif.

Le secteur des biotechnologies, du moins une partie de celui-ci, présente par ailleurs des caractéristiques propres, difficilement compatibles avec les mécanismes du capital risque. Schématiquement, les projets présentés aux « capital risqueurs » en Europe ne seraient pas assez « mûrs ». Cette affirmation recouvre cependant toute une série de critiques, tant à l'encontre des porteurs de projets, que des investisseurs eux-mêmes. Il y a d'abord un reproche adressé aux divers organismes intervenant lors du transfert technologique ou de la phase d'amorçage ; nous y reviendrons plus en détail ultérieurement. Il y a aussi l'âpre déception de découvrir que la connaissance en elle-même ne génère pas, en tant que telle, d'activités économiques autonomes. Le Professeur Axel KAHN a ainsi constaté que toutes les sociétés de biotechnologie qui ne pouvaient sortir un produit ont rencontré de grandes difficultés et que la connaissance, même excellente, ne permettait pas de « faire des affaires ». **Les sociétés de capital risque n'investissent dans des sociétés qui ont largement dépassé la preuve du concept** qu'à la condition que le produit présente certaines garanties de rentabilité, en se fondant sur la propriété intellectuelle et un savoir faire exceptionnel. Il y a enfin les aléas liés à la découverte d'un médicament et la durée du processus conduisant à son homologation, qui peuvent contrarier les perspectives de sortie des « capital risqueurs » ou des « capital investisseurs », ainsi que leurs objectifs de valorisation.

Le dernier constat porte sur l'appréciation du risque économique par les Etats.

Les Etats européens et les instances européennes ont jusqu'à maintenant déployé de grands efforts pour étudier et prévenir les risques que le

développement des biotechnologies pourrait représenter pour la santé et l'environnement ; c'était nécessaire. Mais que se passera-t-il si, dans dix, quinze ou vingt ans, les biotechnologies, portées par les progrès qui seront réalisés entre-temps, se révèlent moins nuisibles que d'autres technologies mises en œuvre, voire très bénéfiques ? Quel est alors le risque économique encouru d'un investissement insuffisant dans les biotechnologies, voire d'un abandon des recherches dans certains domaines ?

Les controverses actuelles sur les plantes génétiquement modifiées en Europe ne contribuent-elles pas à conforter les géants économiques américains ? Votre rapporteur a toujours été étonné que les manifestations contre les OGM organisées se focalisent sur les 7 hectares d'expérimentations en France alors que des dizaines de millions d'hectares sont plantés aux Etats-Unis ou encore qu'elles prennent plus facilement pour cible LIMAGRAIN que ses concurrents américains. Il serait intéressant de comprendre le processus de décision ayant conduit à déterminer certaines cibles et à élaborer les plans des actions engagées contre ces expérimentations.

Une telle analyse fait aujourd'hui cruellement défaut, alors que sont en jeu des notions telles que la souveraineté technologique, la souveraineté sanitaire, la souveraineté alimentaire d'un pays et de l'Union européenne et donc leur capacité à faire prévaloir leurs intérêts, mais aussi leurs valeurs, lors des négociations internationales futures.

f) Le sort des pays émergents ou en développement

La question de l'accès aux produits pharmaceutiques dans les pays en développement est largement débattue depuis plusieurs années ; elle ne concerne pas spécifiquement les produits de santé biotechnologiques.

Dans ce domaine, la principale interrogation d'ordre spécifique porte semble-t-il sur la capacité de fabrication de tels produits, ce qui pose le double problème de l'exploitation par ces pays des « biogénériques » qui commencent à arriver sur le marché et de l'exploitation de licences obligatoires sur ces produits.

S'agissant des « biogénériques », l'ampleur des difficultés ne doit pas être sous estimée. Lors de la mission effectuée en Suisse, ont été ainsi évoqués les obstacles techniques rencontrés par un grand groupe pharmaceutique de renom pour « copier » un produit dont le brevet est arrivé à échéance.

En ce qui concerne l'exploitation de licences obligatoires, la résolution, adoptée le 30 août 2003, au sein de l'OMC, et qui permet aux Etats membres disposant d'une capacité de production suffisante de prévoir une licence obligatoire pour la fabrication et l'exportation de produits pharmaceutiques brevetés, peut constituer une solution intéressante. En Suisse d'ailleurs, il est

actuellement envisagé d'introduire une licence obligatoire pour l'exportation de produits pharmaceutiques⁶⁹, en particulier des vaccins.

Le potentiel offert par les produits de santé issus des biotechnologies a par ailleurs conduit un certain nombre de pays émergents, tels que la Chine, la Corée et l'Inde à développer une recherche de bon niveau dans ce domaine, dont les résultats sont déjà perceptibles, avec une augmentation sensible des brevets déposés.

S'agissant des biotechnologies végétales, leur développement dans les pays en voie de développement reste un sujet très controversé⁷⁰ ; les débats se poursuivent et les parties opposées s'affrontent, tant au sein des pays développés, qu'entre les pays en voie de développement⁷¹ mais aussi à l'intérieur de ceux-ci, comme en témoignent, par exemple, les réactions suscitées au Brésil par la décision de légalisation provisoire des productions de soja génétiquement modifié.

En tout état de cause, il appartient aux Etats concernés de prendre les décisions qu'ils jugent les plus appropriées à leur situation.

Comment dès lors ne pas empêcher certains pays en voie de développement de s'engager dans une voie qui leur semblerait bénéfique, que

⁶⁹ Selon le projet de modification de la loi fédérale sur les brevets, toute personne peut demander au juge d'octroi une licence non exclusive pour la fabrication et l'exportation de produits pharmaceutiques protégés par un brevet vers un pays ayant des capacités de fabrication insuffisantes ou n'en disposant pas dans le secteur pharmaceutique et dont la population est touchée par des problèmes de santé publique tels que le VIH/sida, la tuberculose, le paludisme ou d'autres épidémies ; seule la quantité de produits nécessaire pour satisfaire les besoins du pays bénéficiaire peut être produite et la totalité de cette production doit être exportée dans le pays bénéficiaire.

⁷⁰ Ainsi, dans le cadre de la conférence organisée par la Commission européenne, les 30 et 31 janvier 2003, Mme Louise Fresco a estimé que « le plus grand potentiel offert par les biotechnologies ne se trouve peut-être pas dans les OGM mais dans les marqueurs génétiques, la génomique et la protéomique, lesquels sont susceptibles de compléter les stratégies de sélection conventionnelle et de renforcer leur efficacité ». Commission européenne – « Vers une agriculture durable pour les pays en développement : les pistes ouvertes par les sciences de la vie et les biotechnologies ». Au cours de la même conférence, on peut relever les propos de M. Davis McConnell : « On a prétendu que les OGM étaient particulièrement dangereux (...). J'aimerais dire en termes très simples que toute nouvelle plante créée à l'aide de n'importe quel processus horticole présente le même potentiel de risque que tout ce qui est produit par voie transgénique ».

⁷¹ Il manque un cadre d'analyse pour interpréter la diversité des situations relatives au développement des cultures OGM dans les pays « émergents » ou en développement. Si l'on peut remarquer que l'Amérique du Sud (Argentine, Mexique, Brésil, Chili, Costa-Rica, Guatemala, Honduras, Colombie, Vénézuéla) et l'Asie (Chine, Inde, Malaisie, Indonésie, Thaïlande) sont de plus en plus impliquées, ainsi que l'Afrique, mais plus timidement (Cameroun, Côte d'Ivoire, Kenya, Zimbabwe), encore conviendrait-il de mieux apprécier ce qui relève de simples essais. L'étude des structures agricoles, des débouchés (produits destinés à l'exportation ou au marché local) et de la nature des produits (sont-ils destinés à la transformation industrielle ou à la consommation ?) permettrait sans doute de mieux comprendre la stratégie de chaque pays. En tout état de cause, une distinction doit être faite entre les pays « émergents », tels que l'Argentine, la Chine, l'Inde et le Brésil et les pays les plus pauvres.

Sur un total de 1,3 milliard d'actifs agricoles, près d'un milliard d'entre eux travaillent encore manuellement la terre. 600 millions de ces agriculteurs n'ont accès à aucune sorte d'intrants (engrais ou produits de protection des plantes), ni aux variétés sélectionnées. En Afrique, seulement 4 à 5% des agriculteurs utilisent les semences améliorées de la révolution verte. Rapport n°1371 (janvier 2004) de M. François Guillaume, au nom de la Délégation de l'Assemblée nationale pour l'Union européenne, sur l'agriculture et les pays en développement à l'OMC.

celle-ci conduite à un développement de l'utilisation des biotechnologies ou qu'elle emprunte une direction opposée ?

La double question de l'accès aux nouvelles technologies et des débouchés offerts aux produits issus de celles-ci reste posée. S'agissant de l'accès, différentes solutions ont été évoquées, comme celles s'inspirant des mécanismes mis en place pour les médicaments, **le renforcement de la recherche publique, dans les pays développés et dans les pays en voie de développement**, par des aides nationales et internationales appropriées, ou encore, l'engagement des entreprises privées, sur la base du mécénat ou dans le cadre de partenariats. En ce qui concerne les débouchés, le problème posé par l'existence, dans les pays importateurs, de réglementations sur la sécurité, la traçabilité et l'étiquetage devrait être résolu de façon équilibrée, afin de concilier les exigences légitimes des uns et la capacité des autres à les satisfaire.

Il est essentiel que les pays du Nord, dans leurs travaux de recherche, prennent en considération les besoins des pays du Sud.

De ce point de vue, la résistance aux herbicides⁷² ne constitue pas une priorité, même si elle peut présenter des avantages. La lutte contre les stress abiotiques - notamment la sécheresse et la salinité -, la suppression des facteurs allergènes et la valorisation nutritionnelle constituent ainsi des axes de recherche importants qui mériteraient d'être davantage développés.

Non seulement de nouvelles fonctionnalités doivent être recherchées, mais le champ des études doit être élargi aux plantes destinées à la consommation locale⁷³, sachant que l'analyse des risques doit aussi prendre en compte les caractéristiques locales.

Ces travaux de recherche ne seront pas pris en charge par les entreprises privées des pays du Nord, sauf si elles peuvent en retirer un bénéfice suffisant ou accéder aux ressources génétiques locales. Ces préoccupations doivent donc être intégrées dans les objectifs des organismes de recherche publique des pays développés, agissant en collaboration avec les chercheurs des pays en développement qui exercent dans des structures publiques ou privées.

2 - L'encadrement réglementaire du développement des biotechnologies

Parce que les biotechnologies sont appelées à couvrir de multiples domaines d'application, leur développement reste lié aux réglementations encadrant et régissant chaque domaine (produits de santé, produits alimentaires,

⁷² Il convient cependant de se garder de tout ostracisme dans ce domaine. Est-il normal, comme cela a été souligné lors des auditions, que 25 P.E.D. cultivent des OGM et que le CIRAD n'y soit pas impliqué ?

⁷³ La notion de « plantes orphelines » est ainsi parfois employée, par assimilation aux « maladies orphelines ».

cosmétiques, semences...), tout au long du processus, de la recherche jusqu'à la commercialisation, en passant par le développement et la production⁷⁴.

Des dispositifs de « biovigilance » ont par ailleurs été créés⁷⁵, mais votre rapporteur a pu constater qu'ils fonctionnaient mal.

Ces réglementations reposent sur de légitimes préoccupations : le respect de l'ordre public, la protection de la santé et, plus récemment, la protection de l'environnement. Il s'agit d'instruments utiles dont les pouvoirs publics se sont dotés pour garantir aux individus le respect de leurs droits fondamentaux et que certains Etats tentent d'imposer à l'échelle internationale.

Mais les effets de ces réglementations ne sont pas neutres sur le plan économique. C'est d'ailleurs pourquoi, une grande partie d'entre elles sont progressivement entrées dans les compétences de l'Union européenne et que toute harmonisation est âprement discutée au niveau international.

Le coût des procédures, comme leur complexité qui rend nécessaire l'appui de services spécialisés, constituent désormais des barrières pour ceux, petites entreprises ou structures de valorisation, qui tentent de pénétrer sur le marché.

Un autre effet d'une multiplication des exigences techniques réside dans la confrontation de points de vue scientifiques divergents, émanant d'experts et de chercheurs, publics ou privés, parfois tour à tour contrôleurs et contrôlés.

a) Les interdictions relevant de l'ordre juridique général : cellules souches, brevets, bases de données et protection des animaux

Au cours des différentes auditions organisées, plusieurs thèmes ont été abordés, soit pour regretter les limites posées au développement de la recherche, soit pour souligner l'intérêt de telles limites.

Le débat qui s'est clos en juillet dernier, **par l'adoption définitive de la loi relative à la bioéthique**, a permis de prendre connaissance des différentes positions exprimées en France sur la plupart de ces questions. Il n'est pas inutile cependant de retracer la situation existant dans les pays visités, étant précisé toutefois que les considérations ici retracées reflètent nécessairement le « panel », restreint et donc non représentatif, des personnes entendues.

⁷⁴ Les contraintes techniques et réglementaires de fabrication peuvent être très lourdes. Ainsi, il faut compter deux semaines pour la fabrication d'une protéine recombinante, l'urate oxydase, pour un seul lot de 100 g de produit. Les surfaces nécessaires pour produire quelques grammes de protéines recombinantes atteignent celles utilisées pour fabriquer plusieurs tonnes de principes actifs chimiques.

⁷⁵ Comité de biovigilance créé en 1998 et institution d'une obligation de surveillance biologique du territoire par la loi d'orientation agricole de 1999. Décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance (risques relatifs aux éléments et produits du corps humain) et modifiant le code de la santé publique.

L'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines a constitué un sujet constant de préoccupation sans faire l'objet d'un véritable consensus. La plupart des Etats poursuivent leurs réflexions à ce sujet.

En fait, cette question recouvre des problèmes diversement traités, celui lié à l'importation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche, celui de l'utilisation des embryons surnuméraires, celui de la création par transfert de noyau de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche, celui enfin du clonage thérapeutique, étant observé que le clonage dit reproductif, lui, est totalement prohibé.

L'importation de cellules souches embryonnaires, pour éviter d'édicter une législation nationale, est de l'avis de votre rapporteur totalement hypocrite. C'est parfois à l'occasion de l'examen d'une demande d'importation de ce type que la question de l'utilisation de cellules souches embryonnaires a été posée de façon plus large. Tel est le cas de la Suisse, où une loi a été votée et devait être suivie d'un referendum en novembre 2004; elle est susceptible d'être révisée dans quelques années, à l'occasion de l'examen de nouvelles dispositions en préparation sur la recherche biomédicale. En Allemagne une loi spéciale a été adoptée il y a trois ans pour permettre la recherche sur des embryons importés avant une certaine date.

Dans certains pays, l'ouverture de possibilités de recherches sur les embryons surnuméraires est en cours ou a été décidée. **Au Japon, le Conseil national de bioéthique a proposé d'ouvrir la voie de l'utilisation des embryons « normaux » pour effectuer des recherches sur les cellules souches, en recourant exclusivement aux embryons surnuméraires**, lesquels sont destinés à être détruits, et en écartant la possibilité de faire naître un être humain. Sur la base de ce rapport, le MEXT (Ministre de la science et de la technologie au Japon) a élaboré une directive en définissant une procédure très stricte d'autorisation et en créant une commission pour examiner les projets de recherche sur ces cellules, ainsi qu'un comité d'éthique au sein de chaque organisme de recherche. Depuis la mise en place de cette commission, en 2001, et jusqu'en novembre 2003, 7 ou 8 projets d'utilisation de cellules souches embryonnaires, importées d'universités américaines et australiennes, ont été examinés.

En Suisse, où le diagnostic préimplantatoire est actuellement interdit et où, depuis 2002, la congélation d'embryons surnuméraires est interdite, la récente loi votée a autorisé la constitution de lignées cellulaires de cellules souches embryonnaires à partir des embryons surnuméraires de fertilisation in vitro dans la limite de sept jours. En Allemagne, le droit en vigueur, notamment la loi sur la protection de l'embryon, semble interdire ce genre de recherches, mais un débat s'est engagé en Allemagne sur la notion d'embryon, l'opinion majoritaire considérant que son existence résulte de la fusion de l'ovule et du spermatozoïde, tandis que pour d'autres, le point de départ est la nidation de l'ovule dans l'utérus. Si la première interprétation est retenue, toute recherche sur l'embryon serait totalement exclue en Allemagne.

S'agissant du clonage, au Japon, sur la base d'un premier rapport rendu par le Conseil national de bioéthique sur le clonage thérapeutique et reproductif, une loi a été adoptée, qui interdit le clonage reproductif, établit une liste de neuf sortes « d'embryons » artificiellement créés, en permettant qu'une seule de ces neuf techniques puisse être utilisée pour faire des recherches et créer des organes à transplanter ; cette technique consiste à créer un « embryon » à partir d'un ovocyte animal énucléé, avec transfert d'un noyau humain. En avril 2003, une équipe de l'université de Kyoto a envisagé de créer des cellules souches embryonnaires, en se déclarant prête à en fournir aux instituts de recherche.

Le Conseil national de bioéthique japonais mène actuellement une réflexion sur le statut de l'embryon, susceptible de conduire soit à l'interdiction, soit à l'autorisation du clonage thérapeutique, reposant sur l'utilisation d'ovocytes humains, soit à édicter un moratoire, compte tenu du contexte scientifique actuel qui, selon le Professeur Ryuichi IDA, ne permet pas de connaître les possibilités réelles de cette technique, pour le traitement des maladies. Il a par ailleurs souligné les risques liés au clonage thérapeutique qui ne constitue qu'une phase préalable au clonage reproductif, lequel peut être réalisé par simple réimplantation dans l'utérus et estimé que ces risques étaient trop importants par rapport aux bénéfices médicaux, encore très hypothétiques, résultant d'un clonage thérapeutique.

Les conditions de brevetabilité des inventions biotechnologiques ont constitué un autre sujet souvent abordé. Ce domaine reste encore très controversé, et ne se limite pas à la question des brevets relatifs aux séquences géniques et aux séquences partielles de gènes isolés du corps humain.

Selon l'Office japonais des brevets, les inventions biotechnologiques couvrent actuellement les technologies de base, les analyses des génomes, les médicaments recombinants, les plantes et animaux transgéniques, les procédés d'analyse et de diagnostic, la thérapie génique (facteurs et non méthodes), les puces à ADN et les animaux clonés. Aux termes de la Convention sur le brevet européen (CBE), sont des inventions biotechnologiques, des inventions qui portent sur un produit composé de matière biologique ou en contenant, ou sur un procédé permettant de produire, de traiter ou d'utiliser de la matière biologique, celle-ci étant définie comme toute matière contenant des informations génétiques et qui est autoreproductible ou reproductible dans un système biologique. La directive européenne de 1998 sur les inventions biotechnologiques traite de la brevetabilité d'un « élément du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène ».

Le développement des biotechnologies conduit tout d'abord à s'interroger sur la portée des exclusions et exceptions à la brevetabilité.

S'agissant des exclusions, et si l'on se réfère à la CBE, les notions de « découvertes scientifiques », de « méthode de traitement chirurgical et thérapeutique du corps humain ou animal », de « méthodes de diagnostic

appliquées au corps humain ou animal », de « variétés végétales ou de races animales », placées hors du champ de la brevetabilité, se révèlent ambiguës. Une partie des interrogations portant sur la pertinence de la brevetabilité de certaines inventions biotechnologiques reposent ainsi notamment sur l'assimilation de telles « inventions » à de simples découvertes scientifiques ou sur l'application thérapeutique ou diagnostique qui en découle, même si la brevetabilité du médicament est depuis longtemps admise⁷⁶.

Les exceptions, notamment celles relatives aux inventions contraires à l'ordre public et aux bonnes mœurs, ont par ailleurs dû, avec le développement des biotechnologies, être précisées au niveau européen (exclusion des procédés de clonage des êtres humains, des procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain, de l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales, de la modification de l'identité génétique des animaux en cas de souffrance sans utilité médicale substantielle pour l'homme ou l'animal). Le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies de la Commission européenne a ainsi émis divers avis sur la brevetabilité, notamment en 1993, sur les inventions biotechnologiques, en 1996 sur la brevetabilité des inventions portant sur des éléments d'origine humaine et en 2002 sur la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines⁷⁷.

Pour sa part, **l'Office japonais des brevets considère que les éléments du corps humain, les gènes, les protéines, les tissus sont brevetables, comme les composés chimiques ; il en est de même des cellules souches embryonnaires ;** l'utilisation des embryons humains dans un but thérapeutique est également brevetable ; le clonage de primates excluant l'homme est brevetable, mais en revanche le clonage humain n'est pas brevetable, car contraire à l'ordre public, une loi de novembre 2001 l'ayant explicitement interdit.

Depuis l'émergence des biotechnologies on assiste ainsi à une suite de tâtonnements dans ce domaine, en ce qui concerne tant la détermination des éléments brevetables, que l'examen des conditions de brevetabilité.

⁷⁶ La législation américaine ne comporte aucune exemption en faveur de la recherche académique et ne prévoit pas non plus d'exemption pour les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales.

⁷⁷ Selon ce dernier avis, plus de 2 000 demandes de brevet avaient d'ores et déjà été déposées dans le monde pour des cellules souches humaines et non humaines, dont un quart concernait les cellules souches embryonnaires, un brevet ayant été octroyé dans un tiers des cas pour l'ensemble des demandes, et pour le quart des demandes relatives à des cellules souches embryonnaires. « Ces brevets sont relatifs à des lignées cellulaires, considérées comme des produits et relatifs à des procédés d'isolement, d'enrichissement, de culture, d'induction de différenciation et de transdifférenciation des cellules souches ». Le même avis observait que d'autres brevets concernaient déjà des techniques de clonage en vue d'obtenir des cellules souches ; « des procédés de parthénogénèse pour produire des cellules souches autologues en évitant la destruction d'embryons potentiellement viables créés pour l'isolement des cellules souches ; des procédés de transformation de cellules somatiques en cellules souches en leur injectant du cytoplasme de cellules souches ou d'ovocyte (le transfert ovoplasmique) ». Aux Etats-Unis, des brevets ont été déposés sur les 64 lignées de cellules souches embryonnaires déjà existantes et produites par la recherche privée.

La transposition récente par la France de la directive européenne de 1998, dont le processus d'élaboration s'est étalé sur dix années, ne permet pas de considérer que le débat sur la brevetabilité du gène soit définitivement clos.

Lors de la visite effectuée en Allemagne, en octobre 2003, a été annoncé le projet de loi gouvernemental en vertu duquel l'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être correctement exposée dans la demande de brevet avec indication de la fonction exercée par cette séquence ou séquence partielle, la fonction constituant ainsi le critère décisif pour l'examineur, étant par ailleurs observé qu'en vertu du principe de protection absolue, la protection par brevet des produits portant sur des gènes couvre toutes les applications et les inventions dépendantes sont soumises à des licences obligatoires, avec paiement de redevances. En Suisse, des travaux ont été engagés pour restreindre la portée des brevets dans ce domaine, **en distinguant le gène et la fonction brevetée et en précisant les exemptions au bénéfice de la recherche**. L'une des propositions émanant de l'Institut fédéral de la propriété intellectuelle consiste à limiter la protection par brevet pour les séquences et séquences partielles de gènes aux propriétés et applications décrites explicitement dans les demandes de brevet et opte ainsi pour une **protection ciblée**, en se basant notamment sur la **multifonctionnalité des gènes** (40% des gènes codent pour plus d'une protéine). Il est aussi envisagé **d'ancrer dans la loi le « privilège de la recherche »**, en autorisant les recherches scientifiques effectuées sur l'objet d'une invention, même en l'absence d'accord du titulaire du brevet et en prévoyant, lorsque l'outil de recherche fait lui-même l'objet d'une protection par brevet, le recours à des licences non exclusives d'utilisation. La voie Suisse pourrait ainsi constituer le juste équilibre entre la non patrimonialité du vivant et la rémunération de la propriété intellectuelle.

Par ailleurs, les offices européen, japonais et américain se rapprochent et des évolutions sont en cours. Ainsi, pour ce qui concerne les gènes, l'Office européen des brevets a indiqué qu'un consensus se dégagait pour exiger une fonction spécifique, substantielle et crédible. Les autorités américaines ont d'ailleurs adopté des directives plus sévères en 2001.

De même l'Office japonais des brevets a précisé que les discussions trilatérales entre les trois offices avaient porté en 1999-2000 sur les fonctions présumées reposant sur des méthodes comparatives. L'analyse des positions respectives des trois offices avait alors révélé la position moins stricte des Etats-Unis. Dans le cas d'homologies faibles (découverte d'un gène ayant une faible homologie avec un gène connu et dont la fonction est présumée identique à celle du gène connu), si aucun office n'avait accepté le caractère utile de « l'invention » et donc si tous refusaient la brevetabilité dans ce cas, des divergences apparaissaient au niveau de l'appréciation du degré d'inventivité (l'EPO refusait, l'USPTO acceptait et le JPO examinait au cas par cas). En revanche, dans le cas d'une forte homologie, l'utilité était reconnue par tous, mais des divergences

existaient au niveau de l'appréciation du degré d'inventivité et donc de la brevetabilité, l'USPTO l'acceptant, tandis que l'EPO et le JPO la refusant.

L'Office japonais a ainsi précisé que **trois types de demandes** de brevets existent actuellement : sur les séquences de gènes, sur la fonction présumée du gène et sur sa fonction confirmée, ces demandes étant examinées par ledit office, en se fondant sur plusieurs concepts :

↳ *premier type* : la séquence est déterminée (à l'aide d'un séquenceur) ; cette découverte ne peut pas faire l'objet d'un brevet, mais doit faire l'objet d'une publication auprès de tous les chercheurs,

↳ *deuxième type* : la fonction présumée a été identifiée (à l'aide d'un ordinateur) ; en principe, le gène (dont la séquence est déterminée et la fonction présumée identifiée) n'est pas brevetable ; mais si l'homologie repose sur des données nombreuses issues de méthodes autres que la comparaison automatique des séquences (ou si l'homologie est très forte), le bureau peut accepter la brevetabilité,

↳ *troisième type* : la fonction est analysée et déterminée par des méthodes expérimentales, la séquence et la fonction nettement identifiée peuvent faire l'objet d'un brevet.

Les discussions trilatérales entre les trois offices ont abordé la question de la structure tridimensionnelle des protéines en 2002.

Il reste très difficile d'apprécier les effets des différentes réglementations relatives à la brevetabilité, tant en ce qui concerne la pratique des déposants que s'agissant de leurs incidences sur la recherche et l'économie.

Le dépôt de brevets dans le domaine des biotechnologies a en tout cas une dimension internationale très marquée, comme le montrent les tableaux suivants établis à partir de données fournies par l'Office japonais qui a observé que le Japon était « importateur » de brevets, tandis que, pour les Etats-Unis et l'Europe, le rapport « importations/exportations » était plus équilibré.

*Nombre de brevets enregistrés au Japon, aux Etats-Unis et en Europe
dans le domaine des biotechnologies (1997)*

Flux

	Entrées	Sorties
Japon	En provenance : - des Etats-Unis : 435 - de l'Europe : 168 Total : 602	En direction : - des Etats-Unis : 171 - de l'Europe : 49 Total : 220
Etats-Unis	En provenance : - du Japon : 171 - de l'Europe : 365 Total : 536	En direction : - du Japon : 435 - de l'Europe : 343 Total : 778
Europe	En provenance : - du Japon : 49 - des Etats-Unis : 343 Total : 392	En direction : - du Japon : 168 - des Etats-Unis : 365 Total : 533

*Nombre de brevets demandés au Japon, aux Etats-Unis et en Europe
dans le domaine des biotechnologies (1991-2000)*

Flux

	Entrées	Sorties
Japon⁷⁸ 48 618	En provenance : - des Etats-Unis : 15 475 - de l'Europe : 9 047	En direction : - des Etats-Unis : 3 676 - de l'Europe : 4 690
Etats-Unis⁷⁹ 42 283	En provenance : - du Japon : 3 676 - de l'Europe : 7 455	En direction : - du Japon : 15 475 - de l'Europe : 23 063
Europe⁸⁰ 47 377	En provenance : - du Japon : 4 690 - des Etats-Unis : 23 063	En direction : - du Japon : 9 047 - des Etats-Unis : 7 455

L'analyse des dépôts dans le domaine des biotechnologies, tous offices confondus, sur la période 1980-2000 fait apparaître les évolutions suivantes :

↳ Globalement, toutes nationalités confondues, le nombre des demandes en 2000 est 7 fois plus important que celui constaté en 1980. Trois périodes peuvent être identifiées : de 1980 à 1989, la croissance est régulière et en 1989 le nombre de demandes est 3 fois plus élevé qu'en 1980 ; de 1989 à 1992, le nombre de demandes est à peu près constant, avec une légère baisse en 1991 ; à partir de

⁷⁸ Demandes déposées auprès du JPO.

⁷⁹ Enregistrements par l'USPTO

⁸⁰ Demandes déposées auprès de l'EPO et des autres « offices » européens.

1993, les augmentations redeviennent régulières et même s'accroissent dès 1995, le nombre de demandes constaté en 2000 étant plus de deux fois plus important que celui enregistré en 1993.

↳ **La prédominance américaine intervient dès 1990**, année à partir de laquelle les demandes américaines dépassent en nombre celles des autres nations ou groupes de nations, avec une avance qui ne cesse de se creuser, à tel point qu'en 2000, le nombre des demandes américaines atteint pratiquement le double de celui revenant au Japon, à l'Europe ou à la Chine.

↳ **A partir de 1999, la Chine prend une place significative** et en 2000 le nombre des demandes chinoises dépasse celui constaté pour le Japon ou l'Europe, étant précisé que les demandes sont pour la plupart déposées en Chine.

↳ **Pour les pays européens** (entendus au sens large), **la progression a été régulière** et en 2000 le nombre de demandes est 6 fois plus important que celui constaté 20 ans plus tôt. En termes relatifs, ces pays ont rattrapé leur retard vis-à-vis du Japon à partir des années 1990 ; auparavant, le nombre de demandes européennes représentait la moitié du nombre de demandes japonaises et en 1997, ces nombres ont été équivalents, l'Europe devançant légèrement le Japon ensuite.

↳ Le Japon a été prédominant jusqu'en 1990, année à partir de laquelle les américains l'ont devancé et depuis, le nombre annuel de demandes japonaises stagne.

L'examen des statuts des déposants, dans le domaine des biotechnologies, tous offices confondus, révèle à la fois des évolutions dans le temps et des variations selon les nationalités :

Année 1991

	Grandes compagnies	<i>Venture companies</i>	Organisations académiques ou publiques
Demandes japonaises	91 %	1 %	8 %
Demandes américaines	29 %	20 %	51 %
Demandes européennes	71 %	8 %	21 %

Année 2000

	Grandes compagnies	<i>Venture companies</i>	Organisations académiques ou publiques
Demandes japonaises	72 %	3 %	25 %
Demandes américaines	21 %	45 %	34 %
Demandes européennes	60 %	11 %	29 %

On constate que le poids des organisations académiques et publiques (sous réserve que cette notion recouvre une même réalité) s'est renforcé au Japon et en Europe, grâce aux efforts menés par les pays concernés et a régressé aux Etats-Unis. De ce point de vue, en 2000, les situations des différentes régions sont devenues relativement similaires.

Le poids des grandes compagnies est resté dominant au Japon et en Europe, même s'il s'est amenuisé. Les Etats-Unis ont connu une tendance régressive analogue, mais elle s'est appliquée à une situation où la place des grandes compagnies n'était pas prédominante.

L'augmentation de la part revenant aux jeunes pousses qui était presque inexistante au Japon et très modeste en Europe est restée faible dans ces deux régions (gain de 2 ou de 3 points). En revanche, aux Etats-Unis, leur place est devenue très importante (gain de 25 points, alors qu'en 1991 les jeunes pousses représentaient déjà 20% des dépôts).

En février 2003, l'Institut fédéral suisse de la propriété intellectuelle a interrogé, sur la base d'un questionnaire, les chercheurs des organismes publics, les grandes entreprises et les sociétés de biotechnologie constituées sous forme de PME, sur les effets des brevets dits génétiques et sur les améliorations souhaitables. Les positions des uns et des autres varient sensiblement. Ainsi, par exemple, en ce qui concerne l'institution d'un « délai de grâce »⁸¹ pour régler le problème des publications, si les institutions académiques y sont favorables, les industriels y sont opposés. Les conclusions de cette étude restent nuancées. Quelques difficultés ont été identifiées comme la forte dépendance aux brevets antérieurs, l'existence de brevets limitant l'accès à des technologies et les freins représentés par le foisonnement de brevets comme par les chevauchements d'étendues de protection, les instituts de recherche ayant par ailleurs relevé un niveau médiocre d'expertise parmi leurs employés dans le domaine des brevets. **Les participants à l'enquête ont considéré que de larges dérogations en faveur de la recherche et une limitation de l'étendue de protection des brevets sur l'ADN à l'utilité spécifique exposée dans la demande constituerait une solution possible aux problèmes posés.** Ils ont estimé qu'une protection absolue entraverait tant la recherche que les développements futurs et considéré que l'indication de la fonction du gène breveté dans la demande permettrait de limiter les revendications. Néanmoins, les grandes compagnies ne pensent pas qu'une limitation de l'étendue de protection leur soit réellement nécessaire.

Les conditions de création et d'accès aux « biobanques »

Au Japon, il est envisagé, sur le modèle britannique, de constituer un **centre de ressources biologiques.**

⁸¹ Ce délai, prévu dans le système américain, permet à l'inventeur, au cours de ce délai, de déposer une demande de brevet malgré sa divulgation.

En 2001, l'OCDE a consacré un rapport à cette question⁸², dans la perspective d'une mise en réseau des différents centres, pour diminuer les coûts et les redondances tout en en garantissant la qualité. Partant du constat du développement des recherches en post-génomique, de l'accroissement prévisible des coûts de gestion des bases (2 500 à 3 000 dollars pour une bactérie, soit un coût d'acquisition et de conception de 9 milliards de dollars pour les 3 millions de bactéries restant à isoler), des insuffisances de nombreuses législations nationales en matière éthique et de l'absence de normes d'assurance qualité, le document plaide pour l'élaboration de règles internationales et un développement de la coopération dans ce domaine.

En 2003, le Comité consultatif national d'éthique français a consacré un avis sur les « problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées (« biobanques » ou « biothèques ») », en soulignant l'**inadaptation du cadre juridique** actuel, notamment en ce qui concerne « le problème crucial » de l'accès et en évoquant l'élaboration d'un statut de « bibliothécaire », compte tenu de l'intérêt que représentent désormais ces collections pour la recherche, des coûts de maintenance et des perspectives d'une collaboration internationale renforcée dans ce domaine.

Ces collections d'échantillons et de données ont, avec le développement de la recherche génétique, pris de la « valeur ». Des brevets sont parfois déposés sur les résultats de recherches fondées sur ces banques ; dans le cadre des essais cliniques, elles permettent de tester des médicaments ; elles permettent aussi de rechercher des « cibles thérapeutiques » pour notamment la mise au point de nouveaux traitements. L'accès à ces collections est ainsi devenu un enjeu important pour les laboratoires privés, dont certains ont créé leurs propres banques, et pour la recherche publique aussi, dans la mesure où, comme le notait le CCNE, « les laboratoires privés ont tendance à garder « leurs » ressources biologiques et leurs banques de données pour leur propre usage, pour orienter l'étude génétique vers les maladies les plus rentables ».

La constitution ou la multiplication de telles bases conduisent ainsi certains gouvernements à définir ou renforcer les règles de protection des personnes, tant en ce qui concerne la collecte des échantillons et des données que leur utilisation, ces règles étant, en France, définies par le code civil, le code de la santé publique et la loi « informatique et libertés », tandis que le développement des échanges transnationaux et la valorisation croissante de ces bases soulèvent de nouvelles interrogations juridiques et éthiques dans les pays où une réglementation protectrice a été mise en place au niveau national, comme dans ceux, comme la France, où le principe d'indisponibilité du corps humain est affirmé.

⁸² « *Biological Resource Centres – Underpinning the future of life sciences and biotechnology* ». Ce document aborde de manière globale les problèmes de constitution, de conservation, d'accès et de circulation des données et des matériaux issus de plantes, d'origine humaine ou provenant d'organismes et évoque donc diverses difficultés liées à la sécurité (circulation d'agents dangereux susceptibles d'alimenter le bioterrorisme), au respect des droits de l'homme et des patients, notamment en ce qui concerne les transferts internationaux pour les tests génétiques et à la propriété intellectuelle.

Votre rapporteur est favorable à la création de biobanques mais souhaite que la loi précise mieux le droit à l'intimité génétique, limitant strictement l'accès à des données individuelles du génome à certains cas bien définis et réglementant les échanges internationaux de données génétiques, stipulant comme en Afrique du Sud, les dividendes à reverser aux pays qui ont fourni les ressources ou données biologiques.

Le développement des biotechnologies doit enfin tenir compte des réglementations édictées en matière de protection des animaux qui, dans certains pays, comme le Royaume-Uni notamment, constitue une préoccupation éthique importante, tandis que le clonage y est autorisé.

Votre rapporteur demande d'ores et déjà une révision de la directive européenne de 1998, ainsi que la mise en place d'une procédure de suivi destinée à identifier les effets concrets des nouvelles dispositions.

b) Les réglementations relatives à la production, à la commercialisation et à la circulation de certains produits issus des biotechnologies

Un corps de règles s'est mis progressivement en place pour prévenir les risques réels et potentiels liés aux activités biotechnologiques. Certaines sont spécifiques à ce type d'activités et concernent essentiellement les activités mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés.

Dans ce domaine, des efforts considérables ont été déployés au niveau communautaire pour à la fois assurer une sécurité optimale et harmoniser les réglementations nationales, sans toutefois parvenir à ce jour à une complète uniformité, tandis qu'au niveau international, le cheminement juridique reste balbutiant.

Nous allons consacrer un chapitre à la question des OGM mais nous avons voulu rappeler dans ce paragraphe le corpus législatif et résumer les problèmes posés.

La mise en œuvre en milieu confiné d'OGM constitue le premier objet de cette réglementation.

Dès les premiers développements des biotechnologies modernes, les Etats se sont dotés de dispositifs visant à garantir la sécurité des personnels appelés à intervenir dans le processus de production et à éviter la « dissémination » d'agents susceptibles de présenter certains risques pour la santé et pour l'environnement.

En Europe, cette réglementation a tout d'abord reposé sur la directive 90/219/CEE⁸³, qui s'appuyait sur les connaissances scientifiques disponibles au début des années 80 et sur l'expérience pratique limitée que l'on avait alors de l'utilisation des micro-organismes génétiquement modifiés dans les applications industrielles. Pour tenir compte de l'approfondissement des connaissances dans ce domaine et de la plus grande maîtrise de la technologie mise en œuvre, une nouvelle directive 98/81/CE⁸⁴ (qui devait être transposée dans le droit national avant le 5 juin 2000) a profondément révisé la précédente, en supprimant les critères précédemment applicables pour la classification des MGM et le classement des opérations en fonction de leur objectif et de leur échelle, en adaptant les procédures administratives au risque et en introduisant des dérogations pour les MGM qui ne présentent pas de risque pour la santé humaine, ni pour l'environnement. Dans son rapport sur l'expérience tirée de l'application de la directive 90/210/CEE, la Commission souligne ainsi qu'il « *est impératif que les progrès technologiques et que les avancées scientifiques à venir soient pris en compte dans le processus de réglementation* »⁸⁵.

Les législations et les pratiques des Etats européens restent encore disparates, comme le montrent les éléments contenus dans le rapport précité de la Commission et qui porte sur la période 1996-1999⁸⁶.

⁸³ Directive 90/219/CEE du Conseil, du 23 avril 1990, relative à l'utilisation confinée de MGM. Cette directive, dans ses considérants, soulignait à la fois l'impact économique pour les Etats membres du développement des biotechnologies, la nécessité de permettre un développement « sûr », le fait que la nature exacte et l'échelle des risques liés aux MGM n'étaient pas entièrement connues et la nécessité d'une évaluation des risques « au cas par cas ». La réglementation repose sur une classification des MGM en fonction des risques qu'ils présentent, le principe d'une notification ou d'une autorisation préalable, l'élaboration de plans d'urgence, la tenue de registres et des principes de sécurité.

⁸⁴ Directive 98/81/CE du Conseil modifiant la directive 90/219/CEE relative à l'utilisation confinée de MGM. Cette directive adapte les dispositions de la précédente au progrès technique, en ajoutant notamment une liste de MGM ne présentant pas de risque pour la santé humaine ni pour l'environnement, soumise à révisions, en considérant « qu'une expérience et des connaissances considérables dans le domaine des risques liés à l'utilisation confinée de MGM sont aujourd'hui disponibles ». Elle définit quatre niveaux de risques (I à IV), nul ou négligeable, faible, modéré et élevé, seules les classes 3 et 4 étant soumises à une procédure d'autorisation préalable (et non de simple notification préalable).

⁸⁵ COM/2001/0263. Dans son ouvrage « ADN Le secret de la vie », James WATSON décrit le contexte dans lequel a émergé la technologie de l'ADN recombinant aux Etats-Unis, qui fut marqué, au milieu des années soixante-dix, par le moratoire décidé en 1973 puis en 1975 par la Conférence d'Asilomar. Il y décrit les conditions dans lesquelles s'est engagée « la course au clonage de l'insuline » entre Genentech (qui finit par remporter la « victoire »), dont la stratégie a consisté à synthétiser chimiquement les portions du gène dépourvues d'introns puis à les insérer dans un plasmide en utilisant une copie artificielle au lieu d'un gène directement prélevé sur un être humain, et Biogen, son concurrent, ayant opté pour un recours à de l'ADN extrait de cellules humaines, « qui est d'ailleurs celle que l'on utilise généralement de nos jours », mais qui, à l'époque, exigeait pour sa réalisation (le clonage d'un segment d'ADN humain), une installation P4 ; il constate qu'aujourd'hui, « en ces temps moins paranoïaques et mieux informés, la même pratique est souvent réalisée dans des laboratoires rudimentaires par des étudiants de premier cycle suivant un cours d'introduction à la biologie moléculaire ».

⁸⁶ Selon ce rapport, au cours de la période considérée, 614 nouvelles autorisations ont été délivrées en France, dont 404 pour des MGM du groupe I (336 à des installations publiques et 68 à des installations privées), 197 autorisations ont été délivrées pour le groupe II (dont 175 pour des installations publiques et 22 pour le secteur privé), 13 autres autorisations ayant été octroyées pour l'utilisation de MGM des groupes I et II. Au total, 1498 projets de classe de risque 1 ont reçu une autorisation et 684 projets de classe de risque 2 ou supérieure.

En France, la transposition de la directive de 1990 est intervenue lors de l'adoption de la loi du 13 juillet 1992.

Le dispositif français actuel repose sur la distinction entre les installations mettant en œuvre des OGM dans des processus de production industrielle ou commerciale, qui sont soumises à la réglementation des installations classées et l'utilisation confinée d'OGM à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement.

Depuis un décret du 21 septembre 1977, la mise en œuvre d'OGM à des fins de production industrielle ou commerciale est soumise à un régime d'agrément⁸⁷, la Commission de Génie Génétique, créée par un décret du 1^{er} mai 1989, étant obligatoirement consultée. Il en va de même des conditions d'utilisation confinée d'OGM en recherche, développement ou enseignement, qui sont aussi soumises à une procédure d'agrément par le Ministre chargé de la recherche.

La Commission de Génie Génétique, qui est aux termes de la loi de 1992, chargée d'évaluer les dangers et les risques présents ou potentiels, propose des mesures de confinement pour les prévenir.

Des normes ont été établies pour le confinement, selon une classification en quatre niveaux qui décrit des contraintes de niveau croissant, tant en ce qui concerne les pratiques de travail, l'équipement de confinement, l'agencement des locaux. Cette classification prend en compte la classe de risque en fonction de divers paramètres tels que la nature des organismes donneurs et receveurs et des vecteurs utilisés. Des règles ont été ainsi établies par la CGG pour chaque type d'utilisation confinée (utilisation d'OGM en laboratoires de recherche, utilisation d'OGM en milieu industriel, confinements pour animaux transgéniques, confinements pour les plantes transgéniques, administration d'OGM à des fins thérapeutiques ou vaccinales).

Ainsi, par exemple, le confinement de niveau 1 pour un laboratoire est souhaité pour un laboratoire utilisant des micro-organismes de classe 1 (n'ayant aucun pouvoir pathogène pour l'homme et ne constituant pas une menace pour l'environnement), celui de niveau 2, dans le cas d'une utilisation de micro-organismes de classe 2 (qui peuvent provoquer des maladies chez l'homme mais dont la dissémination dans l'environnement est peu probable, qui sont sans risque pour la collectivité et contre lesquels une prophylaxie ou des traitements efficaces sont connus), les micro-organismes de classe 3 sont quant à eux caractérisés par un pouvoir pathogène important chez l'homme mais présentent un risque mineur pour la collectivité et contre lesquels une prophylaxie ou des traitements efficaces sont connus et ceux de classe 4 par un très fort pouvoir pathogène chez l'homme

⁸⁷ Cet agrément est délivré par le préfet ; en outre, la réglementation des installations classées soumet les établissements, soit à déclaration pour ceux utilisant des organismes de classe 1 de risque, soit une autorisation lorsque des organismes des classes de risque 2, 3 et 4 sont employés ou manipulés.

tout en représentant une menace pour la collectivité et contre lesquels aucune prophylaxie ou traitement efficace sont connus.

De même, pour les serres de confinement, le classement d'une expérience dépend de la plante transgénique (espèce végétale et transgène) mais aussi de l'environnement dans lequel vit la plante (confinement plus strict lorsque les vecteurs naturels du pollen et des graines, comme les insectes par exemple, des plantes transgéniques se trouvent à proximité du local expérimental ou lorsque des plantes sexuellement compatibles avec les espèces transgéniques sont présentes au voisinage). Le classement définit quatre types de confinements (type S1, basé sur le contrôle de la dissémination du pollen – essentiellement pour les plantes dont les graines ne survivent pas à l'hiver en France- ; type S2, reposant sur le contrôle de la dissémination du pollen et le contrôle de la dissémination des graines – essentiellement pour les plantes dont les graines survivent au froid, ainsi qu'à d'autres conditions adverses ; type S3, fondé sur le contrôle de la dissémination du pollen et des graines, le contrôle des insectes vecteurs de virus, le contrôle de certains micro-organismes ; type S4, pour le contrôle de toutes les possibilités de dissémination, lorsque la plante ou le gène sont suspectés de présenter des risques potentiels importants).

Pour la thérapie génique, les classements sont effectués au cas par cas en fonction du vecteur, du matériel génétique transporté, de la voie et de la technique d'administration.

La « dissémination volontaire d'OGM » constitue un deuxième pan complémentaire de la réglementation.

La notion de dissémination volontaire, contenue dans le titre même de la directive, s'est révélée, au vu des controverses qui ont suivi, maladroite et il eut été préférable de retenir la notion d'expérimentation en plein champ.

Au niveau communautaire, la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001, relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil, est entrée en vigueur le 17 octobre 2002⁸⁸.

Faisant référence au principe de précaution, elle pose le principe d'une évaluation⁸⁹ préalable au cas par cas, définit une méthodologie commune d'évaluation des risques pour l'environnement, basée sur la consultation de scientifiques indépendants et un objectif commun pour la surveillance des OGM

⁸⁸ Cette directive n'a pas fait l'objet d'une transposition législative, la loi 2004-237 du 18 mars 2004 habilitant le Gouvernement à transposer par ordonnances des directives communautaires et mettre en œuvre certaines dispositions communes ne l'ayant pas prise en compte

⁸⁹ Cette évaluation comporte plusieurs étapes : identification de toute caractéristique de l'OGM susceptible d'avoir des effets néfastes, évaluation des conséquences potentielles de chaque effet néfaste identifié et de la probabilité d'apparition, évaluation du risque représenté par chacune des caractéristiques de l'OGM, application de stratégies de maîtrise des risques, détermination du risque global présenté par l'OGM.

après leur dissémination volontaire ou leur mise sur le marché, et pose le principe de la consultation du public dans le processus d'autorisation.

Elle prévoit une élimination progressive des marqueurs résistants aux antibiotiques, mais souligne l'intérêt de poursuivre les recherches, en insistant sur la nécessité de mener des recherches systématiques et indépendantes sur les risques potentiels, en observant que la dissémination volontaire d'OGM au stade de la recherche est dans la plupart des cas une démarche nécessaire dans la mise au point de nouveaux produits dérivés d'OGM ou en contenant et en posant le principe de la réalisation « d'essais sur le terrain » pour obtenir une AMM.

La directive opère une distinction entre, d'une part (partie B), la dissémination volontaire d'OGM à toute autre fin que la mise sur le marché (disséminations expérimentales en R&D), qui est soumise à des procédures nationales et différenciées et, d'autre part (partie C), la mise sur le marché en tant que produit et élément de produit, qui relève de politiques sectorielles.

La partie B n'est pas applicable aux médicaments à usage humain ou vétérinaire, ni la partie C, sous réserve de l'application de dispositions équivalentes, pour prévenir les risques pour l'environnement.

La directive annonce que la Commission émettra des propositions sur la responsabilité environnementale couvrant également les dommages causés par les OGM.

Lors de leur audition, les représentants d'ORGANIBIO⁹⁰ ont indiqué qu'ils étaient favorables à la transposition intégrale de la directive, avec en particulier la conservation du principe de législations sectorielles, selon les secteurs économiques d'activité (semences, aliments, médicaments), le maintien de la distinction entre d'une part, la dissémination volontaire à d'autres fins que la commercialisation (partie B), soumise à des procédures nationales et, d'autre part, les autorisations de mise sur le marché relevant d'une procédure européenne, ainsi que la sauvegarde de procédures simplifiées.

Les procédures d'autorisation nationales actuelles suscitent une série d'interrogations qui n'ont pas à ce jour reçu en France⁹¹ de réponses satisfaisantes.

S'agissant des expérimentations en plein champ de plantes génétiquement modifiées, la situation française est particulièrement préoccupante, les procédures

⁹⁰ Ils s'étaient déclarés favorables à la transposition de la directive 98/81 sur l'utilisation confinée de MGM, tout en soulignant la nécessité de bien distinguer les utilisations confinées d'OGM en recherche, développement et enseignement, et celles concernant la production industrielle et, par conséquent, les procédures administratives et les autres compétences correspondantes.

⁹¹ La CJCE a, le 20 novembre 2003, conclu que la France avait incomplètement transposé la directive 90/220/CEE du Conseil, telle que modifiée par la directive 97/35/CE de la Commission. Une série de textes sont pourtant intervenus, tels que la loi n°92-654 du 13 juillet 1992 et divers décrets ou arrêtés traitant des différents secteurs d'application (médicaments à usage humain, médicaments vétérinaires, éléments ou produits du corps humain génétiquement modifiés après avoir été prélevés ou recueillis, plants, semences et plantes génétiquement modifiés...).

d'autorisation restant peu transparentes, donc contestées⁹². Le rapport établi à la suite du débat sur les OGM et les essais au champ qui s'était déroulé les 4 et 5 février 2002 au Conseil économique et social garde aujourd'hui toute sa pertinence, tant en ce qui concerne son analyse des conditions dans lesquelles peuvent être justifiées des expérimentations au champ, notamment au regard des enseignements tirés des études en milieu confiné, que ses observations sur la procédure d'autorisation, qui ignore les élus locaux et n'a pas permis d'assurer à la Commission du génie biomoléculaire une légitimité suffisante. Il a aussi mis en évidence les difficultés actuelles liées à une gestion préventive au cas par cas, dans le cadre des essais, des risques de dissémination, dont les conséquences peuvent être non seulement sanitaires et environnementales, mais aussi économiques, eu égard aux seuils réglementaires de présence fortuite définis au niveau communautaire. Cette question rend nécessaire de mieux expliciter les conditions d'autorisation pour la détermination des lieux d'implantation afin de régler dans les meilleures conditions possibles la coexistence d'essais et de cultures avoisinantes en prenant en compte non seulement la présence de telles cultures mais aussi leur nature, conventionnelle ou biologique, ainsi que les caractères des plantes cultivées et pour la détermination des distances d'espacement et des autres mesures de « confinement » telles que les barrières polliniques. La nécessité de mettre au point des protocoles de suivi pour les autorisations pluriannuelles et des contrôles prolongés du terrain et de l'environnement après les essais avait aussi été soulignée.

Pour les essais de thérapie génique, l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé fonctionne comme « un guichet unique » et les autorisations prennent en compte les avis de la Commission du Génie Génétique qui détermine la classe de risque et le niveau de confinement des différents OGM, de la Commission du Génie biomoléculaire qui évalue le risque de dissémination dans l'environnement et précise la durée de confinement minimum à respecter et des groupes de travail de l'AFSSAPS (sécurité virale, qualité pharmaceutique du produit, pré-requis pharmaco-toxicologiques, protocole clinique). « *La phase ambulatoire du traitement est assimilée à une « dissémination volontaire » d'OGM et l'autorisation de passer de la phase confinée à la phase ambulatoire est donnée lorsque le sujet n'est plus considéré comme une source d'OGM qu'il serait susceptible de disséminer sans contrôle dans l'environnement. Dans tous les cas, cette décision nécessite un avis de la Commission du Génie Biomoléculaire et un avis de la CGC* »⁹³.

⁹² L'autorisation relève de la compétence du ministre chargé de l'agriculture, après avis du ministre chargé de l'environnement. Une fois autorisée, toute expérimentation doit faire l'objet d'une information auprès du public, notamment avec l'envoi d'une fiche d'information accessible en mairie. Des contrôles de surveillance biologique sont par ailleurs exercés. L'analyse des risques liés à la dissémination dans l'environnement est réalisée par la Commission de génie biomoléculaire instituée par la loi du 13 juillet 1992 dont le champ d'expertise est pluridisciplinaire, recouvrant les plantes destinées à être cultivées, comme les vaccins recombinants à usage vétérinaire ou humain ou les essais de thérapie génique.

⁹³ Texte émanant de la CGC. Le rapport du groupe de travail biacadémique (Académie nationale de Médecine et Académie nationale de Pharmacie) consacré à « la thérapie génique : bilan et perspective » notait que cette

La mise sur le marché forme un troisième corps de règles.

Dans le domaine de la *santé*, certains produits issus des biotechnologies doivent suivre la procédure « normale » d'autorisation sur le marché des médicaments.

Les essais cliniques (et leurs résultats) constituent alors une condition préalable à l'autorisation de mise sur le marché, celle-ci pouvant être nationale⁹⁴ ou européenne⁹⁵. La commercialisation des produits hors de l'Union européenne est subordonnée à des procédures d'enregistrement auprès des autorités nationales concernées (*Federal Drug Administration*, pour les Etats-Unis, *Kosheisho*, pour le Japon).

En vertu du Règlement (CEE) 2309/93 du Conseil, les médicaments indiqués à l'annexe A (médicaments issus de la biotechnologie ou promoteurs de croissance utilisés en médecine vétérinaire) ne peuvent être mis sur le marché européen sans qu'une autorisation n'ait été délivrée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Dans son rapport, le groupe de travail biacadémique sur la thérapie génique soulignait le caractère long et coûteux de cette procédure centralisée : « *quatre à six mois de présentation et de validation du dossier, quatre mois pour le premier rapport d'évaluation incluant les demandes d'éclaircissements, sept mois pour connaître l'opinion du comité instruisant le dossier y compris sur les réponses aux questions posées, trois mois pour l'avis définitif du comité et trois mois enfin pour l'avis de l'Agence européenne* ». Une procédure est en cours au niveau communautaire depuis novembre 2001, pour modifier la procédure centralisée de délivrance de l'AMM, le Conseil ayant en septembre 2003 souhaité que cette procédure obligatoire soit limitée aux nouveaux médicaments destinés au traitement du cancer, du sida, des maladies neuro-dégénératives et du diabète, avec une clause de révision de la liste des maladies concernées dans un délai de quatre ans.

Le Règlement (CE) 141/2000 du Parlement européen et du Conseil définit pour sa part la procédure applicable aux médicaments destinés aux « maladies orphelines », dont les critères de définition reposent sur une prévalence ne dépassant pas cinq pour mille, une gravité suffisante et un bénéfice éventuel pour le malade traité. Ce dispositif permet de réduire les frais d'enregistrement tout en accordant une exclusivité commerciale pour dix ans. Le Comité des médicaments orphelins évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Selon le groupe de travail précité sur la thérapie génique, il fallait compter 60 jours pour la présentation et la validation du dossier, 90 jours d'examen par le comité et 45

procédure s'appliquait alors que la commission prévue par le code de la santé publique, faute de décret d'application, n'avait pas été mise en place.

⁹⁴ L'AMM est alors délivrée par l'AFSSAPS. Cette procédure nationale est de moins en moins utilisée, car elle ne s'applique qu'aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national. A titre exceptionnel, les médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares sans traitement reconnu et prescrits par des spécialistes en milieu hospitalier peuvent être autorisés avant commercialisation (Autorisation Temporaire d'Utilisation), pour une durée d'un an renouvelable.

⁹⁵ Dans ce cas, c'est l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments qui donne l'autorisation.

jours pour la décision finale de la Commission européenne. Des régimes d'incitation au développement de médicaments orphelins existent aussi aux États-Unis depuis 1983 et au Japon depuis 1993.

Les conditions d'autorisation de mise sur le marché des « biogénériques » restent pour leur part encore incertaines, tant en Europe qu'aux États-Unis, notamment en ce qui concerne l'exigence éventuelle d'essais précliniques et cliniques, pour les médicaments « bio-similaires », alors que pour les médicaments génériques chimiques, des études de bioéquivalence avec le produit déjà commercialisé sont suffisantes.

Dans le domaine *alimentaire*, une autorisation est également exigée pour commercialiser des OGM ou des dérivés dans l'Union européenne.

Avant l'intervention du Règlement dit « NF/NF » (*Novel Food/Novel Feed*), il n'existait pas de réglementation spécifique applicable pour la filière de l'alimentation animale et des produits obtenus à partir de plantes génétiquement modifiées ont été autorisés pour cette filière, par le biais de la procédure générale d'autorisation (soja, maïs et colza). S'agissant de l'alimentation humaine, une réglementation communautaire, applicable à l'ensemble des nouveaux aliments et nouveaux ingrédients, y compris ceux issus des biotechnologies modernes, a été introduite en 1997 (règlement n°258/97) mais aucun OGM n'est à ce jour directement consommable en alimentation humaine.

Le nouveau règlement NF/NF met en place un cadre unique pour l'autorisation et l'étiquetage des OGM et de leurs dérivés destinés à l'alimentation humaine ou animale et couvre les denrées et les ingrédients alimentaires. La procédure est désormais totalement centralisée mais reste complexe et lourde. Par le biais de ce règlement, peuvent être autorisées la dissémination dans l'environnement (culture) et la commercialisation de denrées alimentaires contenant cet OGM ou ses dérivés.

Le Règlement (CE) 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil, du 22 septembre 2003, concernant les denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés, entré en application en avril 2004, pose les principes de libre choix des consommateurs, d'étiquetage, de traçabilité. Le détail de cette réglementation sera développé dans le chapitre suivant.

Il s'applique sans discrimination aux produits importés dans les pays de l'Union et fait référence au protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques.

S'agissant des denrées alimentaires génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine, il pose le principe d'une AMM communautaire, valable 10 ans et renouvelable et celui de l'étiquetage.

Pour les aliments génétiquement modifiés pour animaux, hors ingrédients, il définit les mêmes principes d'autorisation et d'étiquetage, en retenant le même seuil⁹⁶.

Le Règlement (CE) 1830/2003 du Parlement européen et du Conseil, du 22 septembre 2003, concernant la traçabilité et l'étiquetage des OGM et la traçabilité des produits destinés à l'alimentation humaine ou animale produits à partir d'OGM et modifiant la directive 2001/18 précise les conditions d'étiquetage et de traçabilité.

Il n'est pas applicable aux médicaments à usage humain ou vétérinaire, qui sont autorisés en vertu d'un règlement de 1993 (Règlement CEE 2309/93) et il donne une définition des OGM, en excluant les techniques énumérées à l'annexe IB de la directive 2001/18/CE.

Il opère une distinction entre les produits qui consistent en OGM et les produits destinés à être des denrées alimentaires et des aliments produits à partir d'OGM.

Il définit des règles de traçabilité ainsi que d'étiquetage, en exemptant les traces fortuites ou techniquement inévitables.

Une seule évaluation des risques et une seule autorisation seront ainsi désormais nécessaires pour un OGM et ses utilisations ultérieures et l'évaluation scientifique incombera à l'Autorité européenne de sécurité des aliments.

David Byrne, commissaire européen chargé de la santé et de la protection des consommateurs a souligné en juillet 2003 que l'Union européenne disposait dorénavant de la « *meilleure législation au monde* » sur les OGM.

Aux Etats-Unis, dès l'origine, le principe d'une régulation des biotechnologies par les lois existantes, applicables aux autres produits, a été retenu. Mais le dispositif est devenu très lourd à gérer, en raison de la multiplicité des lois régissant les différents domaines (loi sur les pesticides, loi sur les fongicides, loi sur la sécurité alimentaire, loi sur le contrôle des substances toxiques, loi sur les microorganismes pour les biocapteurs par exemple) et des agences de contrôle (FDA, EPA et USDA⁹⁷ notamment).

La logique qui avait prédominé dans les années 80, lors de l'introduction des biotechnologies, fondée sur l'analyse du produit et non sur la prise en compte du processus, génère de plus en plus d'effets pervers. Pour certains produits, plusieurs agences sont compétentes (FDA et USDA pour les plantes tolérantes aux

⁹⁶ Pour les semences, le seuil d'exemption est de 1% et une procédure est en cours pour fixer les seuils de présence fortuite de semences génétiquement modifiées dans les lots de semences conventionnelles (seuils différenciés suivant les espèces végétales).

⁹⁷ FDA : Food and Drug Administration (sécurité alimentaire)
EPA : Environmental Protection Agency
USDA : Département de l'agriculture

herbicides, EPA et USDA pour les essais aux champs, voire pour les pesticides FDA, EPA et USDA). Des efforts ont néanmoins été entrepris pour coordonner l'action de ces différentes administrations et une base de données commune a dû être constituée.

Le développement des biotechnologies, avec la production aux Etats-Unis de poissons, d'insectes et de bétails génétiquement modifiés, soulève par ailleurs de nouvelles difficultés, le cadre réglementaire actuel se révélant particulièrement inadapté et lacunaire.

Ce développement semble ainsi rendre nécessaire une réorganisation des structures administratives de contrôle, dont la complexité actuelle paraît peser sur les coûts d'homologation, le chiffre d'un million de dollars ayant été avancé par la *Pew Initiative Food and Biotechnology*.

D'autres contraintes, plus commerciales que réglementaires, régulent le secteur des biotechnologies aux Etats-Unis. La problématique de la coexistence des filières y est posée, même si elle est moins visible qu'ailleurs.

Le développement des cultures OGM suscite en effet parfois des inquiétudes. Les règles concernant l'établissement de « zones refuges » ne sont respectées, selon l'EPA, qu'à 60 ou 80 %, les petits exploitants constituant les principaux contrevenants.

Les risques de contamination ont provoqué des réactions ciblées⁹⁸, à l'encontre du « biopharming », de l'utilisation d'un blé génétiquement modifié mis au point par MONSANTO, les producteurs craignant perdre leurs débouchés en Europe et au Japon, ou de la mise en culture d'OGM dans les zones de culture de produits « biologiques ». Certains comtés (4 en Californie) ont ainsi pris l'initiative d'interdire les cultures OGM.

Mais surtout, le système de distribution impose ses propres règles. Ainsi, bien que le régime des produits « bio » soit souple (il repose sur la prise en compte du processus de production et non sur l'analyse du produit qui en est issu), les vendeurs de ces produits pourraient exiger à l'avenir des certifications supplémentaires.

En outre, la mise au point de produits présentant certains caractères, par exemple des huiles bénéfiques pour la santé, pourrait favoriser l'introduction de règles de traçabilité.

⁹⁸ Ces risques donnent lieu parfois à des situations inattendues. L'EPA a ainsi cité le cas d'un producteur de colza, dont le produit était G.M. alors qu'il n'avait pas conclu de contrat avec la société concernée et qui s'était défendu en invoquant la « pollinisation » dont il prétendait avoir été victime. Les tribunaux ont donné gain de cause à la société dans la mesure où les taux de colza transgénique cultivé par l'agriculteur étaient incompatibles avec une contamination fortuite. Le jugement stipule donc qu'il n'y a pas eu contamination fortuite, mais utilisation de semences protégées par un brevet. C'est l'affaire Percy-Schmeiser qui a été jugée par la Cour fédérale du Canada.

Les conditions de circulation de certains produits issus des biotechnologies constituent un domaine appelé aussi à être de plus en plus encadré.

Le Protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la convention sur la diversité biologique, adopté le 29 janvier 2000, contient plusieurs mesures destinées à assurer un niveau adéquat de protection pour le transfert, la manutention et l'utilisation sans danger d'OGM susceptibles d'avoir des effets défavorables sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique et sur la santé humaine. Il ne s'applique pas aux mouvements transfrontières d'organismes du même type qui sont des produits pharmaceutiques destinés à l'homme, lesquels relèvent d'autres accords ou organismes internationaux.

Le Règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil 1946/2003 du 15 juillet 2003 relatif aux mouvements transfrontières des OGM a édicté un certain nombre de règles opposables aux exportateurs communautaires en vue de l'application de ce protocole et qui consistent à instituer une procédure de notification et à subordonner l'exportation au consentement explicite du pays tiers importateur⁹⁹.

Selon le protocole, la Communauté peut appliquer sa législation intérieure pour les mouvements transfrontières d'OGM à l'intérieur de son territoire douanier. Les considérants du Règlement précité constatent qu'il est inutile d'adopter des dispositions supplémentaires, tant pour les importations dans la Communauté, que pour le transport, la manutention et l'emballage sans danger des OGM, la législation communautaire en vigueur¹⁰⁰ édictant déjà des règles appropriées.

Sous forme transformée ou non, le soja, le maïs et le coton, qui constituent les cultures transgéniques les plus répandues, sont aussi les produits agricoles les plus échangés à l'échelle mondiale.

Si différents instruments internationaux d'application obligatoire ou volontaire lient les pays qui en sont signataires, tels que le *Codex Alimentarius* ou le protocole de Carthagène, il n'existe pas d'instance internationale d'homologation des OGM, ni d'instance internationale ayant pouvoir d'autoriser les échanges d'OGM d'un pays à l'autre.

⁹⁹ Selon l'article 7 du protocole, la procédure d'accord préalable en connaissance de cause ne s'applique pas aux mouvements transfrontières intentionnels des organismes vivants modifiés qui, dans une décision de la conférence des Parties, sont définis comme peu susceptibles d'avoir des effets défavorables sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, compte tenu également des risques pour la santé humaine.

¹⁰⁰ Il s'agit en particulier de la directive 2001/18CE et de la législation sectorielle qui prévoit une évaluation spécifique des risques, pour les importations et des directives 94/55/CE du Conseil du 21 novembre 1994 et 96/49/CE du Conseil du 23 juillet 1996 relatives au rapprochement des législations des Etats membres concernant le transport des marchandises dangereuses par route et par chemin de fer, pour le transport, la manutention et l'emballage.

Conformément aux règles de l'OMC, toute entrave au commerce est interdite sauf si elle est fondée sur des motifs valables, notamment de santé publique. Or, aujourd'hui, aucun élément scientifique ne permet d'interdire les importations d'OGM en Europe. En mai 2003, les Etats-Unis, le Canada et l'Argentine ont déposé une plainte contre « le moratoire de fait » appliqué dans l'Union européenne (suspension des examens de demande d'AMM) depuis le 24 juin 1999, à la demande de la France, de l'Italie, de la Grèce, du Luxembourg, du Danemark, qui ont été rejoints par l'Autriche et la Belgique.

c) L'évaluation des risques et des bénéfices

Les conditions dans lesquelles sont évalués les risques et les bénéfices des produits issus des biotechnologies constituent un enjeu essentiel pour leur développement.

Des auditions organisées, il ressort que des différences profondes existent entre les analyses portant sur le dispositif applicable aux médicaments issus des biotechnologies d'une part et celui applicable aux produits issus des biotechnologies destinés à l'alimentation d'autre part.

Dans le cas des médicaments, les principales remarques ont été formulées au sujet du coût des essais cliniques et des procédures administratives de mise sur le marché et de fixation des prix. Accessoirement, ont été évoquées, notamment au Japon, les difficultés rencontrées pour « recruter » des patients pour tester les produits développés. Mais, **en règle générale, ni les principes applicables au déroulement des essais, ni les méthodes d'évaluation de leurs résultats n'ont fait l'objet de critiques**. La coexistence de différentes procédures donnant accès aux différents marchés ne semble pas constituer une entrave majeure ; si elle crée des sujétions administratives supplémentaires, elle ne paraît pas véritablement contrarier la fluidité des stratégies commerciales, des grands groupes tout au moins. En revanche, les délais et l'insuffisante transparence des procédures de décision nationale et/ou européenne ont été souvent évoqués.

Ce relatif « consensus » sur les conditions d'évaluation des risques et des bénéfices des produits de santé issus des biotechnologies résulte en partie des efforts conduits depuis de nombreuses années par les Etats pour harmoniser et adapter les règles éthiques et méthodologiques encadrant les essais cliniques, lesquels constituent une condition préalable à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, celui-ci faisant l'objet, après sa mise sur le marché, d'autres modes d'évaluation¹⁰¹.

¹⁰¹ Ainsi, en France, pour les médicaments destinés à être remboursés par la Sécurité sociale ou vendus à l'hôpital, la procédure se poursuit, consistant en une évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par la Commission de la Transparence, puis, pour les spécialités remboursables, une évaluation du coût/efficacité par le Comité économique du médicament, le prix public étant alors fixé et l'inscription au remboursement assurée. En outre, après la commercialisation, pour toutes les spécialités, la Commission de la pharmacovigilance intervient et la Commission de la Transparence procède à un réexamen tous les trois ans. La

Au niveau international, les préoccupations sont essentiellement éthiques, en visant à assurer la protection des personnes sur lesquelles sont pratiquées des essais cliniques¹⁰² et économiques, pour harmoniser les règles d'enregistrement des médicaments testés, comme les lignes directrices sur les essais cliniques, publiées par la Conférence internationale d'harmonisation, lancée en 1990 et qui rassemble des représentants des instances de réglementation et des entreprises industrielles d'Europe, du Japon et des Etats-Unis.

Au niveau communautaire, plusieurs initiatives ont également été prises. Des travaux d'harmonisation ont été conduits, depuis 1993, sur les exigences techniques des essais et de fabrication des médicaments à usage humain (et vétérinaire), ainsi que sur l'étiquetage, la publicité, la distribution en gros, la délivrance sur prescription médicale et la transparence des procédures de fixation des prix et de remboursement. Le 25 novembre 1998, la Commission a adopté une communication sur le marché unique des produits pharmaceutiques, abordant les questions de l'accès aux médicaments et de l'innovation pharmaceutique.

S'agissant plus particulièrement des essais cliniques, il convient de mentionner :

↳ La création en 1993, sur la base d'un Règlement et de trois directives sur l'AMM, de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), dont le siège est à Londres. Cette agence, sur la base de l'examen des essais cliniques, donne un avis à la Commission européenne qui prend la décision d'AMM. Elle peut également demander le retrait du produit par les Etats membres. Depuis le 1^{er} janvier 1995, les firmes ont le choix entre une procédure décentralisée, fondée sur le principe de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales accordées et une procédure d'autorisation centralisée. Celle-ci, dès 1995, a été rendue obligatoire pour les médicaments issus des procédés biotechnologiques, mais reste optionnelle, depuis 1998, pour les médicaments contenant une nouvelle substance active n'ayant pas encore été autorisée par un Etat membre comme médicament à usage humain,

↳ Le programme trilatéral d'harmonisation des essais des médicaments, avec les Etats-Unis et le Japon, visant à réduire le coût global de la recherche pharmaceutique mondiale,

pharmacovigilance est organisée sur la base d'une double filière, les déclarations émanant des médecins, personnels soignants et pharmaciens lorsqu'un effet indésirable grave et inattendu est constaté, et les rapports établis périodiquement par les départements de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques. A ce niveau, plusieurs autorités interviennent, les centres régionaux de pharmacovigilance, la Commission nationale et l'AFSSAPS.

¹⁰² « Code » de Nuremberg, Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale adoptée en 1964 et révisée en 1975, 1983, 1989, 1996 et 2000, Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée le 4 avril 1997 à Oviedo, dont l'article 15 traite de la liberté des recherches et les articles 16 et 17 abordent la question de la protection des personnes se prêtant à une recherche, Directives éthiques internationales pour la recherche biomédicale sur l'homme de 1993, publiées par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) et révisées en octobre 2002.

↳ Les dispositions de simplification adoptées en faveur des maladies rares et des médicaments orphelins,

↳ La directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et qui fait référence à la Déclaration d'Helsinki,

↳ Surtout, la directive 2001/20/CE¹⁰³ relative à l'application de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, adoptée le 4 avril 2001, qui devait être transposée avant mai 2003, pour une application en mai 2004 et qui inclut dans son champ les thérapies cellulaires et géniques et concerne tous les essais cliniques (I à IV) réalisés dans les pays de l'Union européenne ou les pays tiers.

Au niveau national, le cadre des essais sur l'être humain en vue de la connaissance biologique ou médicale a été défini par la « loi Huriet » du 20 décembre 1988 modifiée.

Cette loi a introduit les principes suivants :

↳ Principe du consentement libre, éclairé et exprès de la personne se prêtant aux essais,

↳ Création de comités consultatifs pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)¹⁰⁴ qui donnent un avis. Ces comités sont chargés d'une part de contrôler l'application du principe du consentement et d'autre part d'évaluer le projet de recherche (validité scientifique du projet, qualité des moyens mis en œuvre, acceptabilité éthique). Ils sont saisis avant le début des recherches par l'investigateur. Leur avis est consultatif, la décision appartenant aux autorités de santé (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits visés à l'article L. 5311-1 ou, dans les autres cas, ministre de la santé) lorsque l'avis est défavorable. Ils doivent rendre leur avis dans un délai de cinq semaines¹⁰⁵.

¹⁰³ Les bonnes pratiques cliniques (BCP) font également référence à la Déclaration d'Helsinki. En 1987, une recommandation (87/176/CEE) du Conseil avait défini des normes en matière d'essais. La directive est applicable aux essais chez l'homme de médicaments, tels que définis par les directives 65/65/CEE et 75/318/CEE.

¹⁰⁴ Les membres de ces comités sont désignés par le représentant de l'Etat dans la région où le comité a son siège, selon une procédure définie par la loi. Ils ne peuvent valablement participer à une délibération que si ils sont indépendants du promoteur et de l'investigateur.

¹⁰⁵ Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'AFSSAPS ou le ministre de la santé. Toutefois, pour les protocoles d'essais cliniques concernant les produits de thérapie génique (ceux visant à transférer du matériel génétique) ou de thérapie cellulaire, une autorisation expresse par l'AFSSAPS est prévue, qui doit intervenir dans un délai de 90 jours à compter de la réception de la demande. Il en va de même des protocoles d'essais concernant les cellules issues du corps humain. L'article R.2037-2 définit la procédure applicable notamment aux essais portant sur tout produit génétiquement modifié ou qui comporte en tout ou partie des OGM (intervention de la commission de génie génétique et de la commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, ainsi que du ministre chargé de l'environnement).

↳ Définition des obligations¹⁰⁶ incombant au promoteur des essais, qui est la personne physique ou morale prenant l'initiative de la recherche : obligation de souscription d'une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant ; les résultats de la recherche lui appartiennent mais il doit les communiquer à l'autorité sanitaire et l'informer préalablement de son intention de procéder à des essais ; il supporte la charge financière de l'étude prévue par le protocole, assure la gestion du stock des produits testés, fournit ces produits, conditionnés et étiquetés de manière à respecter un éventuel essai en aveugle,

↳ Définition des obligations pesant sur l'investigateur¹⁰⁷, qui est la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et qui est lié au promoteur par un contrat de recherche ; il doit recueillir le consentement des volontaires et assurer leur information ; il doit respecter les « bonnes pratiques cliniques »,

↳ S'agissant de l'indemnisation éventuelle des volontaires, la loi Huriet, qui opèrait une distinction entre recherche sans bénéfice direct et recherche avec bénéfice direct, interdit d'indemniser les volontaires pour les essais avec bénéfice direct et fixe un montant maximum annuel d'indemnisation pour les volontaires sans bénéfice direct, à la charge du promoteur.

La récente loi relative à la politique de santé publique a modifié ce dispositif pour tenir compte notamment de la directive sur les essais cliniques. Les modifications principales portent sur :

↳ La suppression de la distinction entre les recherches sans bénéfice individuel direct et celles avec bénéfice individuel direct, au profit de la notion, retenue par la directive de balance bénéfice-risque ; cette suppression emporte un certain nombre de modifications, qui concernent principalement le régime de responsabilité applicable au promoteur, avec une généralisation du régime de responsabilité pour faute présumée, mais aussi le régime indemnitaire des personnes se prêtant aux recherches, qui peuvent désormais toutes (à l'exception de certaines personnes, comme les femmes enceintes) percevoir du promoteur une rétribution dans la limite d'un montant maximum, ainsi que le régime d'autorisation des sites d'expérimentation,

↳ Le rôle des CCPPRB, qui deviennent des « comités de protection des personnes » et dont les fonctions d'évaluation sont étendues, les décisions des

¹⁰⁶ En vertu de l'article L. 1127-7, pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à cette recherche. Dans le cas de recherches avec bénéfice individuel direct, il encourt cette responsabilité, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant.

¹⁰⁷ En vertu de l'article L.1121-3, les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

autorités sanitaires étant par ailleurs désormais prises sur leur « avis conforme »¹⁰⁸,

↳ La généralisation des autorisations expresses par les autorités sanitaires, avec une modification des règles d'autorisation des essais portant sur l'usage de produits de thérapie génique ou cellulaire¹⁰⁹ et un renvoi des délais au domaine réglementaire¹¹⁰,

↳ L'aménagement du régime de consentement pour faciliter les recherches sur les personnes vulnérables, comme les mineurs et les majeurs protégés,

↳ La création d'une base de données des recherches biomédicales, en relation avec la base européenne.

Sur le plan technique, pour les essais thérapeutiques, différentes phases sont distinguées.

Les essais cliniques.

Avant les phases cliniques proprement dites, auxquelles participent des êtres humains, se déroule une *phase pré-clinique*, comportant des études *in vitro*

¹⁰⁸ Plusieurs modifications ont été introduites, concernant ces comités : déclaration d'intérêts des membres, saisine par le promoteur et non plus l'investigateur, information des comités sur le montant et les modalités de rétribution des investigateurs (cette disposition, adoptée par l'Assemblée nationale, a été supprimée par le Sénat ; selon la directive le comité d'éthique formule son avis en prenant notamment en compte « les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des investigateurs et des participants à l'essai clinique et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site, ainsi que les modalités de recrutement des participants »).

En outre, selon la directive, dans le cas d'essais cliniques multicentriques effectués dans plusieurs Etats membres à la fois, il y a autant d'avis uniques que d'Etats membres concernés par l'essai.

¹⁰⁹ Notamment en ce qui concerne « les médicaments issus de procédés biotechnologiques qui n'ont pas d'AMM, des médicaments dont les ingrédients actifs sont des produits biologiques d'origine humaine ou animale ou dont la fabrication nécessite de tels composants » et les « dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine humaine ou animale ou dont la fabrication nécessite de tels composants », ainsi que les produits cosmétiques contenant certains ingrédients d'origine animale et les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

¹¹⁰ Selon la directive, le comité d'éthique dispose d'un délai maximum de 60 jours à compter de la date de réception de la demande en bonne et due forme, pour communiquer son avis motivé au demandeur ainsi qu'à l'autorité compétente de l'Etat membre concerné (article 6-5), la directive précisant qu'aucune prolongation du délai de 60 jours ne peut être accordée « sauf s'il s'agit d'essais impliquant les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique et tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés », une prolongation maximale de 30 jours pouvant dans ce cas être accordée, étant indiqué que, pour ces produits, la période de 90 jours peut être prolongée de 90 jours supplémentaires en cas de consultation d'un groupe ou d'un comité conformément aux réglementations et procédures de l'Etat membre concerné et qu'il n'existe pas de limitation de délai d'autorisation pour la thérapie cellulaire xénogénique. S'agissant des autorisations, la directive (article 9-4) définit des délais identiques. Elle précise par ailleurs que « sont soumis à une autorisation écrite préalable à leur commencement, les essais cliniques impliquant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris de thérapie cellulaire xénogénique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés, en édictant le principe qu'aucun essai thérapeutique génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant ne peut être conduit et en indiquant que cette autorisation est délivrée sans préjudice de l'application éventuelle des directives 90/219/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à l'utilisation confinée des micro-organismes génétiquement modifiés et 90/220/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement.

qui portent par exemple sur les caractères biochimiques, les propriétés pharmacologiques, la toxicité du produit, ainsi que les études animales, en particulier l'utilisation de modèles animaux et les tests destinés à mesurer les effets thérapeutiques et la toxicité potentielle des produits.

Les **essais cliniques** n'ont lieu qu'une fois que les travaux des phases précédentes ont été menés à bien. L'essai clinique n'est donc engagé qu'à l'issue de l'examen du dossier complet de pharmacologie expérimentale pré-clinique, qui comporte des études de pharmacologie générale et spéciale, toxicologiques, pharmacocinétiques menées sur plusieurs espèces animales et une fois la forme galénique mise au point. Ils se répartissent en quatre phases :

↳ La *phase I* concerne des essais sur des volontaires sains pour tester les propriétés pharmacologiques et la toxicité du nouveau médicament. Il s'agit du premier essai d'un traitement chez l'homme. En cancérologie, les essais sont conduits sur des malades pour lesquels les autres thérapies ont échoué. En règle générale, il vise à étudier les conditions d'absorption, de passage dans le sang, de transport, de fixation, de dégradation, d'élimination du produit. En France, ces essais sont pratiqués dans des locaux spécialement équipés, ayant reçu une autorisation particulière pour ce type d'essais. Ces études sont réalisées sur un petit nombre de sujets, de l'ordre de quelques dizaines.

↳ La *phase II* porte sur un nombre limité de patients pour tester les effets potentiels sur des malades. Une fois la dose toxique connue au terme de la phase I, l'efficacité et la tolérance du produit utilisé à dose thérapeutique sont étudiées. Il s'agit de déterminer les modalités optimales d'administration du produit (voie d'administration, régularité des prises, posologie). Le nombre de patients est limité à 20 ou 25, qui est un nombre suffisant pour une exploitation statistique des résultats permettant une extrapolation. Généralement, plusieurs groupes sont constitués, selon la dose administrée ou les modalités d'administration. Les études sont réalisées à l'hôpital ou en ville chez des médecins spécialistes ou généralistes. Deux étapes sont classiquement distinguées : la *phase IIA*, qui porte sur la tolérance au médicament, pour identifier notamment la relation dose-effet indésirable, et la *phase IIB* qui étudie la tolérance et l'efficacité lors des augmentations de doses, avec le cas échéant des comparaisons avec d'autres produits. La phase II dure environ trois mois.

↳ La *phase III* fait intervenir un grand nombre de patients, pour évaluer les effets du produit et déterminer la posologie qui convient. Il s'agit d'une phase comparative, pour étudier l'efficacité comparée du nouveau produit avec l'activité d'un produit de référence ou d'un placebo. 200 à 400 malades sont impliqués, parfois 1 000 ou plus dans chaque groupe. La taille de l'échantillon est en effet fonction de la différence attendue entre les deux traitements. « Plus la différence d'efficacité estimée entre deux traitements est faible, plus le nombre de sujets à inclure est important pour montrer une différence significative. A l'opposé, si le traitement est très efficace, un petit nombre de patients suffit pour un résultat

statistiquement significatif»¹¹¹. Au terme de cette phase de confirmation, la procédure d'AMM est engagée qui permettra de délivrer le produit sur prescription médicale et éventuellement d'en obtenir le remboursement par la sécurité sociale. La phase III dure généralement de un à trois ans.

↳ La *phase IV* est réalisée, une fois le produit commercialisé, pour recenser les effets secondaires rares ou à long terme. Elle intervient après l'autorisation de mise sur le marché et relève aussi de la pharmacovigilance. La phase s'étend sur cinq à dix ans.

Comparaison internationale de l'évaluation avant mise sur le marché de produits alimentaires.

S'agissant des produits alimentaires issus des biotechnologies, les règles d'évaluation restent encore disparates et les différences d'approches pour l'évaluation des risques, selon les Etats, ont entraîné des décisions différentes, mais aussi des procédures différentes (autorisation explicite préalable, simple notification).

Ainsi, par exemple, le dispositif mis en place aux Etats-Unis¹¹² diffère de celui retenu dans l'Union européenne.

En 1992, la FDA a publié un document consacré aux aliments et à la nourriture animale dérivés de nouvelles variétés de plantes, y compris celles produites par les nouvelles méthodes de l'ADN recombinant et aux conditions dans lesquelles le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* devait leur être appliqué.

Le premier aliment soumis à la FDA et issu de l'utilisation de l'ADN r fut la tomate Flavr Savr™. Avant de prendre sa décision, la FDA a organisé une réunion publique de son comité consultatif sur les aliments, un comité formé d'experts recrutés à l'extérieur de la FDA et a discuté les conditions d'évaluation pendant environ quatre ans.

Après la décision prise sur ce produit, **la FDA n'a pas jugé nécessaire de réaliser un examen scientifique complet de chaque aliment issu d'une culture modifiée biologiquement, mais elle a informé l'industrie de l'intérêt de consulter la FDA avant d'engager les procédures de commercialisation**. En 2000, 45 consultations avaient eu lieu depuis l'introduction de cette nouvelle procédure.

En 1996, la FDA a tenu une conférence sur l'allergénicité ; de 1996 à 1998, un projet de directive concernant l'utilisation de gènes marqueurs résistants aux antibiotiques comme agents de sélection spécifique a été examiné. En 1999,

¹¹¹ « Les essais thérapeutiques », F Gomez et F. Chauvin, Université de Lyon.

¹¹² Les informations concernant les Etats-Unis reprennent celles contenues dans un document émanant de l'OCDE et datant de 2000.

trois réunions publiques ont été organisées par la FDA sur l'évaluation de la sécurité et l'étiquetage.

Au sein de l'EPA, l'Agence de protection de l'environnement, divers caractères résistants aux insectes nuisibles ont été évalués. Certains relèvent des lois sur les pesticides et ont fait l'objet d'une inscription à ce titre. D'autres, qui résultent de l'application de méthodes traditionnelles de sélection, ont été exclues de la procédure d'inscription.

Pour la première catégorie, des tests de toxicologie et des analyses biochimiques ont été réalisés afin d'évaluer la toxicité éventuelle et les risques d'allergénicité des aliments. La plupart de ces caractères concernaient des toxines issues du *bacille thuringiensis*.

L'inspection phytosanitaire et vétérinaire (l'APHIS- *Animal and Plant Health Inspection Service*), relevant du ministère de l'agriculture, autorise également les essais au champ et reçoit les notifications préalables à l'introduction d'un produit réglementé.

Au niveau international, le principe d'une évaluation des risques sanitaires et environnementaux a été retenu, comme le montre notamment le Protocole de Carthagène qui fait référence aux effets sur « la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, compte tenu également des risques pour la santé humaine ».

Un projet de lignes directrices pour l'évaluation des dossiers OGM a été élaboré par le Codex Alimentarius en se fondant notamment sur les consultations FAO/OMS d'experts internationaux.

Des travaux ont été engagés, en particulier au sein de l'OCDE, pour harmoniser les conditions d'analyse et de gestion des risques.

Deux rapports ont été élaborés en 2000, l'un consacré aux questions de sécurité sanitaire liées à la consommation par l'homme et l'animal¹¹³, l'autre abordant les problèmes environnementaux¹¹⁴.

Sur le plan sanitaire, le premier rapport de l'OCDE énonce « *les principes scientifiques reconnus à l'échelle mondiale* » en matière d'évaluation de la sécurité des aliments modifiés biologiquement, tout en observant qu'un consensus scientifique sur l'évaluation du risque, largement répandu, se dégage sur le fait que « *ce n'est pas le processus appliqué dans la sélection, mais le résultat génétique et la souche qui importent* » et en soulignant que les recherches actuelles en génomique, protéomique et métabolomique amélioreront les outils d'évaluation de la sécurité des nouveaux aliments.

¹¹³ Rapport du groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale – Conseil – C(2000)86/ADDI – 31 mai 2000.

¹¹⁴ Rapport du groupe de travail sur l'harmonisation de la surveillance réglementaire en biotechnologie – Conseil – C(2000)86/ADDI – 9 juin 2000.

En ce qui concerne la sécurité des aliments entiers, le rapport souligne que **les risques ne sont pas spécifiques aux produits issus de la biotechnologie moderne et que le concept d'équivalence en substance vise seulement à démontrer qu'un produit GM n'est pas moins sûr qu'un produit traditionnel**, en rappelant les limites liées à la diversité des modèles de consommation d'une région à une autre et en notant qu'à l'avenir, il y aura des aliments GM qui n'auront aucun équivalent traditionnel approprié.

Il en est de même de l'introduction d'allergènes, mais le rapport observe que les évaluations de sécurité des aliments GM incluent généralement une évaluation des allergènes dans les aliments. Ainsi, lors d'une expérience en 1996, des chercheurs ont introduit un gène d'une noix du Brésil dans une graine de soja en vue d'améliorer sa valeur nutritive et, au cours des recherches, il a été découvert que la protéine de noix du Brésil introduite réagissait au sérum de personnes sensibles à la noix du Brésil ; on aurait d'ailleurs pu prévoir ce phénomène, dans la mesure où la protéine extraite de la noix du Brésil avait elle-même des propriétés allergogènes. Le soja transgénique ainsi modifié n'a donc jamais été commercialisé. La principale difficulté réside dans le fait que les tests actuels ne peuvent déceler que les protéines allergéniques connues, mais le développement de modèles d'animaux offre de nouvelles solutions, comme l'amélioration des méthodes de tests. **On n'a pas pu établir à ce jour (2004) des risques allergéniques des produits GM déjà approuvés distincts des risques allergiques déjà connus dans l'alimentation.**

Les développements concernant les marqueurs de résistance aux antibiotiques montrent en revanche que les évaluations dans ce domaine restent incertaines.

Lors de leur audition, les représentants de l'OCDE entendus ont notamment souligné les points suivants :

↳ Les travaux conduits par l'OCDE ne visent pas à déterminer si les OGM sont « bons » ou au contraire s'ils sont « mauvais », mais à **définir des bases communes d'évaluation, afin que les méthodes d'évaluation soient les mêmes**, la gestion des résultats de ces évaluations incombant à chaque Etat,

↳ Eu égard aux nombreux tests réalisés et aux expériences menées par les différents Etats, on peut considérer que **les risques sanitaires sont négligeables pour les produits actuellement mis sur le marché** ; en revanche les futurs produits, comme les alicaments, soulèveront probablement d'autres types de problèmes,

↳ Les méthodes utilisées visant à identifier des différences ne sont pas toujours pertinentes et on peut toujours chercher, avec de nouvelles technologies, des différences, mais ce sont des questions sans fin, qui n'ont pas forcément de lien avec la santé. A priori, si la commercialisation d'un OGM est permise, c'est

qu'il est sans risque pour la santé. Dans le cas contraire, il conviendrait de l'interdire.

↳ Aux Etats-Unis, la FDA jouit d'une très grande autorité auprès du public qui lui fait confiance ; ce n'est pas le cas en Europe, ni dans certains pays européens, ce qui explique que les discussions s'y poursuivent,

↳ Au niveau de l'OCDE, c'est la question de la sécurité environnementale qui soulève le plus de difficultés car il convient d'évaluer les effets à long terme.

Sur le plan environnemental, le second rapport de l'OCDE souligne que plusieurs Etats ont acquis désormais une expérience, les premiers essais en champ ayant été réalisés en 1986 et les premières plantations commerciales ayant été introduites au milieu des années 1990. Il énumère les principales questions posées.

Pour les végétaux, par exemple, sont évoqués le transfert génique aux végétaux apparentés, par le pollen, avec le risque de conférer des avantages sélectifs, le transfert de gènes aux espèces non apparentées, l'établissement et la persistance des populations d'organismes transgéniques, l'envahissement par les plantes nuisibles en milieu agricole, l'instabilité des modifications génétiques et les effets secondaires et non visés.

Il souligne que « *le but ultime de l'harmonisation est de parvenir à une acceptation mutuelle des décisions, ce qui se fera bien entendu dans un avenir plutôt lointain* ». En effet, en dépit d'un haut niveau d'homogénéité dans les évaluations, des décisions divergentes sont prises, en raison des différences environnementales, mais aussi de la diversité des procédures et des disciplines scientifiques impliquées (biologie moléculaire/études écologiques), ainsi que de considérations socio-économiques.

En France, plusieurs travaux ont été conduits récemment par l'AFSSA. Dans un document consacré à l'évaluation des risques relatifs à la consommation de produits alimentaires composés ou issus d'organismes génétiquement modifiés (janvier 2002)¹¹⁵, elle observe que dans le cas d'un OGM, du fait de l'introduction, de la modification ou de la suppression d'un caractère, l'organisme résultant est *a priori* différent et qu'en conséquence, l'évaluation du risque sur la seule démonstration de l'équivalence substantielle n'est pas suffisante. Cette étude sera analysée dans le paragraphe suivant. Différents essais doivent donc être réalisés, en particulier des essais de toxicité sur animaux d'une certaine durée, des essais sur animal de la tolérance au produit fini et des évaluations du pouvoir allergénique. Mais ces essais rencontrent certaines limites, liées à la mise en œuvre de nouvelles techniques encore au stade de la recherche (transcriptome, protéome et métabolome), à la faisabilité de certains essais (expérimentation sur des animaux en nombre suffisant et pendant une durée suffisante), et à l'évaluation des effets à long terme chez l'animal et chez l'homme (des essais

¹¹⁵ L'AFSSA avait été saisie le 22 octobre 1999 par les ministres chargés de la santé, de l'agriculture et de la consommation d'une demande d'avis.

cliniques sont ainsi envisagés, non seulement d'ailleurs pour des OGM, mais aussi pour des nutriments tels que les vitamines ou les minéraux parfois consommés en quantités importantes sous des formes concentrées).

Par ailleurs, l'AFSSA a organisé un colloque sur l'évaluation des bénéfices pour la santé des OGM dans l'alimentation¹¹⁶ qui a permis de prendre conscience de l'intérêt d'une évaluation des bénéfices face aux risques que représentent pour la santé l'utilisation de pesticides ou la présence de mycotoxines dans les plantes.

En revanche, il semble plus difficile de disposer d'études sur les modalités d'évaluation des effets environnementaux, comme des résultats des essais réalisés. On peut relever cependant une multiplication des études écologiques sur la dispersion pollinique. La directive 90/220/CE a fixé des lignes directrices, avec la prise en compte des « effets directs », « indirects », « immédiats » et « différés », l'évaluation des risques pour l'environnement s'effectuant « au cas par cas », ce qui conduit à moduler les exigences en fonction du type d'OGM concerné, de l'usage prévu et de l'environnement récepteur potentiel. L'annexe II de la directive 2001/18/CE pose le principe de méthodes communes d'évaluation des risques associés à la dissémination d'OGM et prévoit l'institution de mécanismes permettant la modification, la suspension ou la cessation d'une dissémination en fonction de nouvelles informations sur les risques associés à cette dissémination.

Il reste enfin à déterminer les conditions dans lesquelles les filières OGM, conventionnelles et celles issues de l'agriculture biologique peuvent coexister, ce qui fait l'objet d'un des « chantiers communautaires ».

Il est encore difficile de dresser un bilan des avantages et des inconvénients liés au développement des cultures OGM, même aux Etats-Unis.

Au cours de la mission effectuée dans ce pays, plusieurs difficultés ont été évoquées, liées d'une part à la diversité des caractéristiques environnementales des milieux de culture, les résultats variant selon l'environnement d'implantation, d'autre part à la nécessité de disposer d'études émanant d'organismes indépendants, la plupart des recherches effectuées aux Etats-Unis relevant du secteur privé et n'étant pas systématiquement publiées, et enfin à l'insuffisante concertation internationale sur ce point. C'est ainsi que l'EPA a regretté l'arrêt à partir des années 90 des échanges d'informations avec l'Europe et souligné l'intérêt des travaux menés au sein de l'OCDE, afin de combler le vide existant entre les pratiques commerciales et les dispositions normatives.

De ce fait, les conclusions restent encore lacunaires. La National Science Foundation, qui est une administration du gouvernement fédéral des Etats-Unis, tente ainsi d'encourager les recherches dans le domaine de l'évaluation du risque.

¹¹⁶ « OGM et alimentation : peut-on évaluer des bénéfices pour la santé ? ».

Si les autorités américaines disposent déjà de certains résultats¹¹⁷, de nouvelles orientations s'avèrent nécessaires. Ainsi la NSF considère qu'au-delà du consensus actuel concluant que les biotechnologies agricoles ne présentent pas plus de risques que les cultures traditionnelles, les autorités politiques devraient avoir le courage de dire que l'agriculture constitue une activité qui produit des effets négatifs, quelle que soit la technologie utilisée. Elle estime aussi que l'analyse des conséquences sur les pratiques agricoles se révèle complexe mais plus intéressante que les recherches actuellement effectuées sur les seuls produits.

¹¹⁷ Pour la betterave à sucre, l'utilisation d'OGM présenterait ainsi de nombreux avantages environnementaux. S'agissant des effets de l'utilisation des produits Bt sur la consommation des pesticides, les résultats dépendent des cultures. Pour le coton, son utilisation a permis une réduction de la consommation de pesticides « durs » dans les régions du Sud-Est. En revanche, pour le maïs, les résultats sont plus mitigés puisque les agriculteurs ne traitaient pas le pyrale par des pesticides avant d'utiliser le maïs Bt, l'augmentation des rendements, de 10 à 20% étant due au traitement lié à l'utilisation de ce produit. Selon certaines études, la baisse du coût lié à la diminution de la consommation de pesticides aurait été compensée par la hausse du prix des semences, mais le bilan resterait positif pour l'agriculteur en termes de gain de temps et de facilité du travail.

C – Les OGM dans l’agriculture, une illustration de la crise des biotechnologies en France et en Europe

1 - La perception des Français et des Européens sur les OGM est négative

Une mission d’information sur les enjeux des essais et de l’utilisation des organismes génétiquement modifiés, que votre rapporteur à l’honneur de présider, a été créée à l’Assemblée Nationale par la Conférence des Présidents le 5 octobre 2004. Ce chapitre se limitera donc à dresser les grandes lignes des évolutions que nous avons observées depuis la publication en 1998 de notre premier rapport sur "l’utilisation des organismes génétiquement modifiés dans l’agriculture et l’alimentation" et sur les conclusions de la première conférence de citoyens organisée par l’Office Parlementaire d’Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. Nous nous interrogerons sur les raisons, liées à un déficit de débat pour certains, à un débat tronqué pour d’autres, faisant que la France et l’Europe ont, en ce qui concerne la perception des OGM par les consommateurs, une position négative et décalée au niveau mondial.

Les chiffres issus des enquêtes effectuées et cités dans le rapport de la FAO sur « la situation mondiale de l’alimentation et de l’agriculture en 2003 » datent de l’année 2000. Les réponses aux trois questions suivantes sont toutefois très évocatrices.

« Les avantages des biotechnologies sont-ils plus importants que les risques ? »

Pays	Avantages + importants	Risques + importants	NSP
Chine	72	17	11
Inde	69	18	13
Etats-Unis	66	27	7
Mexique	62	24	14
Brésil	55	32	13
Canada	55	37	8
Pays-Bas	55	37	8
Argentine	44	31	25
Australie	44	42	14
Afrique du Sud	43	20	37
Royaume-Uni	42	47	11
Allemagne	41	49	10
Espagne	39	36	25
Italie	34	48	18
France	22	54	24

Sources : Environics International 2000

« Les biotechnologies profiteront-elles à des personnes comme vous ? »

Pays	Oui	Non
Chine	78	22
Etats-Unis	71	29
Mexique	71	29
Canada	63	37
Brésil	63	37
Pays-Bas	57	43
Royaume-Uni	52	48
Allemagne	39	61
Espagne	34	66
France	32	68

Sources : Environics International 2000

« Soutenez-vous les applications biotechnologiques suivantes ? »

Pays	Oui	Non	NSP
Mise au point de médicaments	85	13	2
Cultures de végétaux transgéniques pour produire des plastiques recyclables	74	23	3
Cultures résistant aux rongeurs et nécessitant moins de produits chimiques	71	27	2
Cultures plus nutritives	68	30	2
Mise au point d'aliments transgéniques pour animaux pour avoir une viande plus saine	55	42	3
Clonage d'animaux pour produire des médicaments destinés à l'être humain	42	54	4

Sources : Environics International 2000 sur un échantillonnage mondial

Les résultats de l'enquête révèlent une différence de perception suivant les pays du monde. Cette perception varie selon que les pays cultivent ou non des OGM. Les consommateurs sont prêts à accepter les OGM si le bénéfice potentiel leur apparaît de nature à compenser l'incertitude générée par l'introduction de cette nouvelle technologie. Globalement la confiance dans les progrès de la science est plus forte dans les pays émergents et l'on constate que si nos concitoyens sont prêts à prendre tous les risques pour se soigner, ils restent plus réticents à l'introduction d'une technologie dans l'agro-alimentaire qui leur ferait prendre des risques potentiels pour se nourrir.

2 - Bref historique des plantes génétiquement modifiées en France

Les premières plantes transgéniques ont été construites, il y a maintenant vingt ans et c'est en 1986 que l'on est passé des essais en serre aux cultures expérimentales en plein champ. Aujourd'hui, 50 000 essais dans les champs portant sur 80 espèces de végétaux ont été réalisées dans une soixantaine de pays. Ces chiffres démontrent également qu'à l'inverse de ce qu'affirment les détracteurs des OGM, des essais en plein champ sont effectués depuis 18 ans, ces essais ayant toujours été précédés d'essais sous serre. Alors qu'en 1996, la superficie totale des cultures de plantes génétiquement modifiées s'élevait à 2,8 millions d'hectares, elle atteint en 2004 plus de 70 millions d'hectares, soit cinq

fois la surface totale des grandes cultures en France. La superficie totale des cultures de plantes génétiquement modifiées a augmenté depuis dix ans d'une moyenne de 50 % par an, avec une augmentation record (x 4,5) entre 1997 et 1998.

La France a eu une activité très importante dans le domaine de l'expérimentation puisque de 1986 à 1996, il y a eu dans notre pays 3 000 essais représentant près de 400 dossiers, dont plus de 120 pour la seule année 1997. Près de 400 parcelles étaient cultivées en 1999. De 1999 à 2003, le nombre des essais a baissé brutalement. En 2003, seulement 17 dossiers ont été instruits (12 concernant le maïs, 2 la betterave, 1 le tabac, 1 la fétuque, et 1 le peuplier). 19 parcelles sur 56 ont été détruites. Les essais aux champs peuvent se dérouler sur plusieurs années. Les essais en 2003 comprennent donc des essais autorisés en 2003 et des essais pluriannuels autorisés les années précédentes. La superficie totale en expérimentation était de 16,9 ha (Midi-Pyrénées : 16 essais sur 1,7 ha ; Auvergne : 5 essais sur 10 ha ; Guyane : 1 essai sur le caféier qui a été détruit et dont la destruction n'a pas été revendiquée, sur 1,1 ha...).

En 2004, 46 essais étaient encore en cours, sur une superficie totale de 7,2 ha, la plupart en Midi-Pyrénées. Vingt-quatre essais ont été détruits, quatre ont connu un arrêt anticipé et dix-huit ont été épargnés.

Deux périodes jalonnent l'histoire des OGM en France.

La transposition de la directive européenne 1990/220 en droit français a été réalisée par la loi du 13 juillet 1992, dans l'indifférence générale. Pas le moindre communiqué de presse. C'est pourtant ce texte de loi qui a mis en place le système d'autorisation des expérimentations, l'utilisation en laboratoire étant du ressort de la commission du génie génétique et celle de l'expérimentation en plein champ de la commission du génie biomoléculaire.

En 1994, il y a plus de dix ans, la société Syngenta (ex Novartis , ex Ciba) a déposé en France, une première demande d'autorisation de mise sur le marché d'un maïs transgénique, autorésistant à la pyrale, autorisation accordée par le ministère de l'Agriculture et notifiée à la Commission Européenne au terme du déroulement de la procédure.

L'arrêté du 21 septembre 1994 stipulait que les autorisations pour la recherche et le développement ainsi que pour la mise sur le marché sont délivrées par le ministre de l'agriculture, après accord du ministre de l'environnement. Les plantes ne sont inscrites au catalogue officiel des variétés qu'après avis du Comité Technique Permanent de la Sélection des Plantes Cultivées (CTPS).

A la fin de l'année 1996, est apparu le « premier coup de théâtre OGM », puisqu'une controverse interne au « gouvernement Juppé » a opposé Mme Corinne Lepage, ministre de l'environnement, à M. Philippe Vasseur, ministre de l'Agriculture. Alors que M. Philippe Vasseur défendait l'utilisation

potentielle d'une nouvelle technologie, Mme Corinne Lepage s'appuyait sur l'incertitude de la qualité sanitaire des aliments transgéniques et évoquait le principe de précaution. Et le 12 février 1997, « un bien curieux jugement de Salomon » a été rendu puisqu'il suspendait la mise en culture de cette variété de maïs, sans toutefois en interdire l'importation et la consommation en France, décision totalement incohérente, dénoncée à l'époque par la fédération nationale des syndicats d'exploitations agricoles.

La bataille médiatique était lancée, mais elle n'a jamais été accompagnée du moindre débat. « La nourriture Frankenstein », le « soja fou », ou encore la « malbouffe » étaient associés aux OGM.

Le « gouvernement Jospin » a ensuite repris le dossier et M. Louis Le Pensec, ministre de l'agriculture, paradoxalement sans veto de Mme Dominique Voynet, ministre de l'environnement, a autorisé la culture de certaines variétés de maïs et a décidé d'inscrire le 3 février 1998, trois variétés de maïs résistant à la pyrale au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France.

L'année 1998 a marqué le début réel d'une clarification de la réglementation sur les OGM en France. Plusieurs nécessités ont été identifiées : définition de seuils de présence fortuite, information du consommateur et étiquetage, biovigilance, traçabilité, respect des filières séparées. Cette année fut marquée par la tenue de la première conférence de citoyens organisée en France, réunie par votre rapporteur à l'Assemblée Nationale du 20 au 22 juin 1998, après cinq mois de formation du panel de citoyens. C'est aussi le 7 juin 1998 qu'eut lieu en Suisse une « votation » repoussée par 65 % des votants. Celle-ci aurait interdit toute activité dans le domaine des biotechnologies, y compris dans la recherche médicale.

Le ministre, M. Louis Le Pensec, a repris les conclusions de mon rapport de 1998, autorisant en juillet 1998 la culture de plantes comme le maïs, pour lequel aucun risque environnemental n'était détecté, mais recommandant un moratoire de deux ans pour la mise en culture de lignées de colza résistant à un herbicide, tant que les risques de dissémination des gènes de résistance vers les espèces sauvages n'étaient pas évalués et maîtrisés et qu'un dispositif de vigilance renforcé n'était pas institué.

Dans le même temps, la polémique s'est étendue à toute l'Europe et de nombreuses voix se sont élevées pour réclamer une directive précise sur l'information du public et l'étiquetage avant d'accorder toute nouvelle autorisation de mise sur le marché.

3 - Un débat qui s'enlise

On connaît la suite : un moratoire s'est imposé dans toute l'Europe à toutes les espèces de plantes génétiquement modifiées tant qu'une directive européenne n'avait pas fixé les règles d'étiquetage et les seuils de contamination fortuite. Même si la question de l'information du consommateur et des seuils a ensuite été réglée en 2001, le dossier OGM s'est embourbé.

L'année 2002 a été marquée par une nouvelle conférence de consensus, organisée par le gouvernement français, qui s'est tenue au Conseil économique et social, sur l'expérimentation en plein champ. Le « rapport des quatre sages » (rendu par « les quatre sages », MM. André Babusiaux, Jean-Yves Le Déaut, Didier Sicard, Jacques Testard) a conclu à la nécessité de continuer la recherche, y compris en plein champ, en respectant les principes de précaution, de parcimonie et de transparence. Peine perdue, les destructions d'essais par les faucheurs volontaires ont redoublé en 2003 et surtout en 2004

A coups d'assertions et d'affirmations, sans que celles-ci ne s'appuient sur de véritables preuves scientifiques, les deux camps s'affrontent et cela donne l'impression que le débat s'est durci depuis 1998.

Il est impératif, de l'avis de votre rapporteur, de sortir du scénario immuable où les uns, « industriels philanthropes », prétendent régler les problèmes de la faim dans le monde, et les autres, « responsables associatifs visionnaires », se présentent comme les sauveurs de l'humanité et de la planète. Ces deux parties sont en réalité engagées dans un combat idéologique, car plutôt que de s'affronter sur les risques et les bénéfices de l'introduction d'une technologie ou d'évaluer les impacts économiques, en terme de propriété intellectuelle, de concentration des acteurs, les « combattants anti-OGM » ont avancé des arguments sanitaires, environnementaux pour faire peur, mais qui, à l'examen, se sont révélés invérifiables ou virtuels.

Cette vision manichéenne n'aide pas le citoyen à comprendre les enjeux. Celui-ci a tendance à rendre le progrès scientifique responsable des catastrophes sanitaires ou écologiques. Or, la science n'est en soi, ni bonne, ni mauvaise, elle est ce que les hommes en font par ses applications.

Deux constats préalables s'imposent. Dans les pays développés, les activités humaines, dont l'agriculture, ont endommagé la nature. L'agriculture intensive, l'utilisation non maîtrisée des engrais et des produits phytosanitaires ont épuisé les sols, réduit la biodiversité. Dans les pays du Sud, la démographie galopante, les besoins accrus en énergie, l'accroissement des surfaces cultivées ont généré la déforestation ou la désertification.

Mais l'agriculture n'est bien sûr pas la seule coupable, les actuels modes de vie des pays riches sont incompatibles avec le développement durable.

L'épuisement en quelques générations des énergies fossiles, la déforestation non maîtrisée, les pollutions, l'utilisation de produits chimiques, les rejets de gaz à effet de serre, l'épuisement des ressources en eau ont davantage contribué à la détérioration de la planète que le développement de l'agriculture. L'humanité a, de façon générale, privilégié le bénéfice immédiat, renvoyant à plus tard la réparation des dégâts, croyant de manière aveugle que la science et la technologie sauront toujours trouver des solutions.

Dans ce contexte, les OGM sont devenus le bouc émissaire tout trouvé, responsable de tous nos maux, victimes expiatoires désignées des déboires écologiques des pays développés dans lesquels, comme le dit Bernard Chevassu-au-Louis, Président du Muséum d'Histoire Naturelle, « les OGM sont devenus le totem fédérateur du refus des modes de production productivistes et mondialisés, de l'appropriation du vivant, des modes d'innovation technocratiques, pas suffisamment discutés avec la société ». Les biotechnologies représentent, pour certains, le mal absolu, incompatible avec le développement durable, ce qui est outrancier.

Dans la mesure où ce débat est idéologique, il est illusoire de croire que les améliorations techniques demandées par les détracteurs des OGM mettront fin à la controverse.

4 - Les techniques de la transgénèse végétale

a) Dans la nature, l'évolution s'est construite sur le transfert des gènes

A l'inverse de ce que prétendent les pourfendeurs des OGM, **les biotechnologies ne font qu'accélérer ce qui se fait tous les jours dans la nature ou ce que l'homme a réalisé depuis qu'il est devenu agriculteur.** Les croisements, les transferts de gènes sont le lot commun de la biosphère, y compris par le franchissement de la barrière des espèces.

L'évolution, certes très lente, par l'apport d'avantages sélectifs successifs, a permis la longue traversée des ères géologiques. Des virus, du matériel génétique ont « colonisé » des cellules bactériennes, végétales ou animales ; des gènes ont été échangés. La preuve même, c'est qu'en 4 milliards d'années, on est passé, grâce à l'évolution, de l'algue bleue à l'homme et que des milliers de gènes sont communs entre l'espèce végétale la plus simple *Arabidopsis* et l'homme... Ceci est illustré par la phrase de **François Jacob** : « *l'évolution c'est la somme des réussites, puisque la trace des échecs a disparu* ». La preuve même de ces transferts de gènes est que des virus oncogènes, susceptibles d'initier le processus de cancérisation, sont intégrés dans le matériel génétique humain de nos cellules. La plupart des cancers ont pour origine des mutations du matériel génétique.

Enfin, on sait, maintenant que le génome humain est décrypté, qu'il existe à l'intérieur d'une même espèce une grande variabilité génétique. Il convient donc de relativiser le transfert dans une espèce végétale cultivée d'un ou deux gènes supplémentaires. De surcroît, si ces gènes transférés n'apportent, après l'arrêt de la mise en culture aucun avantage sélectif, ils se perdront dans le grand brassage de l'hérédité.

b) Sélection classique ou génomique végétale

Dans le domaine alimentaire, les « biotechnologies modernes » se réfèrent à un ensemble particulier de techniques utilisées pour modifier génétiquement des organismes ; elle permet le transfert d'une substance génétique d'une espèce à l'autre, à l'aide des techniques de recombinaison de l'ADN. Les caractéristiques des biotechnologies modernes comprennent ainsi « la capacité de transférer des gènes entre des espèces sans aucun lien (et de préciser les gènes qui seront transférés) et l'efficacité avec laquelle les nouvelles formes de cultures, d'animaux et de micro-organismes (et leurs produits) peuvent être développées »¹¹⁸.

Sur les plans scientifique et technique, l'intérêt de la transgénèse, par rapport aux techniques classiques, réside à la fois dans l'élargissement des possibilités de création de nouvelles variétés, dans la précision des techniques d'insertion et dans la rapidité de création de la nouvelle espèce.

La diversité des procédés de transgénèse végétale est aussi généralement soulignée, le transgène pouvant provenir de la même espèce que l'organisme hôte ou d'une autre espèce et la transgénèse permettant d'activer mais également d'inactiver un caractère.

Si la génétique classique repose sur des « mutations » naturelles (qui sont des modifications ponctuelles du génome) ou provoquées grâce à des composés chimiques ou des rayonnements, la « mutagenèse » se distingue de la transgénèse, par le fait que cette dernière procède par l'insertion d'un ADN « nouveau » dans le génome. Elle permet en effet d'exploiter des gènes issus d'autres espèces, et même de franchir la barrière des espèces et autorise un contrôle de leur expression quantitatif, par modulation de l'intensité de l'expression des gènes, et quantitatif, par expression du gène dans telle partie de la plante.

Par ailleurs, des techniques biotechnologiques, comme les marqueurs génétiques, peuvent être utilisés par la génétique conventionnelle et permettent à la fois d'accélérer le développement de nouvelles variétés et d'élargir les possibilités d'obtention de nouvelles variétés.

Comme nous le verrons plus loin, il faut cependant indiquer que l'insertion d'un nouveau gène (par sélection classique ou par transgénèse) se fait

¹¹⁸ Rapport du groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale – OCDE – Conseil – C(2000)86/ADDI – 31 mai 2000.

au hasard, et qu'il existe un risque associé à la modification de l'expression d'un ou de plusieurs autres gènes situés au niveau de l'insertion. Cela s'est produit au cours de la thérapie génique menée sur des « bébés bulles » : le gène thérapeutique s'est inséré dans un gène suppresseur de tumeur, provoquant une leucémie. Cet exemple montre que c'est en poursuivant les recherches que l'on peut trouver une solution, et non en refusant a priori de poursuivre la recherche après un échec.

Les nouvelles techniques de la génomique végétale sont ainsi applicables aux sélections classiques ou par les méthodes OGM :

	Sélection classique	Génomique végétale (sélection classique)	Génomique végétale (méthodes OGM)
Variabilité génétique	“ Cultivars ” sauvages Identification phénotypique des caractères	Mutations par insertion Tilling Métabolome Séquences homologues	Autres génomes du vivant Nouveaux gènes Mutants d'expression
Introduction dans une lignée	Observation Phénotype	Localisation par marqueurs	Clonage
Fixation dans les lignées commerciales	Rétrocroisements sur population Sélection sur phénotype	Sélection assistée par marqueurs	Sélection assistée par marqueurs directs

Source : “ Evaluation de l'impact de la recherche en génomique végétale sur la filière agricole et alimentaire en France et en Europe ” - Etude confiée par le comité d'orientation de GENOPLANTE à la société ACS-Partners – Septembre 2003

5 - Les bénéfices des OGM

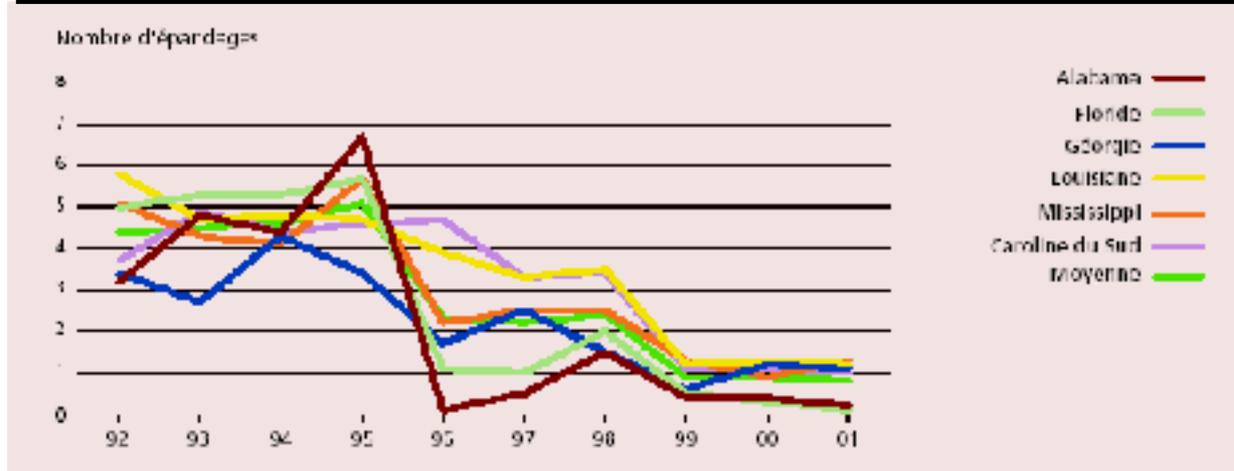
Il est apparu utile de dresser une sorte de tableau comparatif des risques et des avantages des OGM. Car, avant de juger, il faut évaluer les bénéfices attendus et les comparer aux risques potentiels.

a) Mieux protéger l'environnement

Le premier intérêt est paradoxalement que les plantes génétiquement modifiées devraient permettre de **mieux protéger l'environnement**, d'économiser et de valoriser les ressources naturelles comme l'eau, de réduire les traitements chimiques de produits phytosanitaires, de permettre une utilisation parcimonieuse des fertilisants et, en développant la biomasse, de mieux utiliser des ressources énergétiques renouvelables.

Si de nombreuses données internationales sont aujourd'hui disponibles et sont résumées dans le rapport déjà cité de la FAO sur « la situation mondiale de l'alimentation et de l'agriculture en 2003 », elles sont souvent difficiles à apprécier car la performance de l'agriculture dépend de très nombreux facteurs, comme le savoir-faire de l'agriculteur, les conditions climatiques, l'impact des insectes ou des microorganismes ravageurs, car une espèce donnée ne protège pas contre tous les ravageurs, l'utilisation à bon escient d'engrais ou de pesticides, les variétés de semences... Pour certaines cultures, comme le maïs et le soja, il est donc difficile de se prononcer. Comme nous l'ont confirmé de nombreux experts, les résultats sont significatifs dans le cas du coton, qui utilise 25 % du tonnage total des insecticides dans le monde. L'utilisation du coton résistant à la pyrale réduit de 30 % à 50 % la consommation d'insecticides, ce qui a une incidence sur la santé, car il y a, du fait de la réduction du nombre d'épandages, de la réduction des produits chimiques et toxiques par des produits moins nocifs, une baisse des intoxications des paysans en Inde, en Chine ou en Afrique du Sud.

Tableau 5 - Epandages de pesticides contre la chenille du coton dans plusieurs états américains de 1992 à 2001



Source : Feltz, Zepeda, Turner et Nelson, 1999

Le monde scientifique s'entend pour dire que les espèces résistant aux herbicides encouragent la production des cultures avec un nombre de labours limité, ce qui réduit l'érosion des sols.

Même si les recherches n'ont pas aujourd'hui totalement abouti, une deuxième génération d'OGM devrait permettre de sélectionner des plantes résistant à la sécheresse, ou poussant sur des terres à fort taux de salinité.

Des plantes génétiquement modifiées devront permettre une économie d'utilisation de l'eau pour l'irrigation. La disponibilité en eau sera sans doute en

lien avec le réchauffement climatique, un des grands problèmes écologiques du XXIème siècle.

Les querelles entre « pro et anti-OGM » sur les économies d'intrants devraient être arbitrées au niveau international par une expertise collective, publique et contradictoire.

b) Améliorer la qualité sanitaire et nutritionnelle des aliments

Ce deuxième intérêt, sans doute le moins mis en avant, réside dans **l'amélioration de la qualité sanitaire des produits**. Certaines plantes génétiquement modifiées ont pour effet d'éliminer les virus et les parasites pathogènes qui produisent des toxines et des métabolites indésirables. Un récent rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments vient de relancer la polémique, car il rapporte que **des maïs transgéniques résistant à la pyrale seraient moins sensibles aux contaminations de mycotoxines** sécrétant des fumonisines cancérigènes et démontre que le maïs transgénique aurait, de ce fait, un effet bénéfique inattendu.

Cette question peut apparaître provocatrice en elle-même. L'examen de l'incidence sur la santé en est à ses prémises. On ne mesure pas la traçabilité des OGM dans l'alimentation, et *a fortiori* on n'a pas procédé à des études épidémiologiques. D'autre part, dans la mesure où le risque est défini comme la probabilité d'un dommage et qu'on ne peut prévenir un risque qu'on ignore, on obtiendra une réponse à ces questions si on est capable d'organiser une surveillance sanitaire des millions de personnes ayant consommé des produits fabriqués à partir de maïs, de colza ou de soja transgéniques. L'OMS en 2002, le Conseil international pour la science en 2003 ont estimé que les aliments issus des espèces transgéniques actuellement cultivées sont « jugés propres à la consommation ».

Les avantages potentiels des aliments transgéniques pour la santé sont soit indirects, comme nous l'avons montré plus haut, grâce à l'utilisation réduite de pesticides ou à la baisse de la teneur en mycotoxines corrélées à la lutte plus efficace contre les ravageurs, soit directs, grâce à l'amélioration des qualités nutritionnelles et des goûts des aliments, à la réduction de la présence en composés toxiques, ou à la diminution des substances allergiques dans certains aliments, comme le riz ou l'arachide.

Le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) « OGM et alimentation : Peut-on identifier et évaluer les bénéfices pour la santé ? » (juin 2004) illustre bien cette problématique. A travers trois exemples d'expériences en cours et d'une analyse prospective sur les effets éventuels des microorganismes génétiquement modifiés, l'AFSSA a procédé à un examen critique des allégations portées par les adversaires ou les zéloteurs des OGM. Cette étude a été menée par compilation de toutes les publications scientifiques

parues sur ce thème. On peut d'ailleurs s'étonner que ce rapport n'ait pas suffisamment contribué à relancer le débat sur les comparaisons entre cultures OGM et cultures traditionnelles, chaque camp étant resté sur ses positions, n'ayant recherché dans ce rapport que les arguments susceptibles de renforcer ses propres thèses.

Les principales conclusions sont les suivantes. Elles peuvent être consultées sur le site de l'AFSSA¹¹⁹.

Le premier cas étudié concerne les plantes résistant à certains insectes ravageurs par l'introduction d'un gène de résistance à une toxine issue d'une bactérie présente dans l'environnement, *Bacillus Thuriengensis*.

« L'introduction de nouvelles variétés résistantes aux attaques d'insectes permet de diminuer considérablement la quantité de traitements insecticides et, dans les mêmes proportions, celle de matière active en particulier pour la culture de coton. Cependant des variations géographiques existent ».

« Dans les pays en développement, l'introduction du coton Bt a des répercussions sur la « santé » de l'environnement avec une moindre contamination par les produits insecticides, sur la santé des manipulateurs qui ne sont pas toujours bien formés aux risques chimiques qu'ils encourent en utilisant ces matières actives sans nécessairement appliquer toutes les précautions requises, sur l'économie de l'exploitation en libérant une main d'oeuvre, sur la qualité des sous-produits utilisés comme complément alimentaire en élevage villageois tels que la graine de coton qui sera vraisemblablement moins contaminée par les résidus d'insecticides ».

« L'introduction de variétés de maïs Bt permet de diminuer dans de nombreuses situations la contamination en mycotoxines consécutive aux attaques d'insectes sur la plante et le grain de maïs. Les résultats des études disponibles sont incontestables et marqués en ce qui concerne les fumonisines produites par des moisissures qui sévissent dans les climats des pays d'Europe ».

« Dans leur étude, Piva et al ont déjà observé une meilleure croissance chez le porc et le poulet nourris par du maïs Bt qui était moins contaminé en fumonisine B₁ que du maïs conventionnel. Indubitablement, la moindre présence de mycotoxines dans les maïs Bt, sous les climats tempérés européens constitue un point positif dont il serait possible de tirer profit pour accroître la qualité sanitaire des alimentations humaine et animale ».

Il est assez étonnant que ces résultats, qui constituent une pierre dans le jardin des détracteurs des OGM, soient restés confidentiels.

Les résultats du deuxième cas, concernant les avantages de la culture de la betterave sucrière tolérante au glyphosate, sont moins nets. D'après

¹¹⁹ www.afssa.fr

l'AFSSA, la betterave OGM tolérante aux herbicides ne modifie pas la qualité du sucre après élimination des fibres des polyphénols et des contaminants. Mais les rédacteurs pensent qu'il existe un intérêt pour l'agriculteur et pour l'environnement, dans la mesure où le glyphosate est peu liposoluble par rapport à d'autres herbicides, ce qui réduit le risque de bioaccumulation et diminue le risque de dispersion dans l'air lors de son épandage.

L'exemple du riz doré (3^{ème} cas) a été au centre d'une polémique très vive. Sur le constat, tout le monde s'accorde. Le riz est consommé par 3 milliards d'individus dans le monde. C'est l'aliment de base dans de nombreux pays d'Asie, du Pacifique, d'Afrique ou de Madagascar. La consommation moyenne journalière dans le monde pour des adultes est de 300g pour un homme et de 250g pour une femme. Le riz apporte des protéines (20 % des besoins), des glucides, qui constituent le tiers de la ration énergétique, de lipides (3 %), de micronutriments, mais contient peu de vitamines.

La malnutrition dans les pays du Sud provient à la fois de carences en protéines, mais aussi de carences en fer, en zinc ou en vitamine A. Plus de 100 millions d'enfants dans le monde sont concernés par des carences en vitamine A ; cinq millions d'enfants, chaque année, développent des maladies de l'œil, un à deux millions en meurent, et 500 000 enfants deviennent aveugles. Des produits d'origine animale peuvent fournir de la vitamine A, mais c'est aussi le cas de certaines plantes qui contiennent du β carotène, qui est un précurseur de la vitamine A.

Pour tenter de résoudre la question de la carence en vitamines, les nutritionnistes ont développé plusieurs approches :

- Améliorer la valeur nutritionnelle du riz par sélection classique.
- Enrichir directement le riz en nutriments comme le fer, le zinc ou en vitamine A.
- Tenter de modifier les habitudes alimentaires, en encourageant la diversification de l'alimentation : consommation de légumes comme les carottes ou les patates douces, de produits animaux, de fruits ou de riz brun, qui contient du carotène, plutôt que du riz blanc.
- Promouvoir l'allaitement maternel.

P. Beyer, I. Protrykus et *al* ont décrit, en 2002, la transformation d'un riz enrichi en pro-vitamine A par transgénèse ; le riz a été appelé « riz doré », car la couleur du riz habituellement incolore est modifiée par les réactions métaboliques.

Sachant qu'il faut entre 4 et 20 μ g de β carotène pour obtenir dans l'organisme 1 μ g de rétinol, donc de vitamine A, il faudrait pour un enfant, suivant les hypothèses retenues, consommer entre 270g et 2,5 kg de riz doré par jour pour supprimer les carences suivant les taux de conversion dans l'organisme ou la biodisponibilité de la vitamine A

Il ne peut, dans l'état actuel des résultats, s'agir que d'une complémentation en vitamines et non une solution miracle permettant, avec un seul produit transgénique, de régler les problèmes de malnutrition dans le monde. Bien des questions restent posées comme celle de la transposition des résultats expérimentaux actuels dans des cultures, avec des variétés de riz adaptées, celle de la fourniture gratuite des semences à des agriculteurs dont les productions sont essentiellement vivrières, dans la mesure où ils ne vendraient pas leurs productions à un niveau de revenu supérieur à un seuil qui pourrait être fixé au niveau international, ou encore celle des résultats des essais sur l'amélioration de la santé d'enfants nourris avec le riz doré.

A l'inverse, il apparaît indécent de rejeter d'un revers de main une technique qui pourrait augmenter la teneur en provitamine A dans le riz, et de refuser, au nom d'une idéologie, une technologie qui peut apporter une amélioration de la situation nutritionnelle de certains pays, et qui pourrait réduire la mortalité, la morbidité et les troubles de la vue chez ces enfants.

Les conclusions de l'AFSSA sont claires. Il apparaît que le riz doré n'est pas la solution pour supprimer toutes les carences en vitamine A, car aucune solution ne saurait résoudre le problème à elle toute seule...

« Il est peu contestable que le projet... a soulevé un enthousiasme excessif chez certains... Il ne s'agit pour autant pas là de fausses promesses, mais bien de vrais espoirs... ».

« Rien n'indique que la démarche qui a conduit à l'obtention des premières variétés de riz doré se dirige vers un échec. Elle doit donc pouvoir être poursuivie dans la sérénité avec les encouragements critiques de l'opinion publique ».

c) Les impacts économiques dans les pays du Sud : si les OGM permettaient de maîtriser les coûts de production ?

Dans le cas du riz doré, une présentation objective des conclusions précédentes aurait été préférable au titre récent d'un article du magazine *Sciences et Avenir*¹²⁰ « *Super riz ou supercherie* », dans lequel le titre racoleur ne reflète pas le corps du texte puisque le contenu de l'article est beaucoup plus équilibré. L'auteur résume bien la situation en écrivant « *on nourrira plus sûrement la planète en suivant la voie des OGM qu'en faisant confiance à une hypothétique redistribution des ressources mondiales* ». Quand il écrit par contre qu'il y a risque de « *disparition des savoirs traditionnels et appauvrissement de la biodiversité* », votre rapporteur n'est pas certain qu'il s'agisse d'une réelle menace, car la culture en grandes surfaces de maïs, OGM ou non, ne favorise pas la biodiversité. Les Etats-Unis ou l'Argentine l'ont appris à leurs dépens.

¹²⁰ *Sciences et Avenir*, décembre 2004.

Par contre, l'augmentation des rendements, notamment par la réduction des pertes infligées aux récoltes par des prédateurs, n'est pas une vue de l'esprit comme le montre le tableau suivant tiré du rapport rédigé par votre rapporteur en 1998 :

Bilan des pertes pour les principales cultures (en % de rendement)

	Riz	Blé	Orge	Maïs	PdT	Soja	Coton	Café	Moyenne Mondiale
Pertes malgré les traitements	52 %	34 %	29 %	38 %	41 %	32 %	38 %	40 %	38 %
Pertes en l'absence de traitements sanitaires	82 %	52 %	47 %	60 %	74 %	59 %	84 %	70 %	66 %

Source : Rapport « De la connaissance des gènes à leur utilisation : l'utilisation des OGM dans l'agriculture et l'alimentation » – Jean-Yves LE DÉAUT – OPECST (1998), d'après les chiffres de l'INRA

L'augmentation de la productivité peut non seulement permettre de nourrir à leur faim certaines populations, d'améliorer les équilibres nutritionnels, mais aussi, à terme, de réduire les surfaces cultivées.

La question principale que pose **le développement des biotechnologies dans les pays du Sud, est celle de la domination économique** que pourraient exercer quelques grands groupes agro-chimiques propriétaires des brevets d'insertion de gènes nouveaux et des produits phytosanitaires associés. On a vérifié dans l'exemple des génériques que les "industriels mondialistes" ne sont pas des philanthropes ; **c'est sur le terrain économique que devraient porter nos discussions dans les enceintes internationales.** Votre rapporteur est un peu scandalisé que des contestataires de pays nantis, qui bénéficient de tous les avantages du progrès lié à la société de consommation puissent refuser que des recherches tentent de trouver des solutions aux difficultés dans lesquelles se débattent les pays du Sud.

La technologie OGM fait l'objet de polémiques dans les pays développés, puisque le problème majeur de l'agriculture européenne et américaine est la surproduction. Tous les « censeurs des villes » oublient que des maladies dévastent les récoltes et que, dans bien des pays pauvres, les paysans n'ont accès à aucun produit de traitement. Dans les pays du Sud, la production en quantité suffisante de produits agricoles n'est pas un problème théorique ; il est réel. On ne peut pas abruptement affirmer que ces techniques ne sont pas adaptées et que l'amélioration des rendements passe exclusivement par des programmes de formation et de vulgarisation agricole. C'est en partie vrai, mais des semences de plantes traditionnelles résistant à la sécheresse ou à des sols salins devraient, par exemple, permettre d'améliorer la production alimentaire. La technique de la

transgénèse ne doit pas se substituer à l'amélioration des pratiques culturales des pays pauvres, mais peut contribuer à l'amélioration de semences mieux adaptées.

Comme nous l'avons déjà indiqué, la diminution significative des traitements insecticides ou herbicides, la simplification du travail du sol pour les agriculteurs, l'augmentation des rendements, peuvent être porteurs de retombées économiques.

Pour le coton Bt susmentionné, le rapport de la FAO a chiffré, de 1999 à 2001, les variations de rendement, les coûts des intrants (produits chimiques, semences) et les bénéfices résultant des économies de coûts. Les augmentations de rendement ont varié de 12 % pour le Mexique, 31 % pour l'Argentine, **300 % pour l'Afrique du Sud et 340 % pour la Chine.**

En Chine, l'étude faite par Pray et coll (2002) a montré que 80 % des petits agriculteurs chinois dans la Province de Shandong et près de 100 % dans celle de Hebei ont adopté le coton Bt, car les dégâts dus à la chenille du coton étaient catastrophiques et que des résistances aux pesticides chimiques s'étaient développées. Les études ont prouvé que les gains de rendement étaient d'autant plus importants que l'exploitation était petite. L'exemple de la Chine montre que si le transfert de technologies est opéré vers les petits agriculteurs, ils en retirent une part non négligeable de dividendes.

« Les cultures transgéniques ont eu des retombées économiques très positives pour les agriculteurs de certaines régions du monde... Les économies à l'hectare ont été très importantes par comparaison à la totalité des innovations technologiques des dernières décennies ».

Le rapport de la FAO évalue la répartition des bénéfices aux Etats-Unis entre les industriels (35 %), les agriculteurs (46 %) et les consommateurs (19 %).

La vraie question porte sur les conditions permettant d'une part aux paysans africains ou asiatiques d'avoir accès à ces semences et, d'autre part, d'orienter les recherches vers la solution de leurs problèmes. L'augmentation démographique est une réalité et la planète ne pourra nourrir deux milliards d'individus supplémentaires que si les productions augmentent. Dans le cas contraire, des forêts supplémentaires seront défrichées ruinant un peu plus l'équilibre fragile entre le poumon vert et les organes vitaux de la planète terre.

C'est une imposture de dire que les productions agricoles d'aujourd'hui pourraient nourrir la planète, si l'on omet de dire que ces productions proviennent principalement des pays développés et de quelques pays émergents. La lutte contre la sous-alimentation ne passe pas par un cloisonnement entre des pays producteurs riches, allouant une manne alimentaire à des pays consommateurs pauvres, mais par le développement agricole dans les pays les plus pauvres, permettant de lutter sur place contre la sous-alimentation et la malnutrition.

6 - Les risques sanitaires et les incertitudes sur les OGM

a) Les risques sanitaires

Après avoir analysé les bénéfices des OGM, il convient d'apprécier les risques qui existent, car toute politique ne peut être conduite que sur l'appréciation de la balance entre les bénéfices et les risques. La principale conclusion de votre rapporteur est que le débat, qui était centré en 1998 sur les risques sanitaires des OGM, s'est déplacé et, dans la mesure où les dangers sanitaires se sont avérés inexistantes, les détracteurs des OGM ont depuis cherché d'autres points d'achoppement, permettant de surmédiatiser le débat. Ceci s'est notamment vérifié lors des campagnes d'arrachage des expérimentations en plein champ des étés 2003 et 2004.

Les questions sanitaires étaient en 1998 au centre du débat dans la société et des interrogations du panel de citoyens. Les risques sanitaires des OGM sont restés gravés dans l'inconscient collectif de nos concitoyens. Ceux-ci pensent que si la télévision présente des destructions d'essais, si des présidents de région veulent interdire toute expérience dans les champs, c'est que le danger persiste. M. François Kourilsky, Directeur général de l'Institut Pasteur, l'un des cinq scientifiques français présents à Asilomar¹²¹ en 1975, résume cette position en déclarant : « *On est dans le domaine des risques potentiels, pas dans celui des risques avérés* », « *Je n'ai pas connaissance de problèmes sanitaires qui auraient été posés par les OGM* ».

M. Gérard Pascal, Directeur de recherche honoraire à l'INRA, Expert en sécurité des aliments à l'OMS, Président du comité scientifique, Directeur de l'alimentation humaine jusqu'à la mise en place de l'autorité européenne de sécurité des aliments, pense que « *les OGM posent de multiples problèmes, mais pas sur le plan de la sécurité sanitaire* ». Il ajoute que « *les problèmes d'environnement sont gérables* ».

Cela correspond aux déclarations de M. Marc Fellous, Président de la Commission du génie biomoléculaire qui pense que « *les OGM destinés à la thérapie génique sont potentiellement beaucoup plus dangereux qu'une plante génétiquement modifiée* ». Et pourtant, ils sont acceptés par l'opinion publique.

Même M. Guy Kastler, représentant la Confédération paysanne lors de l'audition publique du 2 décembre, a peu insisté sur les risques en matière de santé, privilégiant les problèmes économiques et environnementaux et se bornant à évoquer la controverse sur les expériences d'Aryad Pusztai en 1998, jamais reproduites, qui indiquent que des rats nourris avec des pommes de terre

¹²¹ C'est au cours de cette conférence qu'avait été décidé un moratoire sur les expériences de transgénèse jusqu'à ce que la communauté scientifique internationale fixe des règles communes.

transgéniques, sur lesquelles avait été greffé le gène d'une lectine toxique souffraient de prolifération de cellules génératives de la paroi stomacale.

Les problèmes posés par les détracteurs des OGM sont insolubles rationnellement, car la science moderne est fondée sur l'incertitude, et au bout du compte, le scientifique est toujours confronté à un problème de probabilités.

Le rapport conjoint des Académies de médecine et de pharmacie « OGM et Santé », présenté par M. Alain Rerat, Directeur de recherche honoraire à l'INRA, membre de l'Académie nationale de médecine, est encore plus catégorique. « *Les OGM représentent potentiellement, dans ce domaine, des outils puissants d'accroissement de la productivité des sols, assurant une meilleure protection des plantes contre les conditions adverses de milieu (actuellement : insectes, mauvaises herbes ; ultérieurement : aridité des sols, sécheresse, températures extrêmes) tout en préservant l'environnement et son capital d'avenir. Ils permettent également des progrès révolutionnaires en termes d'équilibres alimentaires, en enrichissant en certains macronutriments (acide oléique...) ou en certains micronutriments (fer, vitamine A) des plantes qui en sont pauvres ; ils peuvent ainsi contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires ou alors à celle de carences plus spécifiques comme la carence martiale... Ce potentiel de progrès est cependant obéré par les craintes irraisonnées des consommateurs, fondées sur une information parcellaire et souvent tendancieuse* ».

Il est en effet inquiétant qu'entre d'une part le Directeur général de l'Institut Pasteur, le rapporteur l'Académie de médecine, le Président de la Commission du génie biomoléculaire et, d'autre part, quelques rares scientifiques dont les publications sur le thème des OGM ont été souvent refusées d'être éditées dans des revues internationales à comité de lecture, nos concitoyens se rangent du côté de ceux qui prônent la peur.

La gravité de la situation doit ainsi être soulignée lorsque des organisations, guidées par des scientifiques ne respectant pas l'éthique professionnelle ou par des « amateurs » s'autoproclamant « experts », n'hésitent pas à mettre en cause l'honnêteté intellectuelle de scientifiques reconnus internationalement.

1) Les risques allergiques

La question relative aux risques allergiques est légitime, dans la mesure où on a observé depuis quelques années une augmentation très forte des risques d'allergies alimentaires. Ce risque existe pour les OGM puisqu'un gène nouveau va induire la production d'une nouvelle protéine, mais ce risque potentiel sera le même pour tout aliment nouveau, ou pour toute espèce nouvelle produite par des méthodes non transgéniques. Votre rapporteur pense qu'un paysan de la Meuse

s'expose à plus de risques en mangeant un kiwi, un letchi ou un pain au sésame, si c'est la première fois qu'il consomme ces produits - donc des centaines de protéines nouvelles - qu'un OGM produisant une nouvelle protéine, qu'il est plus dangereux de se parfumer avec un nouveau parfum que de consommer un aliment issu d'une plante génétiquement modifiée.

Il est évidemment dangereux d'aller " pêcher des gènes " dans des sources allergènes.

En outre, le stockage prolongé, la texturation, le chauffage, la fermentation peuvent augmenter l'allergénicité d'une protéine.

Le soja contient de 11 à 13 sources allergènes. Les Etats-Unis d'Amérique ont convaincu la FAO et l'OMS de la validité d'utiliser un gène issu de sources allergènes et d'évaluer le risque allergène de la protéine codée par ce gène en comparant sa séquence avec celle de protéines allergènes figurant dans des banques de données, sur la base de similitudes de l'alignement de six à huit acides aminés, puis d'étudier la dégradation de la protéine par digestion enzymatique et enfin, de rechercher la liaison entre cette protéine transgénique et les sérums de sujets allergiques à la plante dont est issu le gène, ou des allergènes répertoriés du même groupe.

La professeure Denise Monneret-Vautrin¹²², du CHU de Nancy, propose également d'analyser le risque d'allergénicité croisée de la protéine transgénique avec les allergènes existants et d'analyser le risque de modification de l'allergénicité des protéines de la plante transgénique. Les Américains refusent la recherche de cette allergénicité croisée, contestant la qualité de sérums qui dépendraient de banques commerciales. **Votre rapporteur recommande la création, en France, sous l'égide de l'AFSSA et de l'Institut national de veille sanitaire, d'un centre d'allergovigilance, comprenant une sérothèque de référence, qui existe déjà au CHU de Nancy.**

En résumé, la professeure Monneret-Vautrin, spécialiste européenne incontestée des allergies conclut que « *la surveillance du risque allergique des aliments est une légitime préoccupation, justifiée par la fréquence grandissante des allergies alimentaires. Les aliments transgéniques ne sont qu'un élément parmi d'autres méritant cette surveillance, dont les prémices rationnels sont clairement posés désormais. Sans oublier que cette biotechnologie conduira à la mise au point de matériels alimentaires qui permettront une immunothérapie spécifique prometteuse pour le traitement des allergies alimentaires et peut-être, d'aliments hypoallergéniques* ».

Des cas de risques allergiques d'OGM non commercialisés, détectés au préalable grâce à un sérum de sujet allergique au soja ont été décrits chez l'animal, mais on est loin du catastrophisme de la description de MM. L. Ceballos et G.

¹²²Co-auteur du rapport conjoint de l'Académie de Médecine et de Pharmacie (2003).

Kastler dans leur opuscule « OGM, sécurité, santé »- « Ce que la science révèle et qu'on ne nous dit pas », éditions Nature et Progrès (2004) : « *Récemment, une équipe a montré que la toxine Cryl Ac contenue dans certaines plantes Bt provoque des réactions allergiques des muqueuses et de l'ensemble du système immunitaire par sa capacité à pénétrer l'organisme suite à un simple contact sur la peau. C'est un immunogène aussi puissant que la toxine cholérique. Une souche Bt, qui cause une nécrose sévère chez l'homme, provoque la mort des souris en 8 h* ».

Votre rapporteur préconise une analyse au cas par cas des risques allergiques.

2) Les risques toxiques

Comme dans le cas des allergies, les risques toxiques des aliments génétiquement modifiés ont été testés. Cette thématique a également été au centre de nombreuses polémiques.

Les positions communément admises sont les suivantes :

- Le transgène est un fragment d'ADN. Il est dégradé dans le tube digestif.
- La protéine d'expression du transgène doit bien sûr être testée lors d'un protocole d'évaluation préliminaire à toute utilisation.

C'est davantage la diversité des commissions chargées d'examiner ce risque qui inquiète votre rapporteur, car dans le cas de l'autorisation de mise sur le marché, l'AFSSA est compétente, alors que la commission des toxiques donne un avis pour les produits phytosanitaires. Depuis 2003, l'Autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments instruit l'autorisation de mise sur le marché. Des avis divergents ont souvent caractérisé les évaluations de ces instances.

Enfin, un risque peut provenir de la persistance de produits dérivés des pesticides, dans la mesure où certaines plantes sont par définition résistantes à des pesticides utilisés pour détruire les mauvaises herbes.

Il revient à la commission des toxiques - puisqu'il s'agit de pesticides - d'évaluer ces risques potentiels. **Pour votre rapporteur, une réforme et une meilleure coordination entre le système national et européen d'évaluation s'impose.** Mais, dans ce domaine comme dans les précédents, il convient de relativiser. Certains experts doutent de l'utilité d'un système trop pointilleux d'évaluation de la toxicité. S'il y a un réel effet toxique, il sera mis en évidence ; si l'effet est discret, ce n'est pas l'allongement des tests de toxicité sur des animaux qui permettra de le détecter. Les méthodes classiques de la toxicologie ne sont pas assez sensibles pour mettre en évidence ces effets discrets.

Si on continue à vouloir persévérer dans cette voie, on risque de connaître de graves ambiguïtés, comme dans le cas du maïs MON 863 où les mêmes résultats avaient convaincu le panel Européen et l'AFSSA de l'innocuité du produit, alors que la CGB (compétente pour des expérimentations) avait demandé des informations complémentaires.

Votre rapporteur avait, en 1998, été l'un des premiers à réclamer **des études sur l'activation des gènes dormants après l'insertion d'un transgène**. Mais, cette demande devrait, dans cette hypothèse, s'appliquer à toutes les techniques de sélection génétiques, y compris celles utilisant les méthodes de sélection végétale qui sont « brutales » lorsque sont utilisés l'irradiation ou des mutagènes. **Il serait absurde et « criminel » d'accepter, comme le demandent les adversaires des OGM, des expérimentations sur deux ans**, car cela supposera des milliers d'animaux sacrifiés pour des résultats non significatifs.

M. Bernard Chevassus-au-Louis « enfonce le clou » quand il aborde la question du seuil de contaminants autorisés. *« On a pris 0,9 % au niveau européen sans base objective, car si le problème était toxicologique, je ne connais aucune toxique susceptible d'être tolérée à 0,9% »*. Ou les OGM sont dangereux et il faut les interdire, ou ils ne le sont pas et ils ne doivent pas être traités comme des poisons.

Les expériences menées depuis dix ans ont permis de connaître, de manière de plus en plus précise, les zones d'insertion des transgènes ; on est également capable d'isoler des sites d'insertion d'un même gène. On dispose aussi de collections de mutants d'insertion chez le riz, ce qui va permettre de rechercher l'incidence de l'insertion d'un gène sur l'expression éventuelle d'autres gènes de la plante.

Pour Mme F. Casse et M. F. Hervieu, dans « OGM et Santé » déjà cité, la conclusion est claire : *« Quoi qu'il en soit, les évaluations a priori et les surveillances instituées, en France comme en Europe, peuvent raisonnablement permettre de penser que le cadre réglementaire relatif aux OGM permet d'écarter tout danger sanitaire pour les consommateurs »*.

3) Les gènes de résistance aux antibiotiques

Les discussions en 1998 avaient tourné autour de ce thème et plusieurs dangers avaient été relevés :

- Passage du gène de résistance aux antibiotiques vers les bactéries du tube digestif. M. P. Courvalin, Chef de l'unité des agents antibactériens de l'Institut Pasteur, estimait que *« la stabilité thermique de l'ADN est telle que dans un certain nombre de cas, les gènes de résistance ne seront pas dénaturés par la préparation que subissent les aliments avant ingestion »*.

- Passage aux bactéries du sol de l'ADN des plantes transgéniques en décomposition, et notamment de leurs racines. M. P. Courvalin, estimait alors que « *l'ADN, contrairement aux idées reçues (...), est une molécule extrêmement stable dans les sols et que certaines espèces bactériennes telluriques peuvent spontanément et efficacement incorporer de l'ADN* ».

Aujourd'hui, ces arguments sont relativisés.

- Les gènes de résistance aux antibiotiques utilisés dans les plantes transgéniques de première génération sont déjà très largement répandus dans la nature. A titre d'exemple, le gène *bla* est porté par une souche de colibacilles sur deux. La majorité des êtres humains portent des colibacilles dans leur tube digestif à un taux de 10 à 100 millions par gramme, ce qui fait une excrétion quotidienne de 5 à 50 milliards de colibacilles porteurs de gène *bla* dans la nature par un individu sur deux.
- Bien que le transfert horizontal de gène de résistance depuis les végétaux vers les bactéries soit théoriquement possible avec une probabilité très faible, aucun transfert horizontal de gènes depuis les végétaux vers les bactéries n'a été prouvé dans la nature.

Les marqueurs de résistance aux antibiotiques ne présentent aucun risque pour la santé. L'AFSSA a, dans son avis (2002) sur l'évaluation des risques relatifs à la consommation de produits alimentaires composés ou issus d'OGM, conclu que les plantes génétiquement modifiées contenant des gènes de résistance à la kanamycine ou à l'ampicilline ne représentaient qu'un risque théorique, et elle le considérait comme négligeable pour la santé, dans la mesure où de nombreuses résistances aux antibiotiques avaient malheureusement déjà colonisé la fibre bactérienne.

Néanmoins, pour éviter d'introduire un risque supplémentaire, votre rapporteur avait proposé que ne soient plus acceptés les dossiers de plantes transgéniques contenant un ou des gènes marqueurs de résistance à des antibiotiques (1998). Cette position a été reprise par la FAO et l'OMS (2000), ainsi que l'Union Européenne. D'ailleurs, il semble exister aujourd'hui des méthodes permettant d'éliminer, chez les plantes, les gènes marqueurs. Un avis récent de l'European Food Safety Authority (EFSA) propose de classer ces types de résistance en trois classes selon leurs niveaux de risques.

Votre rapporteur propose donc que **les nouvelles autorisations de mise sur le marché soient refusées si les constructions contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques**, mais que les espèces déjà autorisées ou les expérimentations en cours puissent être autorisées encore pendant cinq ans.

Beaucoup de réponses ont ainsi été apportées depuis sept ans aux questions posées par les initiateurs du combat anti-OGM. Les questions posées

faisaient craindre des catastrophes, elles ont engendré la méfiance d'une partie de nos concitoyens. Les réponses techniques des scientifiques n'ont eu aucune influence et le front du refus a tendance à s'élargir puisque pour chaque interrogation résolue, de nouveaux questionnements apparaissent.

4) Les risques sériels

Les méthodes de toxicologie classiques destinées à détecter l'impact toxique de molécules, lorsque l'exposition humaine est très faible, sans que l'on puisse « forcer la dose » en expérimentation animale, ne sont pas assez sensibles pour mettre en évidence des effets discrets à long terme. Mais on peut se demander si les demandes croissantes de contrôle de sécurité n'ont pas pour seul but de bloquer la filière. Car, pourquoi soumettre un aliment contenant une substance extraite d'un organisme génétiquement modifié à des contrôles auxquels aucun aliment importé d'une autre région du monde n'a été soumis ?

Tous les arguments développés pour justifier l'apparition de nouveaux métabolites après insertion d'un gène s'appliquent également à certains aliments obtenus après sélection classique. Un effet discret peut être le fait de tout aliment, qu'il soit OGM ou non. Cette question est liée à celle que nous aborderons plus tard d'assurabilité et de prise en charge des risques sériels. Il s'agit d'un des points continuant à alimenter la controverse sur les OGM.

Il convient d'accorder une importance relative à la phrase passe-partout « On a des OGM dans nos assiettes ». Manger un OGM veut simplement dire que nous consommons un petit morceau d'ADN qui existait déjà dans la nature. Ce morceau de gène sera digéré, comme l'est l'ADN de tous les produits que nous ingérons tous les jours dans les aliments que nous mangeons. D'autre part, n'oublions pas que des bactéries ou des microorganismes accompagnent nos rations alimentaires quotidiennes. Le fromage au lait cru détient le record de microorganismes ingérés puisqu'il contient un milliard de germes par gramme.

L'approche de la France qui demande à tout candidat à la mise sur le marché de prouver qu'il n'y a pas de risque est totalement différente du modèle américain dans lequel il revient à l'instructeur du dossier de démontrer qu'il y a un risque.

Votre rapporteur pense **qu'il conviendrait de soutenir les recherches sur la précision de l'insertion dans le génome et sur les interactions entre l'insertion d'un gène et l'expression du génome de la plante.**

b) Les risques environnementaux

Les questions relatives aux risques environnementaux restent au centre du débat sur les OGM. Elles concernent principalement :

- Le flux des gènes ou transfert génétique vers d'autres plantes.
- L'apparition de résistances chez les prédateurs.
- Le risque que des animaux transgéniques ou des microorganismes transgéniques s'échappent dans la nature.

1) Les flux de gènes

Cette question a été largement débattue lors de la controverse française sur l'expérimentation en plein champ. Les flux de gènes se produisent depuis que l'agriculture existe et des croisements entre espèces sauvages et cultures ont toujours existé.

Les flux de gènes, qui sont à la base de la variabilité végétale depuis des millénaires, ont été plutôt profitables. Un facteur essentiel dans la diffusion d'un caractère donné réside dans son adaptabilité au milieu environnemental, traduisant l'avantage reproductif qu'il confère à la plante, dans un environnement donné.

Le problème ne se pose pas pour le maïs, car il n'y a pas, en Europe, de possibilité de croisement avec les adventices sauvages, comme le téosynte, l'ancêtre du maïs originaire des hauts plateaux du Mexique.

Les croisements sont, par contre, possibles entre le colza et des espèces sauvages européennes comme la moutarde, la ravenelle ou la roquette bâtarde. Il n'y a pas de consensus sur ces questions et nous devons recommander de rester vigilants. Toutefois, il n'y a pas non plus d'exemple direct d'invasion massive par un hybride provenant d'une espèce transgénique d'une plante sauvage apparentée dans les pays qui autorisent des cultures d'OGM.

De nouvelles méthodes culturales ont été proposées. Cette question est au centre du débat sur la coexistence entre cultures transgéniques et agriculture biologique. On peut prévoir des périodes de floraison différentes des espèces transgéniques pour empêcher la pollinisation croisée, prévoir des zones tampons qui séparent la culture transgénique cultivée de champs avoisinants.

Votre rapporteur rappelle toutefois la nécessité de la biovigilance et souhaite que des recherches soient menées, en particulier sur les sites où ont eu lieu des expérimentations. Il demande notamment que l'apparition de gènes multirésistants à des herbicides soit étudiée.

La prudence s'impose, mais comme nous l'avons détaillé précédemment, **la priorité que nous devrions nous fixer est de réduire la consommation de pesticides et d'herbicides, ces produits phytosanitaires ayant un impact certain sur l'environnement et la santé humaine.**

2) L'apparition de résistance chez les prédateurs

Cette question a été notamment posée dans le cas du maïs Bt, résistant à la pyrale. Le développement d'une résistance à une toxine Bt rendrait le traitement classique, et notamment biologique, utilisant cette toxine inefficace. Dans cette hypothèse, il pourrait y avoir une augmentation de la densité de population de ravageurs et par contrecoup, une augmentation des moyens de lutte chronique comme les pesticides. Rien de tel n'a été constaté aujourd'hui dans les pays qui cultivent des plantes transgéniques.

Votre rapporteur recommande la prudence, mais aussi qu'une comparaison soit faite entre l'utilisation des biotechnologies et l'emploi de pesticides et d'herbicides. L'affaire du « Monarque » en 1999 a en effet provoqué une grande émotion dans la presse. Une équipe américaine (John Losey et coll.), a publié dans la prestigieuse revue « Nature », les conclusions d'une recherche qui démontrait non seulement que le maïs Bt tuait les larves de pyrale ou de sésame, mais que son pollen tuait également les chenilles du papillon Monarque. Cette étude a ensuite été réfutée par six publications éditées en 2001 dans une revue prestigieuse de l'Académie des Sciences (des USTPNAS).

Ces recherches ont montré que le pollen du maïs Bt n'avait que des conséquences négligeables sur la chenille du papillon « Monarque ». Toutefois, ces expérimentations contradictoires n'ont pas fait les titres des journaux en Europe.

Il aurait fallu dire en parallèle à cette information que, même si le pollen de maïs Bt avait une influence sur la larve du « Monarque » - ce qui n'aurait pas été en soi étonnant puisqu'il s'agit d'une larve d'un papillon voisin de la pyrale - le dégât pour l'entomofaune est moins grand si l'on réduit le nombre de traitements aux insecticides, car un pesticide ou un herbicide tue non seulement tous les insectes, mais dégrade aussi l'habitat des oiseaux.

Votre rapporteur recommande une gestion des effets sur les autres espèces par l'utilisation de techniques culturales appropriées, en créant notamment des zones refuges.

3) La biodiversité est plus menacée par l'agriculture intensive que par les OGM

L'homme ne parviendra jamais à modifier durablement la biodiversité par l'ingénierie génétique. L'industrialisation des pays riches, la démographie galopante, la déforestation des forêts équatoriales ont malheureusement conduit à une destruction systématique des espèces qui vivent sur notre planète. Et la culture du maïs, qu'il soit ou non transgénique, menace la biodiversité. Ce sont nos modes de production qui sont en jeu et si la démographie continue à galoper, nous aurons les plus grandes difficultés à préserver la biodiversité sur notre planète.

Dans le débat sur les OGM, l'apport des intrants à l'amélioration des rendements est généralement souligné, leurs limites sont aussi mises en évidence, tant en ce qui concerne la préservation des ressources naturelles, que sur le plan de la recherche d'une meilleure efficacité, de nombreux pathogènes de plantes n'étant pas sensibles aux pesticides actuellement commercialisés et certains agents pathogènes pouvant supporter sans dommage de fortes doses de pesticides.

La transgénèse constitue pour la protection des plantes, « une méthodologie efficace, nécessaire, mais non suffisante »¹²³. L'utilité tant des procédés chimiques, de plus en plus ciblés avec des effets secondaires de plus en plus réduits, que des procédés biologiques, reposant sur des préparations à base de virus, champignons, insectes, capables de limiter les populations de certains ravageurs et qui représentaient en 1998 5% des interventions phytosanitaires, demeure, comme est reconnu l'intérêt de la création de variétés végétales résistantes par des techniques de sélection classique.

Ses avantages intrinsèques, mais aussi ceux comparés aux inconvénients liés à l'utilisation des pesticides, sont cependant mis en valeur. Ainsi, par exemple, pour les variétés de maïs (Bt) transformés pour produire une toxine active contre la pyrale, on souligne que ladite toxine est active sur les insectes et non sur les mammifères et produite principalement dans les parties vertes de la plante, lesquelles ne sont pas consommées par l'homme¹²⁴.

Comme le rappelait un document émanant de l'OCDE¹²⁵, dans le domaine agricole, les objectifs tendant à augmenter les rendements ou à fixer l'azote, sont moins importants au sein de l'OCDE que dans les pays en développement, la population des pays développés estimant que, dans le domaine alimentaire, ses besoins quantitatifs et qualitatifs sont globalement satisfaits.

Des recherches sont orientées néanmoins sur la mise au point d'OGM résistants aux stress abiotiques (froid, sécheresse, salinité, chaleur) même si leurs résultats ne s'inscrivent pas dans le court terme. Actuellement, l'accent est mis sur les OGM dits de « deuxième génération », c'est-à-dire sur des caractères qualitatifs (modification des profils d'acides gras, de la composition protéinique, maturité des fruits après la récolte, amidons absorbant moins de matières grasses au cours de la cuisson).

En 1994, la tomate transgénique Flavr SavrTM de la société Calgene (Etats-Unis), à mûrissement contrôlable, a été mise sur le marché, mais est restée isolée et n'a pas connu de succès commercial parce que la variété parentale avait été mal choisie sur le plan des qualités organoleptiques.

¹²³ Guy Riba « La transgénèse, une voie alternative à la lutte chimique pour la protection des plantes », dans « les OGM à l'INRA ».

¹²⁴ Francine Casse, « Les plantes transgéniques : les risques et la réglementation », dans « Les plantes génétiquement modifiées », Académie des Sciences, décembre 2002.

¹²⁵ « *Biotechnology indicators and public policy* »..

7 - L'assurabilité et la responsabilité juridique liées aux risques potentiels des OGM

Cette question est majeure, puisqu'elle englobe non seulement la protection des consommateurs contre les risques sanitaires ou environnementaux qui pourraient apparaître à long terme, mais également la protection des agriculteurs contre les risques de contaminations de filières biologiques coexistant dans les mêmes régions de production. La conférence de citoyens avait souhaité, en 1998, que la responsabilité en matière de produits défectueux puisse être élargi aux OGM, mais ceux-ci, par définition, ne sont pas considérés comme des produits susceptibles d'être défectueux, puisqu'ils sont autorisés par les ministres concernés, après avis, au niveau national et européen, des commissions concernées.

C'est l'avis défendu par « l'UFC Que Choisir » qui réclame un régime de responsabilité spécifique, permettant de saisir le tribunal en cas de dommages sanitaires et souhaite que la loi inclue **le risque de pollution génétique**.

Votre rapporteur souhaite que cette question soit débattue dans le cadre du travail de la mission parlementaire sur les enjeux des essais et de l'utilisation des OGM, et que le texte de loi précise le régime de responsabilité. Il souhaite toutefois éviter qu'une législation nouvelle ne contribue à créer un nid de procédures et est opposé à la nouvelle loi allemande qui rend responsables les semenciers et les agriculteurs des alentours en cas de contamination, même s'il n'y a pas eu faute. Le cadre juridique de responsabilité pour faute lui apparaît suffisant, dans la mesure où des seuils de mélange entre cultures OGM et conventionnelles sont tolérés ; tout abaissement nouveau des seuils réclamés par certains anti-OGM reviendrait, comme en Allemagne, à interdire l'agriculture génétiquement modifiée.

Les assureurs sont opposés à toute éventualité d'assurer les semenciers ou les agriculteurs, puisqu'il est impossible de préciser le risque.

Le point le plus problématique m'apparaît être celui de la responsabilité juridique en cas de préjudices environnementaux et les responsabilités des pouvoirs publics, des semenciers, du producteur, devraient être précisées.

Mais avec plus de 80 000 000 d'hectares cultivés dans le monde en 2004, on considère que la cohorte des consommateurs est la plus grande jamais réunie dans une expérience, puisque les gènes transférés sont consommés en partie par l'homme ou dans l'alimentation animale, et qu'elle devrait permettre de détecter des effets marqués sur la santé, sur les flux de gènes ou l'apparition de résistances.

8 - Les enjeux économiques des OGM

Le développement des cultures OGM dans le monde et leur refus en Europe illustre la complexité des relations économiques mondiales. Les accords de Marrakech créaient, en 1992, l'Organisation Mondiale du Commerce, et avaient pour but d'instaurer le libre échange en matière d'échanges commerciaux internationaux.

La controverse des OGM a été un nouveau grain de sable dans les échanges agricoles, après les épisodes plus anciens des tourteaux de soja ou du bœuf aux hormones. Les consommateurs américains, avec l'aval de la puissante *Food and Drug Administration*, ont accepté la mise sur le marché des aliments issus des plantes transgéniques. Les autorités fédérales américaines n'ont d'ailleurs pas compris que les Européens aient refusé leurs importations et aient imposé, en 2004, des contraintes en terme d'information du consommateur et d'étiquetage.

a) Les enjeux internationaux

Nous disposons aujourd'hui de statistiques précises dans le domaine des cultures génétiquement modifiées. Il s'agit de données publiques dont la collecte est facilitée par l'existence de procédures d'autorisation, mais aussi privées, le secteur, fortement concurrentiel, faisant l'objet d'autorisations dans certains pays ou d'un suivi technologique systématique.

Les informations dont disposent les organisations professionnelles¹²⁶ révèlent plusieurs évolutions.

D'une part, depuis 1998, on a assisté à plus d'un doublement des surfaces cultivées d'OGM dans le monde. Soixante-sept millions d'hectares sont concernés en 2003 et la progression a été régulière depuis sept ans : 1,7 million d'hectares en 1996, 11 millions en 1997, 27,8 millions en 1998, 39,9 millions en 1999, 44,2 en 2000, 52,6 en 2001, 58,7 en 2002 et 67,7 millions d'hectares en 2003.

Sur ce point les industriels font valoir que si les débats sur les OGM dans l'alimentation en ont ralenti le développement, celui-ci est resté soutenu. " Les OGM s'imposent sur les marchés ", ce qui montre, prétendent-ils, qu'ils présentent un intérêt, non seulement pour les industries productrices, mais aussi pour les utilisateurs, et en particulier les agriculteurs des zones de production ou de distribution.

La répartition par zones géographiques est, d'autre part, très inégale. En 2003, environ 99% des surfaces cultivées sont concentrées dans cinq pays : Etats-

¹²⁶ Il s'agit des données communiquées par le groupe *Limagrain* et celles transmises par le GNIS, basées sur les travaux de l'ISAAA (*International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications*).

Unis (63,2%), Argentine (20,5%), Canada (6,5%), Brésil (4,4%), Chine (4,1%), Afrique du Sud (0,6%). Mais une évolution s'est produite depuis 1996 : la croissance des cultures OGM a été régulière dans les pays en voie de développement, ou du moins dans certains d'entre eux, passant d'une surface inexistante en 1996 à 20 millions d'hectares en 2003 ; pour ces pays le cap des 10 millions d'hectares a été franchi en 2000 et les surfaces ont doublé en l'espace de trois années. En revanche, pour les pays industrialisés, la forte croissance jusqu'en 1999 – la surface passant de quelques centaines de milliers d'hectares en 1996 à près de 33 millions en 1999 – après une pause l'année suivante, a connu une reprise, mais plus modérée qu'au cours de la période précédente, pour atteindre 47 millions d'hectares en 2003.

Distribution des cultures OGM par pays en 2000 et 2003

	Surface (Mha) 2000	Pourcentage 2000	Surface (Mha) 2003	Pourcentage 2003
Etats-Unis	30,3	68,0 %	42,8	63,0 %
Argentine	10	23,0 %	13,9	21,0 %
Canada	3	7,0 %	4,4	6,0 %
Chine	0,5	1,0 %	2,8	4,0 %

En troisième lieu, si les cultures OGM sont actuellement concentrées sur quelques espèces, pour ces espèces elles représentent une part croissante et importante des cultures.

Ainsi, en 2003, trois espèces couvrent 95% des surfaces “ OGM ”. Le soja en représente 61,2%, le maïs 22,9%, le coton 10,6%, le canola 5,3% et les autres espèces, moins de 1%. Le soja a connu la plus forte croissance, passant de 5 millions d'hectares en 1997 à plus de 40 millions en 2003.

Aujourd'hui, 55% des surfaces mondiales de culture de soja, 11% des cultures de maïs, 16% des surfaces de colza et 21% des surfaces de coton sont OGM.

Evolution des cultures OGM par espèce végétale entre 1996 et 2003

	Surface (Mha) 2000	Pourcentage 2000	Surface (Mha) 2003	Pourcentage 2003
Soja	25,8	58 %	41,4	55 %
Maïs	10,3	23 %	15,5	11 %
Coton	5,3	12 %	7,2	21 %
Colza	2,8	7 %	3,6	16 %

Enfin, les cultures OGM sont actuellement ciblées sur deux caractères, la tolérance à un herbicide et la résistance aux insectes, qui représentent 99% des surfaces. Entre 1996 et 2003, la tolérance aux herbicides a connu une très forte croissance, pour atteindre 50 millions d'hectares en 2003, contre 10 millions pour la résistance aux insectes (2002) et environ 7 millions pour une tolérance aux herbicides associée à une résistance aux insectes.

Les technologies Monsanto y sont très largement dominantes, avec 95% des surfaces (tolérance herbicide : 73,4%, résistance aux insectes (Bt) : 18%, Bt et tolérance aux herbicides : 8,6%).

Dans ce contexte, le paysage OGM européen est presque inexistant. Il se limite à ce jour à 32 000 hectares en Espagne, quelques centaines d'hectares en Allemagne, quelques milliers d'hectares en Bulgarie et 70 000 hectares en Roumanie.

Les statistiques relatives aux essais au champ donnent des informations sur les variétés susceptibles d'être commercialisées dans deux à cinq ans, mais les indicateurs méritent d'être affinés et devraient couvrir les produits non alimentaires, comme ceux issus de l'horticulture.

La base de données BioTrack, mise en place par l'OCDE, comprend d'une part, des données sur les produits issus de la biotechnologie moderne autorisés sur les marchés¹²⁷ (type d'organisme, entreprise ou institution ayant déposé la demande d'autorisation, code du produit, pays ayant autorisé pour la première fois le produit et année de délivrance de cette première autorisation) et, d'autre part, des données sur les essais au champ dans les pays membres de l'OCDE. Pour ces pays, les essais portent actuellement sur les variétés suivantes : maïs 38%, colza 13%, pomme de terre 12%, tomate 10%, soja 9%, coton 7%, tabac 5%, cucurbitacées 2%, betterave à sucre 2%, luzerne 1% et bactéries 1%.

En 2002, les biotechnologies de seconde génération¹²⁸, celles axées sur la qualité, qui devraient offrir de plus grands avantages aux agriculteurs et pour l'environnement, représentaient 19,2% des essais en champ aux Etats-Unis et 12,7% pour l'Union européenne.

¹²⁷ Le document (ENV/JM/MONO(2002)7) d'orientation sur la formulation d'un **identificateur unique** pour les plantes transgéniques vise à mettre en place un code alphanumérique qui renvoie à l'évènement de transformation (et non à la nouvelle variété, par exemple) et englobe un signe de vérification. Les travaux dans ce domaine ont été engagés par l'OCDE depuis 2000. Cet identificateur est conçu notamment comme une " clé " donnant accès aux informations contenues dans la base de données de l'OCDE sur les produits issus des biotechnologies modernes qui ont fait l'objet d'une autorisation sur le marché. Bien que les principes et les éléments essentiels aient été initialement conçus pour des plantes, ils peuvent éventuellement s'appliquer à d'autres produits. La formulation de cet identificateur incombera aux promoteurs des produits transgéniques qui devront le transmettre aux autorités nationales compétentes lors de la première demande d'autorisation d'utilisation à des fins commerciales, à charge pour ces autorités de le communiquer à l'OCDE lors de la délivrance de l'autorisation.

¹²⁸ Cette notion englobe souvent les OGM résistants aux stress environnementaux.

Le tableau suivant, extrait d'un document de l'OCDE¹²⁹, montre que, pour les recherches relatives aux caractères ciblés sur la qualité, le secteur privé investit peu, surtout dans l'Union européenne. S'agissant des processus alimentaires, l'intérêt du secteur privé s'est réduit depuis 1996 aux Etats-Unis.

Essais aux champs aux Etats-Unis et dans l'Union européenne

	Etats-Unis			Union Européenne		
	Nombre	%	Part du secteur public	Nombre	%	Part du secteur public
Tolérance aux herbicides	2 509	27,5 %	4,9 %	980	48,0 %	9,5 %
Résistance aux insectes	3 800	41,7 %	16,3 %	477	23,4 %	18,7 %
Autres caractères agronomiques	394	4,3 %	25,3 %	86	4,2 %	61,6 %
Technique	669	7,3 %	47,3 %	238	11,7 %	14,7 %
Qualité du produit	1 750	19,2 %	15,0 %	259	12,7 %	29,0 %
Total	9 122	100,0 %	15,0 %	2 040	100,0 %	16,9 %

Source : A. Arundel " Agro-biotechnology, Innovation and Employment " - Science and Public Policy 2002

Depuis le moratoire, en quatre années, 39% des entreprises privées de biotechnologie et des instituts de recherche publics ont radié leurs projets de recherche relatifs aux OGM pour l'agriculture et le nombre d'essais expérimentaux en champ, pourtant non couverts par le moratoire, a diminué de 76% par défection spontanée. Selon les estimations de la Commission, 61% des entreprises privées de biotechnologie en Europe ont annulé les projets de recherche sur les OGM depuis 1998¹³⁰. En Europe, le nombre d'essais en 2003 était plus bas que celui enregistré en 1992. Alors que ce nombre dépassait 250 en 1997, il a diminué fortement en 2000 (de l'ordre de 125), pour atteindre près de 80 essais en 2001 et quelque 50 essais en 2002. Le nombre de dossiers soumis à la CGB - la commission du génie biomoléculaire - en France et autorisés a régressé de 50% de 2001 à 2003, passant de 30 à 15¹³¹, en raison notamment des destructions illégales perpétrées¹³².

¹²⁹ DSTI/DOC(2003)5, précité.

¹³⁰ Etienne Magnien, Chef d'unité, Direction " Biotechnologie, agriculture et alimentation ", Direction générale Recherche, Commission européenne. " Une recherche éthique et une réglementation responsable, pour une agriculture intelligente ". " Lettre d'information sur les plantes transgéniques " (CFS, GNIS, UIPP).

¹³¹ Alors qu'en France, on comptait environ 60 essais au champ en 2002, aux Etats-Unis, plus de mille dossiers de demandes d'expérimentations sont déposées chaque année et plus de 25% émanent d'universités pour des objectifs de recherche fondamentale (plaquette " maiz'europ' ").

¹³² Selon un document établi par le ministère de l'agriculture, 19 essais ont fait l'objet, en 2001, de destructions illégales (bilan des destructions 2001). Selon un document fourni par le GNIS, ces destructions ont porté notamment sur des essais de tolérance au glyphosate sur la betterave sucrière, le maïs, de tolérance au glufosinate sur le maïs, de tolérance aux fusariums sur le maïs, de résistance au stress hydrique sur le maïs,

Un document européen¹³³ analyse les perspectives de diffusion des biotechnologies végétales en Europe.

Pour apprécier ces perspectives à court terme (5 ans), elle prend en compte les autorisations intervenues et les demandes déposées en Europe à la date de l'élaboration dudit document (14 plantes GM ont été autorisées avant 1998, aucune depuis ; 13 demandes d'autorisation avaient été formulées sur la base de la directive de 1990 et 19 sur la base de la nouvelle directive de 2001), les autorisations données dans les autres pays développés, notamment ceux qui exportent des produits en Europe (Etats-Unis, Canada et Argentine notamment), ainsi que les besoins de l'Union européenne. Si depuis le milieu des années 90, des évolutions ont eu lieu permettant à l'Europe de changer de fournisseurs pour ses importations (l'administration américaine estime que les pertes enregistrées, liées à la baisse de ses exportations de maïs vers l'Europe, se sont élevées à 300 millions de dollars par an), les productions d'OGM se sont aussi fortement développées chez la plupart des pays fournisseurs de l'Europe (Etats-Unis, Argentine, Canada, voire Brésil).

A moyen terme (5 à 10 ans), les essais au champ sont déterminants, puisqu'ils constituent un prérequis pour une approbation sur le marché. Or, en Europe, de 1998 à 2001, le nombre de ces essais a diminué de 76% et même de 87% de 1998 à 2002. Tant aux Etats-Unis qu'en Europe, les essais portant sur des caractères non agronomiques ont diminué, mais aux Etats-Unis les recherches à finalité pharmaceutique (molecular farming) se sont développées (1% des essais et 11% des projets menés en laboratoire).

Le document souligne que les abandons de projets de recherche en Europe reposent principalement sur des considérations non strictement techniques (par ordre d'importance : insécurité juridique, faible intérêt des consommateurs, incertitude des marchés).

b) Les risques de domination économique des pays qui possèdent les brevets

Dans la logique européenne, la clause de sauvegarde du protocole de Carthagène devrait permettre d'assurer la sécurité du consommateur, et dans celle

d'expression par le maïs de l'ADNc codant pour une lipase gastrique, financés par *Advanta, Monsanto, Cassades Semences, Meristem Therapeutics, Biogemma* et *Novartis*.

Pour 2003, un document fourni par le GNIS (situation au 18 août 2003) fait apparaître que 16 destructions ont eu lieu sur 62 essais ayant fait l'objet de décisions pluriannuelles délivrées en 2000, 2001, 2002 ou 2003. La pétition "défendons la recherche" lancée le 3 septembre 2003 fait état de 27 essais détruits au cours de l'été 2003, dont 22 transgéniques, soit près de la moitié des essais de plantes génétiquement modifiées mis en place en France en 2003.

Selon une réponse du ministère de l'intérieur à une question écrite (QE-AN-16 mars 2004) : 4 affaires de destructions ou de piétinements de cultures autorisées d'OGM ont été recensées par la gendarmerie nationale en 2002. En 2003, 16 affaires ont été recensées, pour une centaine de cultures expérimentales autorisées sur l'ensemble du territoire.

¹³³ "Review of GMOs under research and development and in the pipeline in Europe" – mars 2003 – EUR 20668 EN.

des Américains, l'Europe serait accusée d'instaurer, sous couvert d'OGM, des barrières non tarifaires. L'OMC doit, pour les tenants du libre échange, combattre toutes les limitations d'importation ou de vente des produits. Dans cette logique anglo-saxonne, la vente d'un produit est permise, si l'on n'a pas prouvé sa nocivité et si l'on n'a pas démontré qu'il existe des risques avérés de toxicité.

La doctrine des Etats-Unis veut que les fabricants de denrées alimentaires soient responsables *a posteriori* vis-à-vis des consommateurs, si les aliments se révèlent défectueux. Pour les tenants de cette doctrine la sanction du marché et la concurrence imposent de fait un niveau de qualité élevé. Cette philosophie est « aux antipodes » du système des pays latins dans lesquels l'Etat est en premier responsable de la sûreté alimentaire.

Ce dernier système demande au préalable à tout pétitionnaire de prouver l'innocuité du produit qu'il commercialise. Aux Etats-Unis, on donne la priorité à des mesures correctives *a posteriori* alors que les pays Européens prônent l'application du principe de précaution. Toute la question des OGM est résumée dans cette différence d'approche et elle se résume en une interrogation : « Peut-on prévenir un risque potentiel qu'on ne connaît pas ? ».

De surcroît, les groupes américains comme Monsanto, Dupont de Nemours ou Pioneer qui ont investi depuis plus de quinze ans dans les biotechnologies agricoles, veulent récupérer les dividendes des coûts de leurs programmes de recherche. C'est la raison du « *lobbying* » qu'ils exercent.

Le droit international sur les échanges commerciaux s'est compliqué avec l'adoption des récents traités internationaux : l'Union Européenne a signé le protocole de Carthagène relatif à la prévention des risques biotechnologiques, annexé à la convention sur la diversité biologique des Nations Unies, discutée pour la première fois au sommet de Rio de Janeiro, et entrée en vigueur en 2003. L'objectif de cet accord est d'établir des règles communes pour les mouvements transfrontaliers d'OGM afin de garantir, à l'échelle mondiale, la protection de la biodiversité et de la santé humaine, et d'évaluer les risques qui pourraient provenir du transfert, de la manutention et de l'utilisation des organismes vivants modifiés.

Le protocole prévoit une procédure d'accord préalable pour les produits qui pourraient avoir des effets contraires sur la conservation et l'utilisation durable de la biodiversité. Il stipule des règles exigeant la notification des exportations d'OGM, l'information préalable du public et l'identification des organismes vivants modifiés. Il est également prévu qu'un processus visant à rechercher les responsabilités et à réparer les torts causés par ces exportations sera mis en place.

La position prise par l'Union Européenne sur l'étiquetage et l'information du public est conforme aux règles de l'OMC. Elle est transparente et non discriminatoire. Cette question est au cœur même de la question posée par les échanges de produits issus d'OGM, car ces deux traités ont la même valeur juridique. Mais rien n'est prévu dans les conventions internationales pour arbitrer

entre la clause de sauvegarde des pays signataires du protocole de Carthagène, où l'Etat qui protège doit apporter la preuve du risque, et la répression de l'instauration de barrières non tarifaires par les signataires du traité de l'OMC.

Les décisions peuvent également s'appuyer sur des considérations socioéconomiques, découlant de l'impact des organismes vivants modifiés sur la biodiversité. Ce point est donc directement lié à celui relatif à la propriété intellectuelle.

En conclusion, s'agissant des inconvénients, après cinq ans de recul, à la lecture de plusieurs dizaines de rapports, il apparaît que le risque le plus important n'est pas le risque sur la santé. Pour votre rapporteur, le premier risque des OGM est avant tout socio-économique. La mondialisation de l'économie conduit à une concentration de l'industrie semencière et de l'industrie chimique dans le giron de quelques grands groupes multinationaux, qui veulent à la fois avoir la propriété des semences et des produits phytosanitaires associés. **Le moyen le plus intelligent pour nous opposer à cette appropriation économique n'est pas de bloquer l'utilisation de la technique, mais de l'utiliser au mieux de nos intérêts. D'une part, le combat serait perdu d'avance, puisque cette technique est utilisée par de nombreux autres pays en concurrence avec l'Europe. D'autre part, nous pensons que cette technique utilisée avec pertinence peut être utile à l'homme.**

c) OGM et propriété intellectuelle

La France a mis six ans pour transposer en droit interne la directive du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. Des débats très riches ont conduit, lors de l'adoption de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, à transposer dans le code de la propriété intellectuelle les articles 5 et 6 concernant le corps humain et ses dérivés. Les dispositions relatives aux inventions biotechnologiques ont été votées le 29 novembre 2004. Le texte a certes progressé, énonçant que le brevet ne protège que des inventions et non de simples découvertes. L'Europe a refusé de cautionner la brevetabilité du vivant qui était souhaitée par de grandes sociétés industrielles. Un gène n'est pas brevetable « en tant que tel ». Plusieurs questions restent toutefois posées après la transposition de cette directive.

Nous disposons en Europe d'un instrument très efficace de protection de la propriété intellectuelle. **Il s'agit du certificat d'obtention végétale communautaire.** Nous aurions dû imposer sa généralisation. Ce dispositif est toujours en vigueur. Il associe la possibilité d'utiliser le génome d'une variété pour une recherche de nouvelle variété, tout en rémunérant la propriété intellectuelle. C'est bien sûr un système que nous devons promouvoir, puisqu'il évite que les grandes sociétés ne s'accaparent des brevets pour imposer des verrous technologiques, empêchant de fait toute concurrence et stérilisant la recherche. La possibilité de breveter un gène devrait être associée à la description

précise de la fonction de celui-ci. Cette position concilie la liberté de recherche et la nécessité pour toute entreprise d'avoir un juste retour sur ses activités de recherche et de développement.

Le rapporteur du texte au Sénat, le Sénateur Jean Bizet, auteur avec Jean-Marc Pastor d'un rapport sur « Quelle politique des biotechnologies pour la France ? », a amélioré le texte « en conciliant le droit des brevets à celui des obtentions végétales ». Une disposition permet à l'agriculteur d'utiliser pour son besoin « des semences fermières », c'est le privilège de l'agriculteur. Le Sénat a rajouté une exemption visant à élargir le champ de l'exemption du brevet aux « actes accomplis en vue de créer ou de découvrir et de développer d'autres variétés végétales ». C'est le privilège du sélectionneur.

Mais, outre le fait que la position de l'Union Européenne n'est pas connue sur le privilège du sélectionneur, plusieurs autres parties du texte ne correspondent pas à nos convictions.

La directive ne stipule pas l'exemption de recherche qui devrait permettre d'utiliser toute invention brevetée à des fins de recherche. Nous avons en mémoire l'exemple de cette firme américaine qui, ayant breveté un gène utilisé dans la détection du cancer du sein, a prétendu interdire à l'Institut Curie de travailler sur ce gène, en revendiquant l'exclusivité de son exploitation. Nous devons refuser que le dépôt d'un brevet en amont ne bloque toute la recherche en aval.

S'agissant de la brevetabilité des gènes, votre rapporteur appelle l'attention sur le risque de croire qu'à un gène n'est associée qu'une fonction. Du fait de l'immense complexité de la machinerie cellulaire, la génomique nous enseigne que plusieurs fonctions peuvent être associées à un seul gène. Déposer des brevets en cascade sur une multitude de gènes peut donc conduire indirectement à breveter des fonctions virtuelles. L'article premier du texte semble poser quelques garde-fous, mais la transposition en droit interne de la directive européenne n'épuise pas le sujet. Votre rapporteur ne se sent pas autorisé à considérer que le débat est clos et demande au gouvernement et à l'Union Européenne des explications sur l'association des gènes et des fonctions dans la démarche de brevetabilité.

Il apparaît également indispensable de bien distinguer le droit du brevet et celui du certificat d'obtention végétale, de manière à prévenir les pratiques abusives de certains détenteurs de brevets. Votre rapporteur pense également qu'il faudrait élargir la possibilité d'octroyer plus facilement des licences obligatoires pour ne pas bloquer le développement de la connaissance. Certains grands groupes ont intérêt à refuser les cessions de licence pour limiter la concurrence.

Nous souvenant du contentieux ayant opposé les Professeurs Gallo et Montagné sur l'antériorité de la découverte du virus du SIDA, nous pensons qu'il est impératif de doter l'Europe de dispositions claires sur la propriété intellectuelle.

Votre rapporteur souhaite que la France demande, sans délai, une renégociation du traité de 1998 sur la propriété des inventions biotechnologies.

d) Les rapports entre les pays du Nord et les Pays du Sud

L'évolution des positions du Brésil et de l'Afrique du Sud sont intéressantes, car, bien que ces pays soient parvenus à des niveaux de développement différents, ils sont arrivés à la même conclusion : **le développement de leur agriculture ne pouvait faire l'impasse sur les biotechnologies**. Ils prônent donc une politique globalement favorable aux OGM.

1) Au Brésil, un régime d'autorisation provisoire des cultures transgéniques après une période de refus total des OGM.

Le Brésil a changé de politique en 2002. Après avoir été un farouche opposant aux OGM, les gouvernants ont dû se résoudre à l'évidence : les paysans cultivaient des OGM à partir des graines de contrebande acquises en Argentine. En 2002, l'Argentine était le deuxième pays du monde pour les cultures d'OGM avec près de 14 millions d'hectares de plantes cultivées.

Le Brésil a cultivé en 2003-2004, trois millions d'hectares soit 10 % de la récolte, principalement en soja. Ce chiffre tient seulement compte des contrats d'engagement liant les exploitants au ministère de l'agriculture. Il est probable que la production de soja transgénique soit en réalité bien supérieure et proche du tiers des surfaces agricoles cultivées. Le Président Lula s'est montré pragmatique et a autorisé les semis à titre provisoire, en attendant le vote d'une loi sur le biosécurité. En réalité, les semis avaient déjà commencé à partir des semences transgéniques obtenues lors des récoltes précédentes. Cette autorisation provisoire reprend en fait celles des années précédentes. La commercialisation est permise jusqu'en février 2006 et le texte ne reprend même plus cette année les dispositions excluant les semis dans « les territoires indigènes et zones considérées prioritaires pour la protection de la biodiversité ». L'examen par le Parlement brésilien de cette loi sur la biodiversité est attendu pour début 2005.

Comme dans de nombreux pays, une bataille a opposé le ministre de l'agriculture, M.Roberto Rodrigues et la ministre de l'environnement, Mme Marina Silva et l'arbitrage gouvernemental a confié à une commission technique nationale de biosécurité, liée au ministère de la recherche et de la technologie, et non à celui de l'environnement, l'examen des dossiers et l'autorisation des cultures.

La situation du Brésil fait dire aux « pro OGM » que le marché a parlé, car si les paysans se battent pour obtenir des semences, c'est que les rendements sont supérieurs et que la culture est plus facile. La production de soja transgénique en 2004, devrait dépasser les 60 millions de tonnes, soit le tiers de la campagne en cours.

Le Brésil risque d'ailleurs de concurrencer très sérieusement les Etats-Unis sur le marché du soja dans les prochaines années ; car le handicap majeur en zone tropicale étant le problème du désherbage, celui-ci disparaît avec les plantes résistantes aux herbicides.

2) En Afrique du Sud : Oui aux OGM, mais avec une législation originale

L'Afrique du Sud est le premier pays d'Afrique Sub saharienne à avoir réellement adopté les biotechnologies comme technologie clé et à avoir permis l'utilisation de la transgénèse dans l'agriculture.

En 2003, il y avait déjà 400 000 hectares cultivés principalement en maïs (60 %), en soja (30 %), en coton (10 %). La surface ne correspond qu'à 1 % de la surface agricole totale, mais d'une année sur l'autre, l'augmentation des surfaces concernées a été d'un tiers.

Cette position favorable aux OGM s'est doublée d'une véritable stratégie de développement des biotechnologies, correspondant à la « position en pointe » de l'Afrique du Sud en faveur du développement des médicaments génériques ; l'Afrique du Sud a de gros projets en santé humaine, en technologies microbiennes, en bioinformatique, elle s'est dotée de fonds de capital risque et de technopoles. Elle sera sans doute l'un des premiers pays d'Afrique à atteindre le seuil de 1% du Produit Intérieur Brut consacré à des dépenses de recherche et développement.

Face à cette politique, elle a adopté, en parallèle, un texte de loi original allant plus loin que les clauses obligatoires de mise en conformité avec le traité de Carthagène. La loi a prévu la gestion de l'exportation des ressources biologiques et le partage des dividendes avec les communautés indigènes, énonçant que :

- lorsqu'une entreprise agrochimique utilise « des ressources biologiques ou bien un savoir-faire traditionnel et indigène, les demandeurs du brevet sont obligés de dévoiler ces informations »,
- « lorsque l'objet de la demande concerne un savoir-faire traditionnel, ou bien un élément de l'héritage, le demandeur du brevet doit obtenir un consentement... afin d'en partager la propriété, le contrôle, l'utilisation et les avantages ».

L'Afrique du Sud, récent organisateur en 2003 du sommet mondial sur le développement durable, a la volonté de concilier biosécurité, biodiversité et biotechnologies. C'est en ce sens que sa position est originale et il conviendra d'examiner les rapports de force risquant de s'établir avec de grands groupes internationaux et ce pays sur le thème de la propriété intellectuelle.

9 - Le droit pour le citoyen de savoir et de choisir

L'information du consommateur est indispensable, car les questions que le public se pose reflètent une véritable inquiétude. Le refus global des OGM dans les sociétés européennes, l'invocation récurrente du principe de précaution correspond à une inquiétude profonde. Beaucoup de consommateurs font l'amalgame entre la maladie de la vache folle, le bœuf aux hormones, le poulet à la dioxine d'une part et d'autre part les OGM, entre science et application des technologies.

On doit expliquer au public à quoi sert la recherche et pourquoi nous avons besoin de l'introduction des biotechnologies dans l'agroalimentaire, car si on démontre que grâce à la recherche on diminue la quantité d'insecticides et de pesticides, on protège l'environnement, ou que l'on peut améliorer la qualité nutritionnelle des produits, il n'y aura plus d'opposition frontale. Ce ne sont pas des arguments techniques qui peuvent lever les craintes, ce sont des arguments politiques. Le consommateur n'acceptera les OGM, comme le paysan brésilien, que s'il y trouve des bénéfices. Le pire est donc de privilégier la culture du secret.

L'UFC « Que Choisir » ne dit pas autre chose en déclarant qu'ils ne sont pas opposés aux nouvelles technologies et donc aux OGM, si le processus d'évaluation est transparent, s'il n'y a pas de surcoût dû à la traçabilité payé par le consommateur et s'il y a, pour celui-ci, information totale et possibilité de choix. La question du surcoût découlant de l'adoption de seuils de contaminations fortuites trop bas est analysée plus loin.

Enfin, le panel de citoyens déclarait avec bon sens en 1998 que **n'ayant jamais été demandeurs d'OGM, ils souhaitent qu'on leur précise les bénéfices qu'ils pouvaient en attendre**. L'enlisement du débat depuis 1998 s'est d'ailleurs largement expliqué par le fait que les pays membres de l'Union avaient mis beaucoup de temps à s'entendre sur les demandes d'informations réclamées avec détermination par les opinions publiques.

Cette inquiétude qui s'est cristallisée sur les OGM constitue, pour le consommateur, la continuation logique d'une quête mythique de traçabilité des aliments qu'il mange. Le monde de l'alimentation a changé. Les circuits longs dus à la grande distribution se sont aujourd'hui généralisés. Dans les grandes surfaces, le consommateur ne connaît plus l'origine du produit qu'il achète, pas plus que sa composition. Les conditions de vie « moderne », lui imposent d'acheter des plats cuisinés, souvent surgelés. Les grands groupes agroalimentaires lui proposent même de faire la cuisine ou un régime à sa place. Il n'a donc pas confiance dans ces aliments recomposés, mélangés à des additifs ou à des conservateurs. Et en plus, maintenant, il y a des OGM qui viennent s'y camoufler ! Le mot est à la fois inconnu et inquiétant ; pour le public, l'aliment qui en contient n'est pas naturel... alors qu'il y a déjà quelques décennies, en

s'approvisionnement à la ferme, chez son épicier, on voyait, on connaissait, on palpaït les produits qu'on mangeait...

Cette incertitude sur les risques, ce besoin de mieux savoir d'où viennent les produits consommés, amènent à une première conclusion. Même si le risque n'est pas quantifiable, il est, à notre avis, nécessaire de prendre en compte le risque perçu par les consommateurs et d'éviter absolument de fustiger les "peurs irrationnelles" de citoyens supposés ignorants.

L'information passe par l'étiquetage et la traçabilité.

a) Le nécessaire étiquetage et la mise en oeuvre de la traçabilité des OGM

La question de l'étiquetage n'est pas aussi simple qu'il y paraît, parce qu'elle ramène non seulement à la fixation préalable de seuils de contaminations fortuites d'OGM, mais pose aussi plusieurs questions relatives aux :

- aliments issus d'organismes génétiquement modifiés destinés à la consommation humaine,
- produits dérivés d'OGM destinés à la consommation,
- additifs, arômes et dérivés, produits par des microorganismes génétiquement modifiés, ou enzymes produites par des OGM,
- aliments issus d'organismes génétiquement modifiés destinés à la consommation animale.

Le règlement CE 1830/2003 complété par des modalités d'application du 6 avril 2004 a répondu à ces questions. Le cadre réglementaire pour le commerce d'OGM en Europe est résumé ci- dessous :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- L'étiquetage est obligatoire au-dessus d'un seuil de présence fortuite de 0,9 % pour les produits OGM non transformés.- La présence fortuite pour des OGM évalués mais pas encore autorisés est de 0,5 %. Au-delà, la mise sur le marché est interdite.- Les denrées et aliments pour le bétail doivent être étiquetés. Ils concernent l'agriculteur et non le consommateur.- La traçabilité s'impose pour les OGM destinés à l'alimentation. Les documents d'accompagnement doivent préciser la liste des matières premières issues d'OGM lorsqu'il y a mélange et ces documents doivent être conservés cinq ans. |
|---|

- Dans le cas de produits élaborés à partir d'OGM, l'opérateur doit préciser l'origine de chaque ingrédient alimentaire produit à partir d'OGM, même si aucune trace d'OGM n'existe plus dans le produit final.
- Ces produits doivent être notifiés aux collectivités comme les hôpitaux, les restaurants, les cantines... même s'il n'existe plus, du fait de la transformation, de trace d'ADN dans le produit final.

De manière pratique, la traçabilité permet de suivre le produit tout au long de la chaîne de production et de distribution, de la semence aux produits alimentaires, y compris les denrées alimentaires hautement raffinées comme l'huile extraite de colza génétiquement modifié, la farine produite à partir de maïs génétiquement modifié ou la lecithine extraite de soja génétiquement modifié, utilisée dans la fabrication du chocolat.

Les réponses apportées par la Commission européenne correspondent à un compromis politique qui ne satisfait pas votre rapporteur sur plusieurs points. Il est évident que la stratégie des détracteurs des OGM est simple. **En rendant la réglementation de plus en plus sévère, ils veulent bloquer l'utilisation totale de la technologie.**

M. Kourilsky, Directeur général de l'Institut Pasteur, a déclaré qu'on « arrive aujourd'hui à des questions sur la sécurité d'une telle finesse, qu'il n'y a même plus de réponse possible ». C'est un peu ce qui se passe en matière de réglementation. **Le curseur est allé trop loin dans le traitement de risques qui ne sont pas avérés et la complexité et la sévérité de certaines dispositions risquent de constituer, à l'avenir, un véritable nid de procédures et compliquer l'utilisation des techniques de transgénèse.**

De plus, un certain nombre de pays du Nord ou du centre de l'Europe ne seraient pas mécontents de porter des coups à l'agriculture française qui coûte, d'après eux, trop cher aux finances européennes. Certains militent pour la modification du règlement sur au moins quatre points nouveaux :

- la nécessité d'étiqueter la viande ou les œufs provenant d'animaux ayant consommé des organismes génétiquement modifiés,
- l'abaissement de la présence fortuite pour des OGM évalués mais non autorisés ou pour des OGM en expérimentation à un seuil inférieur à 0,5%,
- l'abaissement des seuils de contamination tolérés pour les produits issus de l'agriculture biologique,

- l'étiquetage obligatoire des produits fabriqués par des OGM comme les enzymes, mais qui ne contiennent plus aucune trace de l'ADN **transféré.**

La mission d'information de l'Assemblée Nationale abordera ces questions, mais plusieurs points apparaissent aberrants dans ces propositions.

A partir de l'hypothèse développée précédemment et largement confirmée lors de nos auditions selon laquelle les seuils ne sont pas basés sur des risques sanitaires, car on ne connaît aucun produit toxique qui serait toléré à de telles concentrations, **on ne comprend pas**, comme le dit anonymement un expert de la commission européenne, **pourquoi ces produits sont traités comme « des matières radioactives avec des règlements identiques à des produits chimiques dangereux, des armes de guerre ou des précurseurs de drogue ».**

Selon l'avis de votre rapporteur, **il est stupide d'envisager l'étiquetage de viandes ou de lait d'un animal nourri avec des aliments génétiquement modifiés.** L'ADN d'un produit consommé par un animal est détruit, de même que les protéines sont détruites lors de la digestion, on ne peut que s'interroger sur les raisons profondes qui motivent cette demande. Ce serait le moyen à coup sûr d'interdire de fait la culture de toute plante génétiquement modifiée et la base légale à des procédures multiples sur le non-respect de la législation. Comment fixerait-on, par exemple, dans cette hypothèse, les seuils de tolérance pour qu'une alimentation soit considérée comme non OGM. L'animal qui aurait mangé une fois dans sa vie, une ration de tourteau juste au-dessus du seuil d'exemption devrait-il être indéfiniment classé OGM ? Y aurait-il des seuils de contamination pour les animaux ?

D'autre part, votre rapporteur est personnellement opposé à la classification dans la catégorie « OGM », des produits issus d'OGM dans lesquels on ne détecte plus le produit transgénique. Il n'aurait pas fallu classer dans cette catégorie les produits dérivés d'OGM, comme l'huile ou la lécithine, si le fabricant apporte la preuve de l'élimination de toute trace d'ADN. Le résultat sera que tout industriel aura tout intérêt à fabriquer hors d'Europe des ingrédients comme l'huile de maïs ou de colza, de la lécithine de soja, puisqu'on ne saura pas prouver que ces produits sont issus ou non d'OGM.

Le sujet suivant est technique, mais il illustre le paradoxe réglementaire des aliments génétiquement modifiés. Il y a une aberration totale et une certaine hypocrisie à ne pas considérer comme génétiquement modifiés des produits, notamment en laiterie ou en fromagerie, qui ont été fabriqués à partir d'OGM ou de protéines fabriquées par des OGM, au motif qu'il n'y a plus de traces d'ADN alors qu'un produit extrait directement d'un OGM doit, lui, être étiqueté, même s'il ne contient plus de trace d'ADN. La raison est sans doute liée à la recherche d'un compromis politique, mais cette décision est totalement irrationnelle. Il faut dire qu'à la Commission à Bruxelles, un autre responsable de l'administration nous a indiqué que si l'on avait étiqueté tous ces produits fabriqués à partir

d'OGM, le tiers des produits alimentaires auraient été étiquetés « génétiquement modifiés », ce qui aurait banalisé l'information. Votre rapporteur a constaté que même à Bruxelles, aucun responsable ne croit au sérieux des mesures qui ont été proposées.

Pour « enfoncer le clou », il est évident qu'il vaut mieux, pour des raisons de sécurité sanitaire, utiliser de la chymosine fabriquée par un microorganisme génétiquement modifié que cette même enzyme extraite de caillette de veau (ou de bœuf), avec les risques potentiels associés de transmission de prions que l'on connaît aujourd'hui.

Le seuil de contamination accidentelle prévu à 0,5 % risque de poser avec acuité le problème de la coexistence entre l'agriculture biologique et l'agriculture utilisant des semences génétiquement modifiées. Il n'est pas possible de « séparer » totalement l'espace rural et il est sans doute trop contraignant d'imposer pour des plantes génétiquement modifiées des conditions qui ne sont exigées ni pour des semences hybrides ni pour celles issues de procédés classiques de sélection. Il est d'ailleurs paradoxal que l'agriculture biologique tolère un seuil beaucoup plus élevé de « non bio » (5 %) pour obtenir le label AB, alors qu'elle réclame l'exclusion de toute trace d'OGM.

Votre rapporteur pense donc que le même seuil devrait être appliqué pour toutes les contaminations fortuites sur des produits autorisés (autorisations de mise sur le marché, exportations, expérimentations de cultures biologiques...). Cette suggestion se justifie par le fait que si le produit était dangereux, l'autorisation correspondante aurait été refusée. Il est important de refuser toute demande d'abaissement des seuils de contaminations fortuites, notamment parce qu'avec l'amélioration des techniques d'analyses, on risque de détecter des OGM partout.

M. Pierre PAGESSE, Président de Limagrain, a défendu, en audition publique, la position de l'association générale des producteurs de maïs, en indiquant que s'il était possible techniquement de respecter des seuils de contamination de 1 %, il pensait qu'au seuil de 1 %, le surcoût de la production était tel que si les cultures étaient développées, il serait difficile de respecter ce seuil économiquement, arguant du fait que les flux de gène existent déjà entre deux parcelles de variété différentes. Il préconise de s'aligner sur les Japonais qui ont fixé un seuil réaliste à 5 %, les Suisses qui ont retenu 3 % et même les agriculteurs « bio », qui acceptent des contaminations de 5 %. « Pourquoi peut-on **étiqueter un aliment bio**, donc pur à 95 %, et exiger un seuil différent pour les OGM ? ». La controverse est claire. Ceux qui veulent éradiquer les OGM militent pour une réglementation de plus en plus rigoureuse en abaissant les seuils. Ce faisant, ils veulent empêcher le développement de la technologie transgénique, car, comme le dit M. Guy KASTLER, il y a, chez les zélés des OGM « une volonté délibérée de dissémination de gènes transgéniques au maximum dans l'environnement pour mettre l'ensemble de la société devant le fait accompli ».

b) La guerre des seuils des contaminations fortuites d'OGM

Au niveau européen, dans le domaine alimentaire, le processus décisionnel est grippé. Les évaluations scientifiques ne sont cependant pas la source principale de ce blocage. Si il est souvent difficile d'interpréter les résultats de ces évaluations et si ces résultats, surtout lorsqu'ils s'accompagnent de réserves, se présentent sous la forme d'un « ni oui, ni non », la difficulté essentielle semble résider dans l'impossibilité de parvenir à un consensus politique entre les Etats, dont les intérêts économiques divergent.

Les avis scientifiques ne sont pas toujours concordants¹³⁴. Pour le maïs MON 863, la Commission du Génie biomoléculaire a exprimé des réserves, tandis que l'AFSSA et l'Agence européenne de sécurité des aliments ont donné des avis favorables. Pour le maïs Bt 11, l'AFSSA et la Commission européenne ont adopté des positions différentes. En France, la principale source de divergences réside dans les exigences relatives aux conditions des essais pratiqués sur les animaux et sur l'interprétation qu'il convient de donner à leurs résultats.

S'agissant des mises sur le marché, aucune majorité qualifiée ne s'est dégagée au sein des Etats européens pour les autoriser ou les refuser et la Commission européenne a dû prendre la décision. Ce fut le cas pour le maïs doux Bt 11 et les maïs NK 603 « *feed* » et « *food* ». Aux Etats résolument ouverts aux biotechnologies végétales s'opposent ceux foncièrement hostiles, alors que d'autres adoptent des positions variables selon les espèces et/ou selon les utilisations (transformation, mise en culture, alimentation animale ou humaine).

Alors que, sous la pression notamment de l'OMC, les importations de produits GM en Europe vont suivre leur progression – 30 millions de tonnes de soja GM sont importés en Europe pour l'alimentation animale – les mises en culture sont bloquées. Une « **guerre des seuils** » s'est engagée. Pour les produits biologiques, si la réglementation européenne ne définit actuellement aucun seuil, des propositions ont été formulées pour en fixer, entre 0 et 0,9%. En ce qui concerne le régime de responsabilité en cas de « contamination », certains Etats comme le Danemark et l'Allemagne demandent une responsabilité totale, quel que soit le degré de contamination. S'agissant des semences, compte tenu des incidences que peuvent avoir des seuils trop hauts ou trop bas selon l'étendue des structures d'exploitation, le processus réglementaire engagé n'a pas abouti pour fixer les seuils qu'il était envisagé d'introduire afin de garantir, pour les produits finis, un taux de 0,9% soit, selon les propositions initiales, 0,5% pour le maïs, 0,3% pour le colza et 0,7% pour le soja. Les règles de coexistence, relevant de la compétence des Etats, sont par ailleurs susceptibles d'interdire *de facto* toute

¹³⁴ En revanche, pour les produits de santé soumis à la procédure unifiée (protéines recombinantes notamment), dès 1987 une procédure dite de « concertation » a été mise en place afin d'éviter les évaluations divergentes reposant sur des critères différents. Il existe aujourd'hui quelque soixante-dix molécules issues de l'ADN recombinant autorisées sur le marché européen, soit un nombre à peu près équivalent à celui des molécules du même type mises sur le marché des Etats-Unis.

culture « GM » et, alors que la Commission doit dresser en juillet 2005 un bilan des mesures nationales, tous les Etats européens n'ont pas notifié les mesures de coexistence arrêtées au niveau national.

On en arrive à se demander si cette guerre des seuils n'est pas purement tactique, les détracteurs des OGM exigeant des contraintes tellement fortes qu'elles entraîneront un surcoût pour le consommateur et démontreront que la coexistence est impossible entre les différentes cultures.

L'évaluation au cas par cas permet d'analyser les « dangers » potentiels liés au transgène inséré, aux caractéristiques de l'organisme hôte dont les possibilités de croisement sont extrêmement variables et aux échelles de culture. Or le paysage agricole européen est loin d'être uniforme. Les pays de petites parcelles sont plus « exposés » que les autres à la contamination et le problème est aggravé lorsqu'une agriculture « naturelle » non OGM y est pratiquée. Mais leurs exigences risquent de produire des effets désastreux pour d'autres pays. Non seulement les cultures GM seront bannies du territoire agricole européen, alors que les importations se poursuivront, mais aussi des semences européennes fortuitement contaminées seront étiquetées GM, au même titre que celles importées, mais sans en présenter les mêmes caractères.

Votre rapporteur pense que cette réglementation se révélera à terme inapplicable et propose des solutions pour sortir de ce labyrinthe réglementaire.

c) La question de la coexistence des filières

M. Pierre PAGESSE, Président de Limagrain, a résumé cette question lors des auditions publiques et contradictoires du 2 décembre 2004 : *« après cela se pose bien sûr un certain nombre de problèmes de coexistence, donc de présence fortuite, de seuils de présence fortuite. Je suis un des partisans du fait que l'ensemble des agricultures puissent coexister ».*

Le transfert de pollen entre champs voisins est un phénomène naturel. Des chercheurs allemands de l'institut de botanique de Halle-Wittenberg¹³⁵ ont recommandé la création de zones tampons d'une vingtaine de mètres de large autour des champs de maïs transgénique pour éviter une dispersion trop importante. Ils ont évalué qu'en cas de cultures simultanées de champs transgéniques et conventionnels, la contamination est de 1,3 % à dix mètres et que cette proportion baisse à 0,4 % à une distance comprise entre vingt et trente mètres. **Votre rapporteur pense que ces zones tampons seraient plus efficaces si elles étaient plantées en maïs non OGM plutôt qu'être laissées en jachères.** Ces expériences concluent que la coexistence avec l'agriculture conventionnelle est possible, à l'inverse de ce que déclare Greenpeace, se fondant sur des expériences faites aux Etats-Unis.

¹³⁵ Pleinchamp.com (25/11/04).

La profession agricole a déjà réglé, dans plusieurs cas, le problème de la coexistence de filières agricoles, comme celle du maïs « waxy », de cultures semencières ou de filières à vocation non alimentaires. Si on fixe des seuils trop bas, cela risque d'avoir un impact économique très important sur l'équilibre de la filière. C'est à ce niveau que se situe le nœud du problème. Comme le déclare M. Pierre PAGESSE, comment rechercher « *l'équilibre entre un seuil de tolérance d'impuretés aussi bas que possible et un surcoût aussi réduit que possible* ». De plus, un seuil trop bas obligerait la filière semencière à revoir toutes ses structures d'exploitation. Il faut être clair, le « taux zéro contamination », réclamé par les agriculteurs biologiques, n'est pas compatible avec le principe d'une coexistence des filières.

Les courbes de dispersion de pollen montrent que si la majorité de celui-ci reste, en fonction du type et des techniques de cueillette, dans un environnement proche, des grains de pollen peuvent migrer jusqu'à des distances très éloignées. Le règlement européen de 2003 pose le principe de coexistence des productions traditionnelles, biologiques ou génétiquement modifiées.

Les Etats membres ont la responsabilité de mettre en œuvre cette réglementation, se basant notamment sur l'expérience acquise avec les pratiques de confinement dans le domaine des semences certifiées. Il est en effet important d'assurer un équilibre entre les agriculteurs des différentes filières de production. Les mesures doivent être spécifiques aux différents types de cultures. Ce sujet est difficile à traiter, il doit tenir compte des spécificités de certaines régions, notamment en ce qui concerne la production de semences, tenir compte des périmètres où l'agriculture biologique est développée, mais à notre sens, il ne faut pas imposer de contraintes supplémentaires trop lourdes.

Cette question sera au centre des débats lors de l'examen de la transposition des directives 2001/18. Selon votre rapporteur, **elle ne doit pas, comme en Allemagne, évoluer vers un régime de responsabilité sans faute pour les cultivateurs de plantes génétiquement modifiées. Elle doit instaurer un seuil raisonnable de contamination fortuite pour les produits issus de l'agriculture biologique.**

A côté des contaminations par flux de pollen, il y a celles dues aux graines. Pour M. Guy KASTLER, représentant la Confédération Paysanne, les contaminations ne résultent pas principalement des transferts de pollen, les plus graves d'entre elles sont dues essentiellement aux transports et à la filière, notamment lors des opérations de stockage et de transformation. Un champ de colza produit 75 000 grains au m². On perd 10 % à la récolte.

Votre rapporteur réaffirme la nécessité d'arriver à un code de « bon voisinage », et souhaite qu'un code de bonne conduite évite l'exclusion d'une filière par une autre. Cet équilibre ne peut être obtenu que si les seuils réglementaires de tolérance fixés permettent réellement le développement des filières. **Un seuil trop bas conduirait soit à étiqueter « OGM » tous les**

aliments commercialisés, soit à faire de la France et de l'Europe, une terre totalement sans OGM, sans commerce avec le reste du monde, avec, comme conséquence inéluctable, la diminution de la compétitivité de l'agriculture européenne. Paradoxalement, l'escalade des normes favorise la concentration industrielle.

Le seuil de 0,9 % fixé par l'Union Européenne apparaît trop bas, comme votre rapporteur l'a déclaré lors de la dernière conférence internationale Biovision¹³⁶ à Lyon (2003). L'INRA a d'ailleurs publié une étude en novembre 2000, déterminant qu'en deçà de 1 %, l'équilibre des filières OGM et non OGM est menacé. La valeur d'un seuil de tolérance à 0,9 % devrait pouvoir être révisée après une évaluation des résultats obtenus notamment en Espagne où 40 000 ha de maïs sont actuellement plantés, le but étant d'éviter que de multiples problèmes juridiques ne se posent à propos de ces seuils.

Le principe simple suivant doit être retenu : les mesures exigées pour les OGM ne doivent pas être plus sévères que celles exigées pour tout autre contaminant de l'agriculture biologique. Il y a donc nécessité d'arbitrer rapidement ce litige.

10 - La recherche sur les plantes génétiquement modifiées est indispensable

a) Les expérimentations en plein champ sont-elles nécessaires ?

Le débat sur les OGM s'est maintenant déplacé sur la question de l'intérêt de l'expérimentation et les détracteurs des OGM ont habilement fait passer les messages suivants :

- **Pourquoi ne pas se limiter aux essais en serre, lesquels seraient largement suffisants ?**
- **Les essais ne sont pas en réalité des essais de recherche** puisqu'ils sont menés, pour une grande part, par des sociétés privées, ou par des organismes publics comme le GEVES, responsable de l'inscription au catalogue des semences.

Ces insinuations sont, bien sûr, inexactes.

Tous les scientifiques interrogés, sans exception, affirment la nécessité d'une expérimentation en plein champ, après essai en milieu confiné, et avant

¹³⁶ www.jyledeaut.com " OGM, ni tout blanc, ni tout noir " Lyon (2003)

l'inscription au catalogue des semences et l'autorisation de mise sur le marché. Il y a donc consensus dans le monde de la recherche mais divorce entre celui-ci et les opposants aux OGM qui ont convaincu l'opinion publique, avec l'idée simple de procéder aux essais en serre.

M. Philippe Kourilsky, Directeur de l'Institut Pasteur de Paris, est catégorique : « Avec ces controverses à rallonge, on a tué la recherche et handicapé l'avenir ». Il pense d'ailleurs que si certaines plantes transgéniques doivent être confinées, comme celles fabriquant des médicaments, il faudrait leur appliquer les technologies « terminator », s'assurant de ce fait qu'il n'y a plus de repousses. Le principe de précaution ne peut être pris comme principe d'abstention, ce serait un frein à l'innovation.

L'actuel discours « pseudo scientifique » de certains opposants aux OGM masque en fait un combat anti-démocratique. Il est dangereux de laisser distiller l'opinion suivant laquelle il est légitime d'enfreindre la loi, puisque la planète serait en danger. 15 % des Français seulement approuvent la destruction des expériences, 56 % la désapprouvent, même si certains comprennent les motivations¹³⁷ « des faucheurs volontaires ». Il est inadmissible que dans un Etat de droit, une minorité refuse d'admettre que l'Etat accorde une autorisation pour une expérimentation en plein champ ayant d'abord eu lieu en serre alors que cette autorisation résulte d'une longue évaluation. Il est inadmissible que les faucheurs volontaires, qui ont réclamé dans un premier temps un débat démocratique, s'affranchissent eux-mêmes des règles de la démocratie et que l'obscurantisme se substitue aux règles de la démocratie représentative. Il est en effet nécessaire, après l'étape en serre **de se prononcer sur l'intérêt, les limites et les conséquences environnementales des essais**. L'évaluation de l'impact sur l'environnement ne peut pas avoir lieu en serre.

Il faut que chacun sache qu'il n'y a plus d'essais menés par la recherche publique en France, à l'exception des essais sur le peuplier dans la région Centre; on a « réduit la voilure » affirment les responsables du programme **Génoplante**.

Pour Mme Marion Guillou, Présidente directrice générale de l'INRA, si on continue dans cette voie, « la France perdra sa capacité d'expertise internationale et n'aura plus l'autorité pour intervenir dans les instances internationales ». Les chercheurs qui ont vu leurs essais détruits en ont « ras le bol ». Ils sont démoralisés et une partie d'entre eux quittent la France. Le problème des essais privés ne se posera plus, car les entreprises, « vaccinées » contre la violence du contexte, quittent la France. L'évolution du nombre d'essais expérimentaux en France le démontre.

L'exemple de l'expérimentation détruite à Marsat, dans le Puy-de-Dôme, illustre cette démission collective de l'Etat et des responsables administratifs. Cet essai concernait la régulation d'un promoteur de maïs permettant d'amplifier

¹³⁷ Sondage CSA des 14 et 15 septembre 2004 – www.csa-fr.com

l'expression d'une protéine, pour évaluer sa résistance à la sécheresse et à l'assimilation de l'azote. Le gène ajouté appartenait à la même espèce végétale, le maïs. Pour assurer la sécurité de l'expérience, les plantes avaient été castrées afin qu'il n'y ait aucune libération de pollen, et les expérimentateurs avaient installé des bordures avec des maïs normaux qui servaient de pollinisateurs. Les précautions prises garantissaient donc une sûreté optimale. Ces essais, autorisés en 2003, devaient être installés à Blagnac (Haute-Garonne). Le maire, informé, ne l'a pas souhaité. Installés à Marsat (Puy-de-Dôme), ils ont été détruits.

Ces actes de vandalisme sont provocateurs et délictueux. Un chercheur a ainsi déclaré qu'« *il n'aurait jamais imaginé qu'il serait un jour obligé de se coucher devant ses expériences pour protéger son travail* ». Les expériences sur le riz, détruites au CIRAD à Montpellier, étaient réalisées sous serre. La seule justification donnée à votre rapporteur, « *c'est qu'un jour (sic), elles auraient été implantées dans des rizières en Camargue* ». Nous sommes face à une « *situation qui accélère le désinvestissement privé, par contrecoup, la démobilisation des fonds publics* » (Pierre Pagesse). Le pire des dangers selon votre rapporteur, serait que demain trois ou quatre acteurs internationaux concentrent, dans leurs laboratoires, les recherches permettant de contrôler l'alimentation de la planète. Paradoxalement, par leur attitude idéologique, les opposants systématiques aux biotechnologies découragent et déstabilisent les semenciers européens qui, demain, ne pourront plus faire face à cette concentration et ne pèseront plus face aux semenciers américains.

Comment serait-il possible de travailler sur l'incorporation d'azote autrement que dans un champ, puisque les expériences évaluent l'efficacité des systèmes racinaires et qu'elles étudient le rôle des bactéries du sol ? Pour évaluer l'impact environnemental des OGM, il faut, comme l'a déclaré Mme Marion Guillou, étudier les effets dans un environnement permettant « le croisement en milieu naturel et en conditions naturelles avec des plantes non OGM ». Comment peut-on réaliser ces travaux autrement que dans la nature. « *Je ne sais pas faire une serre grandeur nature* ». Si votre rapporteur tape du poing sur la table, c'est que l'inertie gouvernementale, la naïveté et le suivisme des décideurs locaux, la propension de la presse à aller dans le sens des coups médiatiques plutôt que d'organiser un vrai débat, confortent l'opinion publique dans un refus des techniques de transgénèse.

La conférence de citoyens avait, en 1998, conclu qu'il fallait continuer les recherches sur les plantes génétiquement modifiées. Si une partie du panel pensait qu'il fallait proposer un moratoire sur les cultures de plantes transgéniques, une autre moitié pensait qu'il fallait autoriser les OGM au cas par cas, qu'il ne fallait pas en tout cas condamner une technique, celle-là même d'ailleurs qui est utilisée pour fabriquer des médicaments par transgénèse, celle-là même qui sera utilisée demain pour fabriquer, grâce à la biomasse, des carburants de substitution. **A l'unanimité, le panel de citoyens consultés pensait qu'il fallait soutenir**

fortement la recherche fondamentale sur les biotechnologies. Il y avait là consensus...

Or c'est précisément la recherche qui a été mise en cause lorsque certains syndicats et associations ont détruit des expérimentations dans les champs. M. **José Bové** a été le champion de la lutte contre les plantes génétiquement modifiées, assimilées à la « malbouffe ». Certains responsables politiques relaient aujourd'hui ce message, refusant toute expérimentation d'OGM en France. Il est difficile dans ces conditions de prétendre que ces positions n'apparaissent pas comme « anti-science ». Le rapport des « quatre sages »¹³⁸, commandé **par le Gouvernement de Lionel Jospin**, rendu public le 7 mars 2002, dont, outre **vo**tre **rapporteur**, **MM. Christian Babusiaux, Didier Sicard et Jacques Testart étaient les co-auteurs**, concluait à la nécessité de mener des recherches, y compris aux champs, à condition que celles-ci soient menées dans la plus grande transparence, qu'elles soient justifiées par l'intérêt social et économique des résultats espérés et qu'elles ne soient entreprises qu'après une évaluation détaillée des risques.

Nous avons reconnu la légitimité des recherches sur l'amélioration des plantes par transgénèse, car c'est précisément en analysant les résultats des expérimentations que le gouvernement pourra décider qu'il est opportun ou non d'autoriser, en France, des cultures de plantes génétiquement modifiées. Nous ne nous voulions ni angéliques, ni obscurantistes, **mais nous préconisons une décision fondée, au cas par cas, sur l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques.**

Si demain nous interdisions toute recherche en plein champ, nous n'aurions plus les éléments d'appréciation nécessaires, en l'absence de données scientifiques et d'évaluation sur les bénéfices et les inconvénients environnementaux ou socio-économiques des OGM, pour prendre des décisions. Il est, au contraire, important et urgent de développer la recherche sur l'impact des OGM, en particulier sur les flux de gènes, pour préciser la réglementation et déterminer les bases des pratiques de prudence et de précaution.

Pour les auteurs de l'étude précitée, toute expérimentation doit respecter le principe de précaution, de parcimonie et de transparence. Il est donc nécessaire de mieux encadrer la législation des essais aux champs et de tout faire pour que les processus d'autorisation et de suivi des essais soient plus cohérents. Tout ingénieur agronome sait que les essais en serre constituent une première étape, mais qu'il faut ensuite poursuivre l'expérimentation dans les champs, car les comportements des plantes cultivées peuvent être très différents. Enfin, pour

¹³⁸ Rapport à la suite du débat sur les OGM et les Essais au Champ, Christian Babusiaux, Président du Conseil national de l'alimentation, Jean-Yves Le Déaut, Président de l'Office parlementaire de l'évaluation des choix technologiques et scientifiques, Didier Sicard, Président du Comité consultatif national d'éthique, Jacques Testard, Président de la Commission française de développement durable. (mars 2002) – www.jyledeaut.com

apporter plus de transparence et donner tout son sens à la démocratie locale, les maires devraient être mieux informés.

b) Les destructions des expériences

Il est choquant que les séances d'arrachage auxquelles nous avons assisté aient visé la recherche publique, alors que certaines expériences avaient précisément pour rôle de mesurer l'impact des transferts de gènes dans l'environnement, donc d'étudier les risques des OGM.

Votre rapporteur a d'ailleurs posé plusieurs fois la question suivante à la Confédération Paysanne, sans obtenir la moindre réponse : « **Comment pouvez-vous justifier la destruction d'expériences qui ont précisément pour but d'apporter des réponses aux questions que vous posez, notamment sur l'impact environnemental des OGM ?** » Le refus *a priori* de toute expérience susceptible d'apporter des réponses aux questions légitimes qui se posent, relève de l'obscurantisme et cette inflation de questions posées, associées au rejet systématique de toute utilisation de la transgénèse en agriculture est insupportable intellectuellement.

La transgénèse est une technique. **Il n'est donc pas sérieux de prétendre, comme le font certains détracteurs des OGM, que celle-ci n'a aucune utilité potentielle.** Il faut évaluer au cas par cas l'utilité des OGM, leur intérêt pour le consommateur et ne pas « contester le concept lui-même ». La transgénèse n'est en soi ni bonne, ni mauvaise, la technique n'est ni de droite, ni de gauche. Elle peut, dans certains cas, être utile, dans d'autres, non.

On a, en effet, du mal à croire à la sincérité des « anti-OGM » quand ils refusent d'admettre l'aspect bénéfique pour l'environnement, alors que dans le même temps, ils s'opposent à des expérimentations qui ont précisément pour but de prouver cet avantage. Il faut mettre en place en France des structures d'expertise et d'évaluation sur lesquelles les gouvernements puissent s'appuyer et obtenant la confiance de nos concitoyens.

Des critiques légitimes peuvent bien sûr être adressées au système actuel d'évaluation et d'autorisation des essais. Les solutions proposées par le rapport des « sages » restent d'actualité. Il est important de mieux prendre en compte les attentes des citoyens et de les associer aux décisions. Votre rapporteur insiste sur l'importance de débats publics, sur l'instauration de la démocratie participative, sur l'organisation, sur le modèle de la conférence de citoyens de 1998, de véritables débats régionaux, sur la nécessité de définir le caractère socialement acceptable de certaines expérimentations, sur le renforcement des prérogatives des maires, sur l'amélioration du fonctionnement des expertises scientifiques, sur une meilleure définition du régime des responsabilités, sur la maîtrise technique des contaminations, sur l'instauration de la biovigilance. **Mais en aucun cas, dans**

une démocratie, on ne peut tolérer la remise en cause du principe de la liberté de la recherche.

11 - La nécessité d'un débat fondateur en France sur les biotechnologies

a) Le manque de courage des responsables politiques

Le débat sur les OGM ne s'est pas caractérisé par un courage remarquable des décideurs politiques, tant au niveau français qu'européen. **Leur comportement a plutôt illustré la théorie de la "patate chaude"**, ou à coups de moratoire, de rapports de « sages » et de tergiversations multiples, les responsables en charge du dossier ont joué la stratégie de l'enlisement, cherchant à gagner du temps et à reporter sur leurs successeurs la décision à prendre. Autant les divergences d'opinions entre les ministres de l'environnement et de l'agriculture, M. Philippe Vasseur et Mme Corinne Lepage d'abord, M. Louis Le Pensec et Mme Dominique Voynet ensuite, apparaissaient légitimes, autant les abstentions de la France lors des conseils des ministres à Bruxelles, l'absence d'un discours clair sur l'expérimentation en plein champ, les reports de décisions ministérielles, alors que des avis nets de la commission de génie biomoléculaire avaient été donnés, sont apparues comme des mesures dilatoires. Le tableau suivant montre comment le Conseil des ministres a prolongé la période du moratoire, laissant à la Commission européenne le soin de prendre les décisions.

	Maïs doux Bt 11		Maïs NK 603 (« <i>feed</i> »)		Maïs NK 603 (« <i>food</i> »)		Colza GT 73		Maïs MON 863
	CP CASA	Cons AGRI	CP 2001/18	Cons ENV	CP CASA	Cons AGRI	CP 2001/18	Cons ENV	Cp 2001/18
	8/12/03	26/4/04	18/2/04	28/6/04	30/4/04	19/7/04	16/6/04	21/12/04	29/11/04
FIN	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour
IRL	pour	pour	pour	pour	pour	pour	abst	abst	abst
PB	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour
RU	pour	pour	pour	pour	pour	pour	<i>contre</i>	abst	pour
S	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour
IT	abst	pour	<i>contre</i>	<i>contre</i>	pour	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
P	<i>contre</i>	<i>contre</i>	pour	pour	<i>contre</i>	<i>contre</i>	pour	abst	pour
F	<i>contre</i>	<i>contre</i>	pour	pour	pour	pour	pour	pour	pour
D	abst	abst	abst	abst	abst	abst	abst	abst	pour
ESP	pour	abst	pour	abst	abst	abst	abst	abst	abst
B	abst	abst	pour	pour	pour	pour	pour	<i>contre</i>	abst
AUT	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
L	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
DK	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
G	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
CZ				pour		pour	pour	abst	abst
EST				pour		abst	<i>contre</i>	pour	pour
POL				?		?	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
LIT				<i>contre</i>		abst	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
HUNG				<i>contre</i>		abst	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
LET				<i>contre</i>		<i>contre</i>	pour	<i>contre</i>	<i>contre</i>
CYP				<i>contre</i>		<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
MALT				<i>contre</i>		<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>	<i>contre</i>
SK				abst		pour	pour	pour	abst
SL				abst		abst	abst	abst	<i>contre</i>

La conversion de la plupart des nouveaux présidents de région au refus d'expérimentation des OGM sur la totalité des territoires régionaux est une autre illustration de la démission collective des décideurs sur le dossier des OGM. Car autant le refus de certains d'entre eux s'inscrit dans un combat, jamais démenti, sur l'application du principe de précaution aux technologies OGM, autant l'attitude de certains autres semble dictée par la volonté d'accompagner l'opinion publique dans le sens des vents dominants. La France « crève » de ces reports successifs de décisions, lorsque la décision à prendre ne va pas dans le sens de l'avis supposé de l'opinion publique. Autant l'examen au cas par cas des dossiers présentés pour évaluer la nécessité de mener certaines expériences apparaît légitime, autant ces refus automatiques, privilégiant la décision médiatique au débat de fond doivent être montrés du doigt.

Mme Marion Guillou, Présidente de l'INRA, a résumé l'avis quasi général du monde de la recherche, ne réduisant d'ailleurs pas son discours aux seules

plantes génétiquement modifiées : « *Ne pas travailler sur les génomes animaux, végétaux et microbiens, c'est perdre une capacité à être présent dans un débat international* ». Regrettant qu'une défiance se généralise vis-à-vis des OGM, elle pense qu'il est extrêmement grave que la Commission européenne n'affirme pas plus clairement sa position dans le cadre de la préparation du septième programme cadre. « *Faisons attention, l'Europe n'existera pas politiquement si elle n'est pas indépendante sur le plan alimentaire* », martèle M. Pierre Pagesse. **Une incompréhension est en train de naître entre les chercheurs et les collectivités régionales.**

Un responsable d'une unité mixte de recherche du CNRS, de l'IRD et de l'université de Perpignan, membre correspondant de l'Académie des Sciences, a résumé son amertume dans un courrier adressé au Président de la région Languedoc-Roussillon, en découvrant le vœu émis par le conseil régional contre les OGM. Rappelant « *qu'il n'y a aucun danger avéré avec les OGM qui ont été autorisés à la mise au champ ou à la commercialisation* », rappelant également « *les fantastiques possibilités des OGM pour réduire l'épandage de produits phytosanitaires, pour améliorer la nutrition, pour produire des substances d'intérêt pharmaceutique avec une plus grande sécurité sanitaire, pour substituer les plantes au pétrole pour la fabrication de carburants ou de plastiques* », il juge sévèrement le vœu du conseil régional.

« *Comment pourrez-vous favoriser la création d'emplois et d'entreprises si les actes du Conseil Régional conduisent à encourager nos meilleurs étudiants et chercheurs à partir ailleurs ? Comment assurerez-vous un développement durable et une agriculture biologique si vous vous privez des outils qui peuvent y contribuer, mis au point par les scientifiques, notamment dans notre région ? Comment notre recherche trouvera-t-elle ses applications si on les repousse a priori et si on l'empêche de sortir du laboratoire et d'expérimenter en conditions réelles ? Comment nos paysans survivront-ils si on leur interdit de cultiver ce que nous autorisons à l'importation ? Comment notre pays sera-t-il compétitif et respecté s'il se prive de ce que tout le reste du monde utilise ? Ce sont de réelles questions que j'aurais aimé voir mises en contrepoint des peurs et des dangers supposés, mais jamais vérifiés, qui ont motivé ce vœu malheureux. Je ne peux m'empêcher de penser que le débat franco-français sur les OGM n'est en fait qu'un faux débat, avec lequel on occupe les masses pour mieux cacher les vrais problèmes »*

« *Je trouve le vœu du Conseil Régional pour le moins affligeant et à courte vue* ». « *Je ne vous cache pas que de tels vœux ont un effet déplorable sur l'image de notre communauté scientifique, qui, sur la région Languedoc-Roussillon, a une forte reconnaissance internationale et a fait la preuve de son dynamisme. Son attractivité ne peut que souffrir de telles prises de position. Le secteur végétal régional représente environ 2 000 personnes (chercheurs, enseignants, techniciens, étudiants) dont près de 20 % travaillant sur et avec des OGM, depuis une dizaine d'années au moins* ».

Un Vice-Président de la région Auvergne, en opposition avec la position du Conseil Régional porte un jugement comparable, après la destruction d'essais de maïs à Marsat, dont nous avons déjà parlé. Il l'écrit au directeur de la recherche de Biogemma, responsable de ces essais :

« La France, producteur agricole mondial majeur, du fait de ces arrachages, du fait de l'attitude démagogique de nombreux politiques qui refusent une attitude responsable, du fait qu'aucun débat réel, serein, ne peut avoir lieu dans notre pays, est en train de perdre pied dans un domaine en évolution rapide, capital pour sa compétitivité scientifique et économique... »

« Avec ces destructions, il n'est plus possible de mener en France un programme d'amélioration des plantes utilisant des technologies de pointe. Le processus de recherche et d'innovation est progressivement bloqué. Aujourd'hui, nous risquons de perdre nos entreprises et nos chercheurs les plus inventifs. Déjà les filières de formation en biologie végétale sont désertées par les étudiants. S'il est tout à fait indispensable que soient soumis au débat (et au contrôle) citoyen les problèmes que posent aux hommes les avancées technologiques, ce débat ne peut se traduire par l'arrêt de la recherche. Et encore moins par des entraves, comme le sont ces destructions... ».

Les industriels ne sont pas en reste. Un des acteurs de la production animale en France, M. Alain Glon, inquiet de la position d'une élue régionale qui veut faire de la Bretagne une terre sans OGM s'interroge sur les conséquences et sur les contraintes qui découleraient d'une telle décision, cite certaines d'entre elles :

- *« Absence de production animale consommant des matières premières contenant des OGM .*
- *Absence d'importation de matières premières contenant des OGM.*
- *Absence de transformation d'animaux ayant consommé des OGM.*
- *Absence de recherche sur le génie génétique ».*

Il cite les difficultés techniques pour y parvenir du fait de la porosité des frontières. Le Brésil a aujourd'hui (voir supra) une production de soja OGM correspondant au tiers des surfaces cultivées. Les usines de trituration qui traitent le soja ont de grosses capacités donc mélangent les filières, et des échantillonnages faits au départ et à l'arrivée des bateaux prouvent ce mélange des filières. Les industriels s'interrogent sur la possibilité de respecter ce seuil de 0,9 % en n'intégrant pas les contaminations tout au long de la filière.

Le débat est ambitieux, populaire, mais la question est : *« qui va payer », « il est des univers où le verbe est action, il en est d'autres où l'action engage des milliers d'emplois et où toute erreur peut être dramatique », et il conclut « nous observons une absence du Pouvoir sur ce sujet comme sur d'autres qui touchent à la sphère de l'économie. Il n'existe plus ni vision, ni*

ambition, seuls les univers “ du pompier ” ou de la “ sanction ” fonctionnent encore. Les “ éclaireurs ” experts, chercheurs... ont disparu et ne s’expriment plus, laissant la place au vide que d’autres s’empressent d’occuper, lorsque trop de chercheurs quittent la terre de France... ».

Je partage d’autant plus ces diverses analyses émanant l’une d’un chercheur, l’autre d’un Vice-Président de région, ou encore d’un patron de l’agroalimentaire, que la démission politique à des conséquences que personne n’a analysées.

Pendant que nous nous complaisons dans des débats sur des risques supposés sur les OGM, la politique en matière de santé pour lutter contre l’obésité des enfants ou pour éviter bien d’autres risques marque le pas, même si un programme national nutrition et santé commence à s’en préoccuper.

Pendant que nous nous complaisons dans un débat de pays riches, caractérisés par la surproduction, nous continuons à laisser les pays du Sud dans leur total sous développement, ne trouvant aucune alternative à la déforestation croissante et à la malnutrition.

Pendant que nous dissertons dans les enceintes nationales ou internationales sur la séparation des filières, les consommateurs les plus pauvres prennent le chemin des « *hard discount* », qui eux, ne s’embarrassent pas avec les produits sans OGM.

Votre rapporteur avait, en 1998, dénoncé les grandes surfaces qui avaient fondé leur *marketing* sur une pseudo-sécurité alimentaire liée aux aliments non OGM. Ces mêmes grandes surfaces sont aujourd’hui victimes d’un effet *boomerang*. Certaines font aujourd’hui machine arrière et ouvrent même des rayons « *hard discount* » dans leurs propres magasins. Votre rapporteur affirme que certaines grandes surfaces ne respectent plus la législation sévère qu’elles ont contribué à promouvoir.

Peut-on admettre qu’une nouvelle fracture sépare ceux qui peuvent se payer des aliments exempts d’OGM plus chers et ceux qui doivent se contenter des prix les plus bas sans avoir le droit de choisir ?

Les critiques que l’on peut faire au précédent ministre de l’agriculture, M. Hervé Gaymard, sont également sévères, car il a été le grand maître dans l’art de se défausser, n’ayant pris aucune décision pendant les trente mois passés rue de Varenne. Est-il responsable qu’un Ministre de l’agriculture puisse se réjouir qu’il n’y ait pas eu un cm² de cultures OGM en France, alors que dans le même temps il votait, à Bruxelles, en faveur de l’importation de maïs NK603 ou de maïs Monsanto 863 ?

Il s’est retranché derrière des divergences d’appréciations scientifiques pour maintenir le moratoire. Ces défausses à répétition sont irresponsables, car le doute et la critique font partie de la démarche scientifique et il se trouvera toujours

un expert pour mettre en garde contre un danger supposé. **Le rôle du politique est de prendre des décisions en situation d'incertitude.**

L'exemple récent d'un essai proposé par l'INRA à Colmar sur la résistance de la vigne à un virus, illustre cette démission politique. Après l'organisation d'une concertation exemplaire avec les acteurs concernés, avec les personnes oeuvrant dans les associations, ayant limité l'expérience à cinquante porte-greffes, sans possibilité de la moindre contamination, l'expérimentation n'a pas eu lieu parce que le ministre déjà cité n'a pas signé l'autorisation, malgré l'avis favorable de la commission du génie biomoléculaire. « *On se retrouve définitivement sans la possibilité de faire* », déclarent les chercheurs.

Tous ces exemples prouvent que nous avons perdu et que nous allons continuer à perdre des compétences dans l'agroalimentaire. La solution préconisée par certains élus d'organiser un référendum au niveau d'un département n'est pas la solution miracle, dans la mesure où, si aucun débat préalable n'est organisé, les résultats ne feront que refléter l'information reçue par nos compatriotes lors du journal télévisé de 20 heures. En fait, les voeux votés par les collectivités locales n'ont aucune assise juridique. Ils ne doivent pas occulter le nécessaire débat national et européen.

b) Une évolution idéologique du dossier

L'évolution actuelle du débat au niveau politique, réglementaire et médiatique, montre bien qu'on a quitté le domaine du rationnel, pour entrer dans celui de la croyance et même du quasi-religieux. Au lieu d'affronter le sujet, les gouvernements européens ont refusé de trancher. Les décisions prises sur le niveau des seuils, sur l'étiquetage de produits issus des plantes génétiquement modifiées, alors qu'il y a quelques années la Commission envisageait d'établir une liste de produits exemptés d'étiquetage, ont des conséquences sur le développement de notre filière agroalimentaire. On a l'impression que dès qu'une question est résolue, une autre apparaît. Les gouvernements de l'Union avaient indiqué que le moratoire serait levé quand les pays se seraient entendus sur l'information du consommateur, l'étiquetage et la définition des seuils de contamination. C'est aujourd'hui chose faite. Mais cela n'a pas mis fin au contentieux. Les « faucheurs volontaires » attaquent le principe même de l'expérimentation en plein champ, et Greenpeace, quasiment inactif aux Etats-Unis sur les organismes génétiquement modifiés, réclame l'étiquetage des produits fabriqués à partir d'animaux qui ont consommé des produits génétiquement modifiés.

D'autres réclament l'assurabilité et la prise en charge des risques sériels, avant que le moindre risque n'ait été défini. Jamais dans l'histoire de la protection contre les risques, une telle demande n'a été formulée avant que des dégâts n'apparaissent. Dans le cas des catastrophes naturelles, on peut s'appuyer sur les fréquences d'apparition des phénomènes, mais dans ceux se rapportant à la

médecine ou à la sécurité alimentaire, les revendications n'ont été formulées qu'après coup (SIDA, hépatite C, amiante...).

La controverse sur les coexistences entre productions traditionnelles, transgéniques ou biologiques, va induire de nouvelles contraintes, mais les règlements à respecter ne sont pas clairement définis au préalable. Votre rapporteur n'est pas persuadé que le « non OGM » puisse être assimilé à un critère de qualité, ce que tendent d'imposer lentement certains opposants aux OGM. Ces questions sur la coexistence des différents types de cultures, sur les modes de sélection des nouvelles semences, sur l'alimentation des animaux par les OGM, mais également sur le rôle des hybrides et sur leur impact sur l'environnement, sur la création de « vrais faux OGM » construits grâce à des mutations induites ou de plantes régénérées à partir de tapis cellulaires modifiés vont, demain, être au centre du débat. Il faudra aborder ces questions publiquement, sans *a priori*, avec la volonté de ne pas se défausser, en ayant toujours pour objectif de donner à la France et à l'Europe, le moyen de maintenir ses points de force et de résister à la concurrence internationale.

c) Quel système d'autorisation en France et en Europe

Votre rapporteur est donc partisan à la fois, comme il l'avait demandé avec « les quatre sages » en 2002, d'un véritable débat parlementaire qui fonde notre législation sur les biotechnologies et la brevetabilité du vivant. Dans ce contexte, la mission parlementaire mise en place par le bureau de l'Assemblée Nationale, est indispensable. Ce projet de loi, de l'avis de votre rapporteur, devrait traiter de l'information du public, de la transparence, du contrôle national et européen des conditions d'utilisation des OGM, de l'expertise, de la traçabilité, de la biovigilance. Nous avons d'ailleurs insisté pour que des directions claires fixent des orientations à la recherche publique et permettent un développement maîtrisé de l'agriculture et de l'agroalimentaire.

Votre rapporteur préconise qu'une seule et même commission, par fusion de la commission du génie génétique, de la commission du génie biomoléculaire et du comité de biovigilance soit chargée d'évaluer les risques dès le stade des essais en milieu confiné, puis ceux de l'expérimentation aux champs et qu'elle assure le suivi des conséquences éventuelles sur l'environnement après les essais.

Ces questions seront abordées en détail dans le cadre de la mission d'information sur les OGM chargée de préparer la transposition des directives 2001/18/CE. Votre rapporteur se bornera donc à résumer les grandes lignes qui devraient guider le fonctionnement des organismes d'expertise scientifique en France et en Europe, tout en prenant en compte les attentes des citoyens, en les associant au débat sur les organismes génétiquement modifiés.

La législation et la réglementation sont trop complexes. Les niveaux de décision nationaux et européens sont mal coordonnés, malgré les précisions de la directive.

L'expérimentation est de la responsabilité de l'Etat membre. Les autorisations doivent, à notre sens, être données après une expertise pluridisciplinaire, collégiale, transparente et indépendante. Dans la mesure où se pose la question de l'utilité des essais au champ après expérimentations sous serre, votre rapporteur est favorable au regroupement de la commission du génie génétique, de la commission du génie biomoléculaire, et la commission de biovigilance, créée par la loi d'orientation agricole de 1999 et chargée de mesurer l'impact *a posteriori* des cultures de plantes génétiquement modifiées.

La pluridisciplinarité signifie que le champ des disciplines couvertes par les experts soient élargies et que des disciplines comme la botanique, la biologie des populations, la physiologie animale ou végétale, la biologie des populations, l'écologie soient représentées au sein de la commission.

Les avis de cette commission devraient être publiés, au nom du principe de transparence.

Les associations de consommateurs, les associations de défense de l'environnement, les organisations syndicales devraient être associées aux travaux de **la nouvelle commission créée** pour notamment analyser la balance entre les avantages et les inconvénients lors de l'évaluation des autorisations d'expérimentations ; celle-ci pourrait donner des avis sur la localisation des sites et sur la coexistence avec des cultures biologiques ou des productions traditionnelles.

La nouvelle commission pourrait être constituée de deux sections, l'une se basant sur des connaissances scientifiques, l'autre donnant un avis sur les conséquences prévisibles, agronomiques, économiques et sociales.

L'analyse au cas par cas des dossiers relèverait de la section d'expertise technique, la section d'expertise socio-économique, analysant plus globalement les types de gènes introduits, les résultats des évolutions des expérimentations, la balance bénéfice/risque.

L'autorisation de mise sur le marché est du ressort de l'Union Européenne. Il est de l'avis de votre rapporteur nécessaire de clarifier les rôles respectifs des agences nationales et de l'Agence européenne de sécurité sanitaire.

Au niveau national, votre rapporteur pense qu'il est illogique de maintenir une séparation entre l'agence française de sécurité sanitaire des aliments, amenée à donner un avis sur les risques sanitaires des nouveaux aliments obtenus par transgénèse et la commission des toxiques ayant pour mission d'évaluer l'impact des produits phytosanitaires. Il propose donc la fusion de ces deux instances et souhaite qu'un avis sur la toxicité des produits soit demandé par la nouvelle

commission d'expertise à l'AFFSA avant la mise en œuvre d'une expérimentation.

En ce qui concerne la nécessaire clarification pour mettre fin à la bataille souterraine qui a lieu entre l'agence européenne dont le siège sera installé à Parme, et les agences nationales, votre rapporteur propose que l'agence européenne s'appuie plus sur les agences nationales, constituant un « forum européen » de sécurité sanitaire. La préparation des rapports d'expertise serait confiée aux agences nationales, avant arbitrage définitif au niveau européen. Chaque pays pourrait disposer pour raison de risque de santé publique d'une clause de sauvegarde. Cette organisation éviterait à deux agences de publier des avis divergents sur le même dossier, entraînant une inquiétude du consommateur.

La réglementation européenne devrait s'appuyer sur des principes simples. Si une plante génétiquement modifiée présente un quelconque danger, elle devrait être impérativement refusée à l'importation, à la culture et ne pas être commercialisée. Si elle est autorisée donc considérée comme non dangereuse, le seuil de contamination accidentelle devrait être relevé pour éviter les conflits entre producteurs et consommateurs, entre agriculture traditionnelle et agriculture biologique.

12 - Conclusion

Le soutien à une société de la connaissance et du savoir doit être l'élément fondateur du principe de progrès, mais tous nos concitoyens pensent que ce progrès doit être maîtrisé. Toute avancée technologique n'est plus perçue comme une donnée obligée, héritée de la philosophie des lumières, ni comme un outil obligé de lutte "contre les inégalités". Si c'était le cas, il n'y aurait pas deux milliards d'individus n'ayant pas accès à l'autosuffisance alimentaire, à des besoins vitaux en énergie ou aux secours de la médecine et des médicaments. De nouveaux rapports entre les pays du Nord et ceux du Sud devraient être nos priorités politiques pour les prochaines années et ils devraient intégrer la place des technologies dans les nouvelles formes de partenariat.

Pour nos concitoyens, la science doit leur permettre de mieux comprendre les faits sociaux et culturels, de mieux appréhender le monde dans lequel ils vivent, de créer des emplois, de les protéger des crises sanitaires, financières et économiques et de préserver la planète sur laquelle ils vivent. C'est un « cahier des charges ambitieux » qui doit nous faire réfléchir aux notions d'incertitudes et de risques, de bénéfices et d'inconvénients. **Sur un sujet aussi complexe, rien n'est tout blanc, ni tout noir**, rien ne se mesure par une formule lapidaire, ni par l'équation simpliste suivante : « Les OGM mettent en péril la survie de la planète et de l'espèce humaine » (pour leurs adversaires) ou « Les OGM vont permettre de nourrir l'humanité » (pour leurs zéloteurs).

L'incertitude sur les risques est au cœur de la problématique sur les plantes génétiquement modifiées. Car si on accepte de prendre des risques éventuels pour se soigner, personne n'est prêt à en prendre pour manger. **Le consommateur ne voit pas l'intérêt d'une technique qui ne lui apporte aujourd'hui aucun bénéfice.** Il demande donc que des assurances lui soient données en terme de santé et d'environnement. Même si aujourd'hui les risques sanitaires semblent écartés, car des rapports des académies des sciences, de médecine, ou d'agences de sécurité sanitaire ont été plutôt rassurants, il est évident que le développement des plantes génétiquement modifiées ne devrait pas se faire sans dépôt obligatoire des séquences introduites, dans une instance internationale, et sans la mise en place d'une allergeo-vigilance. Comme toute technique nouvelle, elle doit être surveillée. Des questions comme l'activation des gènes dormants lors de l'insertion des gènes devrait être également étudiée avec soin, mais ces interrogations sont les mêmes quand on fabrique de nouvelles variétés par des techniques de sélection classique.

Ce débat est vraiment mal engagé en Europe. Car pendant que nous nous enlisons dans d'interminables discussions, **la recherche en Europe perd du terrain.** Les programmes de recherche sur les plantes génétiquement modifiées ont fondu comme neige au soleil, des chercheurs démoralisés sont partis à l'étranger, des laboratoires ont transféré leurs activités aux Etats-Unis. L'Europe, en pointe dans la production des céréales, risque de se retrouver demain, avec des lendemains qui déchantent, car depuis cinq ans, nos concurrents américains, canadiens, chinois ou argentins ont avancé.

Nous devons, comme pour les médicaments, innover pour transférer les technologies vers les pays du Sud. Il est quand même scandaleux que la matière grise des laboratoires internationaux ne soit pas utilisée pour résoudre les problèmes majeurs qui se posent au tiers de l'humanité.

La question des OGM démontre, en fait, qu'il n'y a pas de véritable priorité donnée à la recherche en France et en Europe dans le domaine des sciences de la vie. La France patine, l'Europe stagne, les crédits de recherche s'effritent. Dans le même temps, l'effort fait par les Américains, les Japonais ou les Chinois est sans précédent. Ils risquent demain de récolter seuls les dividendes des formidables retombées des biotechnologies dans la pharmacie, dans l'agroalimentaire ou dans les industries de l'environnement. Il est temps d'aborder ces questions avec vigilance, mais sans *a priori*. Il est temps pour le gouvernement de décider. Les régions doivent être pragmatiques, accepter ce qui peut leur rapporter des dividendes, refuser ce qui peut présenter des dangers. Votre rapporteur est personnellement convaincu que, sous réserve d'un examen d'opportunité au cas par cas, les biotechnologies vertes nous permettront de rester un grand pays agricole et constitueront un atout dont notre pays doit bénéficier pour assurer la croissance, donc les emplois de demain.

Chapitre 2 : **La nécessité d'identifier les leviers essentiels d'un développement des biotechnologies en France et en Europe**

Même si des interrogations ou des inquiétudes subsistent, il apparaît clairement que les biotechnologies poursuivront leur développement et que ce développement apportera des avancées majeures dans les domaines précédemment étudiés, l'alimentation, la santé, l'environnement et la sécurité.

Cela ne veut pas dire que cette évolution conduira à une domination arrogante, une sorte de « tout biotechnologique », destinant les autres disciplines scientifiques et les autres techniques à être délaissées. Cela ne veut pas dire non plus que les produits issus des biotechnologies soient susceptibles d'« inonder » rapidement, ni même à plus ou moins long terme, les marchés, en se substituant systématiquement aux autres produits utilisés dans chacun des domaines où les biotechnologies peuvent être appliquées. Cela ne veut pas dire enfin que ce développement ne sera soumis à aucune forme de régulation ; l'histoire des biotechnologies modernes nous montre au contraire que la mise en place d'instruments de régulation a constamment accompagné leur développement, voire l'a précédé, du moins en Europe.

Au cours des auditions organisées, de nombreux freins ont été évoqués. Mais il faut faire la part des choses entre ce qu'il est envisageable d'aménager, voire de construire, pour soutenir ce développement et ce que l'on ne peut aisément changer.

Mieux vaut en effet tenir compte des contraintes pesant sur les biotechnologies pour explorer les voies permettant d'assurer leur développement qu'adopter une position purement critique ou défaitiste face aux caractéristiques du contexte actuel ou qu'inversement proposer des changements qui, même s'ils apparaissent nécessaires, exigeront pour leur réalisation une durée telle que le « pari » d'un développement des biotechnologies en France, comme en Europe, sera définitivement perdu.

Il y a par ailleurs des changements qui ne sauraient être opérés sur la seule pression d'un nécessaire développement des biotechnologies. Celui-ci ne saurait justifier la modification des règles de droit reflétant les valeurs de notre société, dès lors que ces règles sont efficaces et adéquates au regard de l'ensemble des objectifs poursuivis, ni conduire à l'abandon de certains principes d'organisation ou d'intervention auxquels nous sommes légitimement attachés.

A cet égard, il est utile de s'interroger sur la pertinence du modèle de développement des biotechnologies né aux Etats-Unis et qui s'est progressivement imposé, alors que beaucoup de questions restent posées¹³⁹.

Grossièrement, en tirant les principaux enseignements des politiques mises en œuvre pour imiter ce modèle, on constate que différents pays se sont inspirés, avec retard, des principes de fluidité régissant les relations entre la recherche académique et le secteur privé, sans véritablement y parvenir, qu'ils ont essayé, avec des résultats mitigés, de favoriser les investissements privés dans les sociétés de biotechnologie, mais qu'en revanche, **le modèle américain de financement de la recherche publique a été généralement écarté.**

Ce constat suggère dès lors une autre question : à quelles conditions la reproduction partielle d'un modèle peut-elle donner les résultats attendus ?

La compétence et la confiance constituent en fait les deux piliers essentiels sur lesquels doivent s'appuyer les biotechnologies pour assurer leur développement¹⁴⁰.

La compétence scientifique est présente en France et en Europe. Cela n'a pas été démenti. Il est normal qu'il en soit ainsi pour la France en tout cas, compte tenu d'une part, de la place qu'a tenu et que tient encore notre pays dans les domaines de la santé, de l'alimentation, de l'environnement et de la sécurité, pour ne prendre que les domaines dans lesquels les biotechnologies sont déjà appliquées et, d'autre part, eu égard au rang qu'occupe la France dans des disciplines « utiles » pour le développement des biotechnologies, comme les mathématiques, la physique, mais aussi la chimie. Au niveau européen, la conjonction des compétences scientifiques permet ainsi d'atteindre une « excellence » multidisciplinaire à partir de laquelle les biotechnologies peuvent prendre tout leur essor.

Mais la compétence scientifique n'est pas la seule en jeu lorsqu'il s'agit de passer à l'application.

La confiance, elle, est plus difficile à établir. Elle ne se résume pas à ce que l'on a appelé « l'acceptation sociale », laquelle a été largement prise en compte dans les différentes réglementations précédemment exposées. Dans un domaine aussi ouvert que celui où les biotechnologies trouvent à s'appliquer, la confiance s'exprime aussi dans la mobilisation des chercheurs, dans l'appui donné par la puissance publique et l'attribution de moyens à la mesure des enjeux, dans

¹³⁹A quel contexte spécifique ledit modèle a-t-il été appliqué ? A-t-il couvert l'ensemble des domaines d'application des biotechnologies ou s'est-il limité au domaine de la santé ? Un autre modèle ne s'est-il pas substitué au premier, compte tenu du stade de développement actuel des biotechnologies ? Ledit modèle peut-il directement être transposé dans tous les pays, en particulier certains pays européens, sachant que les règles communautaires d'harmonisation ne suffisent pas à créer un véritable modèle commun à tous les pays membres ?

¹⁴⁰ Pour le responsable d'une société de biotechnologie britannique, la recette du succès comprend trois ingrédients : « de la science, de l'argent et de la gestion ».

l'investissement consenti par les actionnaires des groupes industriels, dans les initiatives prises par les créateurs d'entreprises, dans les placements financiers, et dans les choix qu'opèrent les prescripteurs et les consommateurs.

En France et dans les autres pays européens cette confiance a-t-elle fait défaut ? Apparemment pas. **Mais elle a manqué cruellement de continuité et elle a été parfois consentie avec tellement de réserves** qu'elle n'a pu être vraiment partagée par les différentes parties prenantes.

A – La question cruciale du financement

Le retard le plus accusé par rapport aux Etats-Unis touche au financement des biotechnologies.

Ce retard s'exprime moins dans le décalage dans le temps des initiatives prises aux Etats-Unis et de celles engagées par les autres pays, que dans la continuité du soutien accordé aux biotechnologies et l'importance des moyens mobilisés. Le décalage dans le temps a en partie été comblé notamment sur le plan scientifique, en dépit du différentiel existant entre les moyens alloués ; il a toutefois eu des effets négatifs pour les pays qui ont tardé à réagir dans la mesure où le contexte économique a lui-même évolué et où les investissements consentis ont entretenu un phénomène d'accumulation en termes de disponibilités financières, d'équipements et de formations.

Certains pays comme la France, qui ont réussi à « décoller », n'ont pas su faire preuve d'une suffisante continuité et, alors que leurs efforts s'amointraient, les Etats-Unis maintenaient le leur, si bien que **l'écart entre les moyens attribués a eu tendance à se creuser**¹⁴¹.

Cela ne veut pas dire que ce retard ne puisse pas être rattrapé. Plusieurs exemples nous montrent bien au contraire que la situation n'est pas figée. L'Asie, notamment la Chine et l'Inde, offre de ce point de vue des perspectives. En ce qui concerne les résultats obtenus, quel que soit le critère retenu (brevets, développement industriel, nombre de chercheurs mobilisés...), la Chine peut constituer une référence à cet égard dans le domaine de la génomique. Si l'on prend en compte la volonté politique affichée et les moyens déployés pour la concrétiser, le Japon s'inscrit aussi dans ce cadre dans le domaine de la protéomique en particulier.

L'une des caractéristiques du contexte dans lequel les biotechnologies se développent repose sur l'implication du secteur privé et la mobilisation de la recherche publique, dans des domaines très ouverts et fortement concurrentiels.

Il convient donc tour à tour d'examiner ces deux composantes. Mais préalablement, il n'est pas inutile d'évoquer quelques débats qui expliquent, sans

¹⁴¹ Selon le Troisième rapport sur les indicateurs en Science et en Technologies, entre 1984 et 1998, les Etats membres ont dépensé un total de 9 670 millions d'euros dans l'investissement biotechnologique, mais les efforts récents consentis par certains Etats membres ne permettent pas de combler le retard vis-à-vis des Etats-Unis.

les justifier, les hésitations qui ont jalonné le développement des biotechnologies en France et en Europe.

1 – Interventionnisme ou libéralisme ?

Le développement des biotechnologies modernes n'alimente pas seulement d'inépuisables discussions sur les bénéfices et les risques. Les auditions organisées ont révélé que des débats non moins controversés, sur le rôle de l'Etat dans ce développement, ont cours.

Les limites fixées en France et en Europe à l'action publique, lorsque celle-ci s'extrait du strict champ de la réglementation, ne constituent-elles pas un frein important au développement des biotechnologies ?

Sur ce point, diverses observations méritent d'être formulées.

a) Les premiers domaines d'application des biotechnologies sont ceux où traditionnellement l'Etat s'implique

Lorsque la faiblesse des moyens dégagés par l'Etat pour soutenir le développement des biotechnologies a été déplorée, de sévères critiques ont, parfois, par la même occasion, été exprimées à l'encontre des politiques conduites dans les domaines agricole et sanitaire.

Dans le domaine agricole, si la libéralisation progressive des marchés et le désengagement de l'Etat dans le domaine de la recherche, en ce qui concerne particulièrement les biotechnologies, trouvent une certaine cohérence libérale, il semble bien que les conséquences socio-économiques de la conjonction de ces deux phénomènes n'aient pas été sérieusement mesurées.

Les difficultés de financement des biotechnologies dans le domaine de la santé posent la question de la place de la recherche et de l'innovation dans notre système de santé et soulèvent des interrogations sur le mode de gestion actuel des dépenses de santé.

Qu'apporterait une comparaison avec les Etats-Unis sur ce point ?

Rien en tout cas qui puisse justifier une abstention de l'Etat dans ces domaines de recherche. Dans le domaine agricole, le marché y reste protégé et les entreprises industrielles y sont assez fortes désormais pour financer l'innovation ; dans le domaine de la santé, les crédits publics destinés à la recherche atteignent des montants inégalés. On parle de stratégie de « débordement financier » pour qualifier l'implication des NIH. Si l'accès aux soins est, lui, très inégalitaire, on ne

peut se « positionner » uniquement en inversant les priorités¹⁴² ; et puis les fonds issus du ministère de la Défense, aides publiques ou contrats, déversent sur les entreprises américaines une manne providentielle, qui évite notamment aux sociétés de biotechnologie fragilisées de se vendre à bas prix aux sociétés étrangères, y compris européennes.

Si l'agriculture, la santé et la sécurité constituent des domaines essentiels de l'action publique, la recherche dans ces domaines doit être soutenue et si la recherche fait partie intégrante de l'action publique dans ces domaines, toutes ses composantes doivent être prises en considération, et particulièrement celles les plus innovantes.

Si, de surcroît, la protection de l'environnement et l'amélioration de la situation des pays pauvres figurent parmi les objectifs des politiques de la France et de l'Europe, ces préoccupations doivent trouver une traduction dans les axes de recherche, sans délaisser arbitrairement les potentialités offertes par telle ou telle technique.

Si la France et l'Europe veulent faire prévaloir leurs valeurs et leurs intérêts dans les négociations internationales éthiques ou commerciales, il faut qu'elles parviennent à faire la démonstration que les options qu'elles tentent d'imposer reposent sur un véritable choix qu'elles-mêmes étaient en mesure d'opérer et ne constituent pas la seule issue qu'elles sont contraintes d'emprunter pour sauvegarder leur propre avantage.

b) L'effort de recherche consenti dans les biotechnologies repose sur une imbrication des sphères publique et privée

Lors de la préparation de ce rapport, a surgi un débat sur les parts respectives, dans le système de recherche français, du secteur privé et du secteur public. Là aussi, la comparaison avec les Etats-Unis sous-tend les prises de position des uns et des autres.

Si l'objectif d'atteindre 3% du PIB n'a pas été contesté, les voies pour y parvenir ont alimenté bien des controverses, tant de la part du secteur industriel, que de la part du monde académique.

Cette question sera abordée plus amplement par la suite. Mais, à ce stade, ce sont les limites d'un tel exercice qu'il est utile de souligner.

D'une part, il apparaît que le discours adopté ne sert en fait qu'à justifier une autolimitation de l'intervention publique, ce qui, du côté de la recherche

¹⁴² D'autant plus qu'une autre dimension, souvent occultée dans les discours tout au moins portant sur les systèmes de santé, doit impérativement être prise en compte. Il s'agit de l'inégalité devant la santé elle-même, et notamment la persistance de maladies graves ou terriblement invalidantes pour lesquelles aucun traitement efficace n'a été encore mis au point.

publique conduit à organiser la gestion de la pénurie, dans des domaines où l'effort public était déjà notoirement insuffisant.

D'autre part, les critères d'ajustement de l'effort public par rapport à l'effort privé ne sont certainement pas figés. Le principe d'un « équilibre » entre les deux, prôné pendant deux ans par Madame Claudie Haigneré, n'a pas de sens dans le domaine des biotechnologies.

Une très large implication du secteur privé dans les activités de recherche peut ainsi légitimer un renforcement des moyens de recherche publique afin non seulement de maintenir un haut niveau d'expertise pour l'évaluation des produits qui seront testés mais aussi pour orienter les recherches vers des axes qui, bien que n'offrant pas de perspectives de forte rentabilité ou de rentabilité à court terme, permettront de répondre à des besoins que la collectivité, elle, n'entend pas délaïsser. Inversement, un faible engagement de la recherche privée ne saurait en soi justifier une remise à niveau par le bas de la recherche publique, bien au contraire dans certains cas.

Dans le domaine des biotechnologies, la recherche est un tout. Ce qui importe, c'est que des moyens suffisants soient globalement dégagés pour parvenir aux progrès attendus.

En troisième lieu, la recherche est une nébuleuse qui recouvre des activités très diverses. Elle peut tout aussi bien se limiter à l'amélioration de la valeur marchande d'un bien existant qu'explorer des voies jusque là inconnues ; elle peut couvrir des activités centrées sur la mise au point d'un produit isolé ou se situer très en « amont » du même processus.

Or, l'exemple des Etats-Unis qui dispose d'une industrie florissante, capable de financer sa R&D, et qui peut ainsi concentrer son effort public sur la recherche finalisée à risques et à long terme est difficilement transposable en Europe. Il faut donc en tirer les conséquences, notamment dans le domaine des sciences de la vie où les recherches sont au demeurant risquées et longues.

Enfin, les frontières entre la recherche privée et la recherche publique sont particulièrement poreuses dans le domaine des biotechnologies, ce qui explique les controverses à ce propos. La recherche de cibles relève-t-elle de la recherche privée ou de la recherche publique ? L'organisation des essais comme l'analyse de leurs résultats n'exigent-elles pas une certaine coopération ? La « mise sur le marché » ne constitue-t-elle pas l'objectif final ? Bien sûr, la connotation mercantile du terme a de quoi entretenir la suspicion, mais celui-ci suggère aussi une concrétisation nécessaire (le mot « matérialisation » pourrait lui-même prêter à confusion). Dans un rapport émanant de l'Institut fédéral de la propriété intellectuelle suisse, on peut ainsi lire ces lignes qui concernaient le problème de la brevetabilité mais qui peuvent également être appliquées au processus de production : « L'insuline est la seule hormone permettant de stabiliser le taux de sucre sanguin à une valeur

normale. La couverture des besoins annuels en insuline d'un diabétique nécessiterait le traitement d'environ 50 pancréas de cochons. Il serait impossible de couvrir les besoins mondiaux en insuline de cette manière. Ce problème a été résolu grâce à l'insuline humaine fabriquée génétiquement, pour laquelle un brevet a été délivré en 1984. Le simple fait de savoir qu'il existe un gène codant pour l'insuline ne fait – dans un premier temps – qu'accroître les connaissances humaines et pas les possibilités techniques : elle n'est d'aucun secours pour les diabétiques. L'application pratique de ce savoir, l'utilisation de ce gène pour la fabrication d'insuline fait de cette découverte une invention ».

c) La visibilité d'une politique publique permet d'attirer (et de retenir) les capitaux privés

Dans le domaine des biotechnologies, la communication occupe une place importante. Tous les acteurs privés, tous secteurs industriels confondus, ont depuis longtemps su soigner leur politique de communication ; ils savent que ce qu'ils font ou ce qu'ils annoncent draineront des capitaux. Or, il en va de même des politiques publiques, notamment dans les secteurs comme les biotechnologies, où la recherche publique est présente.

Certains pays ont compris que les politiques de communication mises en place par leurs organismes publics de recherche ne sont pas suffisantes, surtout lorsque leur recherche publique est dispersée. Ils ont compris aussi que **si l'Etat ne s'engage pas, les autres « partenaires » resteront sur la défensive**, surtout si l'investissement est risqué.

Le Japon, par exemple, dont l'industrie pharmaceutique est menacée, non seulement par les *Big Pharma* occidentales, mais aussi par l'essor des biotechnologies dans certains pays asiatiques, comme la Chine et la Corée du Sud, a mis en place une stratégie très volontariste en faveur des biotechnologies, en allouant des moyens importants, notamment en matière d'équipements, à la génomique et à la protéomique.

L'exemple de l'Allemagne est lui aussi révélateur, en dépit des difficultés qu'elle traverse actuellement et qui ne sauraient occulter la réussite qu'elle a connue, laquelle lui a permis de rattraper son retard.

Ces politiques nationales peuvent se décliner à l'échelon régional, mais celui-ci ne peut à lui seul constituer le support du développement des biotechnologies, même si ce développement est limité à une échelle régionale.

Le canton de Bâle, le land de Bade, la préfecture d'Osaka ou la région Rhône-Alpes ne sont pas au niveau de Boston ou de la Californie.

On peut douter que les agences d'investissement ou que les grands groupes puissent consacrer leur temps à visiter l'ensemble des sites *internet* de

toutes les collectivités locales, de tous les organismes de recherche, de tous les incubateurs ou biopoles du monde.

Pour diriger leur prospection, ils doivent être guidés par un « drapeau » et le drapeau national reste, même dans le cadre européen, le plus évocateur, en tout cas au stade actuel.

Ces considérations nous amènent à en ajouter deux autres.

En premier lieu, **les capitaux privés sont volatils** ; c'est une caractéristique des capitaux internationaux, comme des capitaux « nationaux » que les Etats, comme les sociétés, cherchent à retenir. La continuité d'une politique publique est donc un élément essentiel, non seulement pour fructifier les fonds engagés, mais aussi pour éviter que le « retour sur investissement » ne profite aux contribuables des autres nations.

En second lieu, **les pays européens doivent aussi se préoccuper de l'avenir qu'ils réservent à leurs chercheurs et les conséquences d'une fuite des cerveaux sont certainement encore plus graves qu'une fuite des capitaux.**

d) Le statut de l'aide publique à la recherche privée reste ambigu

Comme le soulignait le Rapport du Conseil des impôts de 2003, l'intervention publique est très largement reconnue dans les domaines de la recherche et de l'innovation par diverses théories économiques et, de fait, elle est très généralisée et son poids est important même dans les économies libérales.

Pour la recherche, elle repose sur le principe des externalités positives, dans la mesure où le rendement social (pour l'ensemble de la société) de la recherche est supérieur à son rendement privé (pour l'opérateur économique), le mécanisme de marché conduisant, en l'absence d'aide publique, à un investissement en recherche inférieur à son niveau socialement optimal. Pour l'innovation, et plus généralement la création de nouvelles entreprises, l'intervention publique est justifiée par l'existence d'asymétries d'information qui constituent une imperfection du marché du crédit, les entreprises disposant d'une meilleure information pour évaluer leur capacité de remboursement future que les prêteurs potentiels et les difficultés qu'elles rencontrent en conséquence pour obtenir des financements extérieurs, les poussant à prendre plus de risques qu'il ne serait optimal.

Mais l'aide publique, directe ou indirecte, ne doit néanmoins pas fausser la concurrence et plusieurs règles ont été établies à cet effet au niveau international, comme au niveau communautaire.

Cependant, comme le relève aussi le Conseil des impôts, il existe « une concurrence fiscale en matière de recherche », la localisation des activités de recherche des entreprises étant affectée par l'attractivité relative des crédits d'impôt

des différents pays. L'incitation fiscale à la recherche ne constitue qu'un élément pris en compte ; les financements publics directs sont aussi déterminants.

Mais de quoi parle-t-on exactement, notamment lorsqu'il s'agit d'aides publiques à la recherche ?

Les règles édictées au niveau communautaire n'ont pas dissipé le flou juridique¹⁴³ actuel.

Ainsi, lors de la visite en Allemagne, un responsable du ministère bavarois de l'économie en charge des biotechnologies a souligné les difficultés de créer une « industrie » du capital risque capable de soutenir le développement des biotechnologies. En 1995, la Bavière ne comptait en effet que deux investisseurs privés, soit un nombre insuffisant pour financer les biotechnologies. Le Land est donc intervenu. Alors que les autres pays européens préfèrent le modèle consistant à donner des moyens aux investisseurs privés, la Bavière a privilégié un autre modèle, celui consistant à créer un fonds d'investissement. Pour des raisons historiques, la Bavière disposait d'une société de participation en matière technologique, la Bayern Capital, filiale à 100% de la banque du Land et d'un montant important de participations dans des entreprises industrielles et financières. Les participations industrielles ont été vendues par le land et la Bayern Capital a investi 100 millions d'euros, dont 60 millions dans les biotechnologies, le Land jouant le rôle de « convertisseur », chaque investissement privé donnant lieu, pour le même montant, à un investissement public provenant à la fois du land et de l'Etat fédéral, ce qui a suscité une incitation très forte pour les investisseurs privés. Le système a toutefois été critiqué par le Royaume-Uni, comme contraire à la concurrence, alors que dans tous les pays européens et aux Etats-Unis des aides importantes ont été accordées par les Etats et que dans le cas de la Bavière, les aides publiques ont été très minoritaires puisque, sur 740 millions d'euros investis jusqu'à présent dans les biotechnologies, 60 millions proviennent de la Bavière et 80 de l'Etat fédéral.

Au Royaume-Uni, le Département de l'Industrie et du Commerce (DTI) a évoqué de façon très allusive la nécessité d'examiner, dans le cadre du Conseil de la concurrence, la situation particulière des biotechnologies et une personne responsable de la gestion d'un fonds d'amorçage a énoncé un certain nombre de difficultés liées aux modes d'intervention et aux réglementations de l'Union européenne : les fonds européens privilégient les zones « sous-développées », alors que les grandes firmes pharmaceutiques s'installent à proximité des pôles d'excellence ; les seuils limitent l'action des pouvoirs publics ; les dispositions communautaires sur les services financiers imposent un « carcan » et rendent plus difficile la promotion des investissements financiers.

¹⁴³ Ainsi, le rapport précité du Conseil des impôts, après avoir tenté d'explicitier les règles communautaires en vigueur en matière de dépenses fiscales, observe que « même si les contrôles de la Commission restent partiels, une vigilance doit entourer l'adoption de dépenses fiscales en faveur des entreprises, sous peine de conduire à des situations juridiques incertaines ».

En tout état de cause, l'imperfection des agrégats retenus, comme les difficultés que pose l'institution d'un contrôle rigoureux à l'échelon international, montrent que ces règles visent avant tout à réguler la concurrence au sein de l'Union européenne.

Or, dans le domaine de la recherche en biotechnologies, la concurrence est internationale. Aussi, peut-on se demander si l'application stricte de ces règles en Europe n'affaiblit pas les industries implantées sur son territoire (ou les entreprises innovantes qui y sont créées) et si le régime défini est suffisamment « attractif » vis-à-vis des industries localisées à l'extérieur (ou des créateurs d'entreprises innovantes envisageant de s'installer en Europe).

Cette question semble d'autant plus pertinente qu'il est pratiquement impossible de déterminer le montant de l'aide publique, directe ou indirecte, accordée à la recherche privée dans le domaine des biotechnologies par les Etats-Unis, comme par les autres Etats.

e) Dans le domaine des biotechnologies, les Etats européens ont initié les politiques les plus diverses en tenant compte de leurs spécificités nationales

Globalement, les modèles et les performances des systèmes d'innovation sont très variables d'un pays européen à l'autre.

Une étude récente¹⁴⁴ a souligné la diversité des politiques publiques qui ont été mises en œuvre en Europe dans le domaine des biotechnologies ; les développements suivants sont extraits de cette étude.

Trois aspects spécifiques de ces politiques sont pris en considération : la durée et l'intensité des politiques mises en œuvre, le choix entre le soutien de la connaissance fondamentale ou la stimulation de la commercialisation des résultats de la recherche et le choix entre une politique horizontale dans le domaine des sciences et des technologies ou les politiques spécifiques ciblées sur les biotechnologies.

S'agissant de la durée et de l'intensité, les politiques nationales sont très variées au niveau européen et tous les gouvernements n'ont pas considéré ce secteur comme un domaine stratégique :

↳ En France, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, des rapports sur les biotechnologies ont été demandés dans les années 1970, après quoi des politiques spécifiques en faveur des biotechnologies axées sur la recherche ont été introduites à la fin des années 70 et au début des années 80.

¹⁴⁴ « L'interaction entre les déterminants nationaux, sectoriels et technologiques des systèmes d'innovation en Europe : le cas des biotechnologies » - Sander Kern et Christien Enzing – mai 2003 – Intervention lors de la Conférence internationale « *Innovation in Europe : dynamics, institutions and values* » Roskilde University, Denmark.

↳ En Belgique, en Espagne, en Italie, en Irlande et dans une certaine mesure en Allemagne, de telles politiques n'ont été introduites qu'à partir de la seconde moitié des années 80.

Les pays du premier lot ont pris un avantage et se sont placés en position pour devenir des leaders en Europe durant les années 1980 et au début des années 1990. Ce n'est que maintenant que les pays « suiveurs » rattrapent leur retard en termes de publications et de citations.

En ce qui concerne les relations entre la science et la commercialisation des biotechnologies, les politiques nationales sont également diverses au niveau européen :

↳ L'Allemagne et le Royaume-Uni en particulier ont depuis longtemps axé leurs politiques sur une stimulation conjointe du savoir et de la commercialisation des biotechnologies, en soutenant notamment le développement de sociétés de biotechnologie et les transferts technologiques.

↳ En France, aux Pays-Bas, en Grèce, en Autriche et en Espagne, de telles politiques n'ont été initiées que récemment, essentiellement comme une conséquence de l'insuffisante commercialisation des résultats de la recherche.

Il n'existe pas de données permettant d'établir une relation entre les performances d'un système d'innovation et les efforts respectifs de stimulation de la science et de stimulation de la commercialisation. Cependant, on peut penser que les pays qui ont conjointement encourager la recherche biotechnologique et l'innovation auront de meilleures performances à long terme que ceux ayant délaissé l'un de ces éléments.

Le **choix entre politiques générales et politiques spécifiques** a de grandes conséquences.

↳ L'Allemagne, le Royaume-Uni, la France et la Belgique ont développé des politiques spécifiques pour les biotechnologies, se combinant avec des politiques horizontales de R&D.

↳ Les Pays-Bas ont radicalement changé de politique, passant d'une politique spécifique à une politique générale au cours des années 90. La recherche biotechnologique et la commercialisation n'ont plus été stimulées dans le cadre de programmes spécifiques jusqu'en 2000 et ce pays en a subi les conséquences : il appartient aujourd'hui à la catégorie des pays les moins performants de l'Union européenne en termes de taux de croissance pour la recherche biotechnologique et la commercialisation.

D'autres facteurs nationaux interviennent.

Des différences nationales existent dans le domaine des brevets issus du monde académique (*institutional arrangements for handling academic IPR*), première étape vers l'esprit d'entreprise et la commercialisation :

↳ Aux Pays-Bas, chaque université est relativement autonome pour déterminer sa politique et ses procédures de protection et d'exploitation de la propriété intellectuelle. La plupart des organismes de recherche et des universités deviennent propriétaires des brevets, ce qui neutralise les initiatives de stimulation de l'esprit d'entreprise des chercheurs individuels ;

↳ Jusqu'à une date récente, les brevets universitaires en Allemagne étaient réglementé par une loi incluant le système « professor privilege » selon lequel l'inventeur devenait automatiquement le propriétaire du brevet, ce qui a conduit à une discussion en Allemagne, les institutions de recherche n'étant pas incitées à favoriser la brevetabilité des activités de leurs chercheurs, ce qui constitue un frein au développement de l'esprit d'entreprise dans le monde académique.

↳ Au Royaume-Uni, le système de propriété intellectuelle est négocié avec les organismes de financement. Le *Medical research Council (MRC)*, le *Biotechnology and Biological Science Research Council (BBSRC)* et le *Wellcome Trust* ont leur propre système.

Les mécanismes de régulation et les législations qui affectent la recherche biotechnologique et la commercialisation diffèrent aussi. Si les directives communautaires ont des effets positifs en matière d'harmonisation, les gouvernements nationaux conservent leur liberté en matière d'interprétation et d'application. Ces différences ont accru les coûts de transaction des firmes ayant une activité internationale.

Tel est le cas des divers systèmes de santé, et particulièrement le mode d'approvisionnement et de fixation des prix des produits biopharmaceutiques. De grandes variations de prix existent selon les pays.

De même, le moratoire décidé par le gouvernement hollandais au cours de la seconde moitié des années 90 sur l'utilisation en R&D d'animaux transgéniques obtenus par des techniques de clonage a été une exception en Europe. Alors que plusieurs sociétés installées aux Pays-Bas étaient engagées pour un certain nombre d'années dans les projets de R&D impliquant des animaux transgéniques obtenus par des techniques de clonage, elles ont dû choisir entre l'arrêt de ces projets ou l'expatriation de ces activités de recherche.

Les systèmes nationaux de recherche publique comportent de multiples spécificités. Trois modèles ont été identifiés :

↳ Le modèle des instituts nationaux de recherche (France, Allemagne, Italie, Espagne, Pays-Bas) : dans ces pays ces instituts, souvent liés au

gouvernement, sont les acteurs principaux dans le domaine de la recherche biotechnologique, les universités ayant une position moindre (fonds consacrés aux biotechnologies, niveaux de recherche, accès aux programmes). Ce modèle semble favoriser de fortes orientations sectorielles, les instituts étant généralement liés à des secteurs ou des industries déterminés.

↳ Le modèle des conseils de recherche (Pays scandinaves, Islande, Royaume-Uni) : il est caractérisé par la définition d'un programme solide (orientations stratégiques) et une certaine flexibilité (autonomie vis-à-vis du gouvernement).

↳ Le modèle reposant sur une séparation entre le financement de la recherche fondamentale et les activités de recherche appliquée en interaction avec l'industrie (Autriche, Finlande, Suisse, Grèce, Irlande, Portugal).

2 - La situation du secteur privé et les limites rencontrées

Dans quelle mesure le secteur privé pourra-t-il prendre en charge le développement des biotechnologies ?

En dépit des perspectives prometteuses d'un développement des biotechnologies, l'investissement privé rencontre certaines limites, liées notamment à la durée et à l'incertitude des recherches menées dans ce domaine ; il s'agit en effet de recherches finalisées à risques et de recherches à long terme qui, de surcroît mobilisent plusieurs disciplines.

a) Les dépenses de R&D des groupes industriels sont généralement comptées.

Apparemment, les sociétés déjà constituées, excepté peut-être celles qui ont « misé » sur un développement des biotechnologies en s'orientant résolument dans cette voie, ne sont pas prêtes à augmenter leur effort de recherche.

Dans le secteur agro-alimentaire, les entreprises ne sont guère incitées à entreprendre de telles recherches. La mise sur le marché de leurs produits ne repose pas sur le principe d'une amélioration du « bienfait rendu » au consommateur ou à la collectivité. On ne demande pas, dans ce domaine, que le nouveau produit soit « meilleur » qu'un autre, mais seulement que la sécurité du produit soit garantie. **Seuls les risques sont pris en compte, les bénéfices relevant de la libre détermination de celui qui l'achète.** Les contraintes d'ailleurs varient à l'intérieur de ce secteur selon le type d'application (produits alimentaires, reproduction végétale, santé animale, produits agricoles). La R&D est donc peu intensive. Dans l'industrie alimentaire par exemple, alors que le nombre de nouveaux produits mis sur le marché annuellement est considérable, le taux des

dépenses de R&D rapportées aux ventes est généralement limité (de l'ordre de 0,5%).

Or, parallèlement, les coûts d'homologation ont augmenté et particulièrement ceux liés aux procédures de mise sur le marché de produits issus des biotechnologies modernes qui, selon certaines estimations, atteignent 4 à 5 millions d'euros¹⁴⁵.

Dans le secteur de la pharmacie, en revanche, le nouveau produit doit améliorer le service rendu, ce qui constitue une forte incitation à la R&D qui, de fait, mobilise généralement des ressources importantes.

Cependant, dans le contexte très concurrentiel actuel, les sociétés entendent réduire ces coûts et rentabiliser au plus vite les investissements effectués, d'autant plus que les frais de *marketing* croissent avec la concurrence. En Europe, les dépenses de R&D pharmaceutiques ont pratiquement doublé depuis quinze ans, alors que depuis 1997 les dépenses de R&D aux Etats-Unis surpassent celles constatées en Europe. Le processus de création d'un nouveau médicament, de la phase de recherche à la mise sur le marché dure désormais 7 à 15 ans, 4 années pour la recherche et le développement pré-cliniques, près de 8 années pour le développement clinique et 1 à 3 ans de procédures administratives. Le taux d'échec est en outre important (9 molécules sur 10). Au total, en prenant en compte les molécules arrêtées, le coût est estimé à 1 ou 1,5 milliard de dollars¹⁴⁶, ou entre 350 et 500 millions de dollars, selon les sources. **Les coûts de développement représenteraient désormais les deux tiers des coûts de R&D.** Pour les vaccins, le coût de développement aurait été multiplié par trois en 15 ans, atteignant environ 100 millions d'euros.

Outre l'augmentation des coûts, le secteur pharmaceutique se préoccupe des baisses prévisibles des recettes, liées à l'arrivée des génériques, au retrait éventuel d'un « médicament phare », à l'assèchement des *pipelines* et à la pression exercée sur les prix par les autorités publiques, dans un contexte marqué par une baisse de productivité du secteur¹⁴⁷.

Lors de la mission effectuée aux Etats-Unis, ces thèmes ont été constamment évoqués. L'industrie pharmaceutique risque de connaître une véritable crise. Alors qu'un nombre croissant de médicaments de synthèse « tombent » dans le domaine public, de moins en moins de nouveaux produits

¹⁴⁵ Le chiffre d'un million de dollars a été avancé aux Etats-Unis.

¹⁴⁶ Selon John SPEAR, *Senior Director of Public Policy* d'AMGEN, la découverte d'un médicament est devenue une partie de poker dont les enjeux sont très élevés car il faut compter désormais 3 ou 4 milliards de dollars pour s'asseoir à la table. Selon certaines statistiques, les coûts de R&D d'un nouveau médicament, qui s'établissaient à 54 millions de dollars en 1976 aux Etats-Unis, ont atteint 125 millions en 1986, 359 en 1990 et 802 millions de dollars en 2001.

¹⁴⁷ Selon le rapport « Biosciences 2015 », le nombre des nouvelles entités chimiques autorisées a doublé au cours des trente dernières années aux Etats-Unis, alors que les dépenses annuelles de R&D ont été multipliées par 12 au cours de la même période.

« arrivent » sur le marché ; les concentrations successives et les délocalisations conduisent à l'abandon pur et simple ou à la disparition dans certains pays d'activités de recherche-développement. Dès lors, si de nouvelles sociétés ne se développent pas et si elles ne parviennent pas à financer leurs travaux de recherche et développement, le mouvement ne pourra pas s'inverser.

L'arrivée à échéance des brevets protégeant les médicaments constitue un véritable défi pour cette industrie. Sur la base des ventes constatées en 2001, les génériques représentent une perte potentielle de 18 milliards de dollars en 2002, 10 milliards en 2003, 8 milliards en 2004, 16 milliards en 2005, 14 milliards en 2006 et 5 milliards en 2007.

Dans ce contexte, la question des biogénériques alimente une vive controverse, avec notamment le dépôt par Novartis d'une demande d'homologation portant sur une hormone de croissance mise au point par Genentech et dont le brevet est arrivé à échéance. Une réflexion est actuellement menée au sein de la FDA, prenant en compte les orientations définies au niveau européen. Les éléments pris en considération sont à la fois commerciaux, scientifiques et juridiques. Sur le plan commercial, le débat porte sur la possibilité pour la FDA d'utiliser les données fournies lors des précédents essais cliniques et sur les conditions de divulgation des secrets de fabrication des produits antérieurement homologués. D'un point de vue scientifique, des études sont en cours pour apprécier la « bioéquivalence » de produits hautement variables. L'imbricatio juridique repose sur la dualité des textes applicables qui définissent des régimes différents pour les produits dits « biologiques » d'une part et, d'autre part, pour certains produits issus des biotechnologies, comme les protéines recombinantes ou les anticorps monoclonaux qui sont assimilés à des médicaments. D'un côté, le principe de l'assimilation conduit à appliquer les règles en cours pour les autres génériques avec, le cas échéant, l'introduction de conditions plus strictes ; de l'autre, le principe de non assimilation revient à exiger une nouvelle homologation, les règles relatives aux génériques ne s'appliquant pas, avec éventuellement un assouplissement de la procédure « normale » d'homologation. Bien que les règles d'homologation et celles de brevetabilité soient distinctes, les débats en cours sur les conditions d'homologation ne peuvent manquer de faire surgir de nouvelles interrogations sur les conditions de brevetabilité, tant en ce qui concerne l'étendue de l'obligation de divulgation permettant de reproduire l'invention, que la distinction entre les notions d'invention sur un produit et d'invention de procédé.

Le retrait du *Vioxx* produit par Merck et qui représente un chiffre d'affaires de 2,4 milliards de dollars a aussi révélé la fragilité des *Big Pharma* et mis en lumière **l'importance de la pharmacovigilance**¹⁴⁸. Avant ce retrait, la valeur du

¹⁴⁸ Au cours des auditions organisées aux Etats-Unis, a été souligné le caractère aléatoire de la phase post-marketing suivie aux Etats-Unis, la France présentant de ce point de vue un « avantage compétitif », grâce à son système centralisé de pharmacovigilance.

marché de Pfizer et Merck réunis était supérieure au marché de toutes les sociétés de biotechnologie confondues.

S'agissant de l'état des *pipelines*, l'examen des produits soumis à la FDA et pour lesquels des essais cliniques sont en cours montre une **nette supériorité des sociétés de biotechnologies** (350), par rapport aux grands groupes pharmaceutiques (78), avec pour celles-là une tendance à la hausse et pour ceux-ci une régression¹⁴⁹.

L'évolution du régime des prix des médicaments constitue un autre sujet de préoccupation. La réforme du *Medicare* aux Etats-Unis, qui vise à faire prendre en charge par les autorités publiques les dépenses de médicaments des personnes âgées de plus de 65 ans a ébranlé un certain nombre de certitudes. Le marché des Etats-Unis s'est révélé au cours des dernières années particulièrement attractif, tant en ce qui concerne le nombre de personnes soignées et solvables, que s'agissant des prix pratiqués ; il a constitué un critère déterminant de délocalisation vers les Etats-Unis. L'intégration des dépenses de médicaments dans le système public de prise en charge, comme les demandes formulées par les associations de patients en faveur de la réimportation des médicaments, vendus moins chers dans d'autres pays, ou le développement de l'usage de l'achat direct de médicaments par *internet*, suscitent de nouvelles pressions sur les prix des médicaments pratiqués aux Etats-Unis et font émerger l'idée d'un contrôle des dépenses de santé financées par l'Etat fédéral.

Pour s'adapter à ce nouveau contexte, quelles seront les stratégies développées par les grands groupes ?

Les auditions organisées ont permis de mettre en évidence deux préoccupations majeures, sans pour autant dégager d'appréciations unanimes sur les solutions qui seront retenues pour y répondre.

En règle générale plutôt que dépenser plus, les grands groupes chercheront à dépenser mieux. Cela ne veut pas dire que les dépenses de recherche et développement vont forcément stagner ; des redéploiements sont possibles, en fonction des économies réalisées sur les autres postes de dépenses, comme la production, la commercialisation et la gestion¹⁵⁰.

Les deux thèmes abordés s'inscrivent dans une évolution déjà constatée tendant à une certaine dispersion au sein des structures pharmaceutiques des pôles de production, de marketing, de recherche et de développement (essais cliniques).

Le premier concerne les **lieux d'implantation**. De manière synthétique, des discours se dégagent l'idée que la recherche doit avoir lieu aux Etats-Unis et le

¹⁴⁹ Ces chiffres ont été donnés par l'une des personnes entendues aux Etats-Unis.

¹⁵⁰ Ainsi, Novartis a rationalisé sa production et a renforcé son centre de recherche à Boston qui rassemblera ainsi 900 personnes, sans fermer de centres en Europe.

principe que l'Asie et peut-être aussi l'Europe centrale offrent de nouvelles opportunités pour la production et les essais cliniques.

Mais, en examinant les arguments présentés, tout au moins en ce qui concerne les biotechnologies, on reste circonspect quant aux fondements de telles orientations.

Parmi les justifications d'une *localisation des centres de recherche aux Etats-Unis*, il est difficile de faire la part des choses entre ce qui appartient au passé, ce qui existe aujourd'hui et les perspectives d'avenir.

En fait, le discours reste figé sur ce qui a fait émerger les biotechnologies aux Etats-Unis, sur la base d'un modèle à ce jour inégalé : les NIH, le capital risque, la propriété intellectuelle, les universités, le marché des médicaments. Mais, en approfondissant, les certitudes arrogantes font place parfois à des positions plus pondérées.

La qualité de la recherche fondamentale européenne et française en particulier n'a jamais été mise en doute aux Etats-Unis. Ce qui fait la « différence » avec les Etats-Unis porte **surtout sur la masse des financements publics, ainsi que sur la mobilisation des universités et du secteur privé dans le domaine de la recherche appliquée et la souplesse du transfert technologique.**

S'agissant de la propriété intellectuelle, du capital risque ou du marché des médicaments, les références sont plus « historiques », qu'actuelles ou prospectives. Les débats sur les biogénériques, les cellules souches, l'exemption de recherche qui, aux Etats-Unis, constitue une situation de fait et non de droit, ce qui a amené récemment une société à attaquer devant la justice une université, montrent que les certitudes passées peuvent être remises en question. L'avantage du marché américain qui reposait sur la liberté des prix risque, comme nous l'avons vu, d'être dans les années à venir réduit, surtout si l'Europe s'oriente vers un système de santé reposant sur le principe de l'accès de tous à des soins de qualité, étant par ailleurs observé que dans le domaine des biotechnologies, la médecine hospitalière est essentielle, tant pour les structures de soins que pour les produits utilisés. Le capital risque est essoufflé ; les phases d'amorçage sont de plus en plus difficiles et les autorités publiques réfléchissent actuellement à la façon de combler « la vallée de la mort » (*funding gap*) entre les fonds providentiels (*angels*) et les investisseurs institutionnels. La « bulle » technologique a rendu les investisseurs plus frileux et beaucoup de sociétés de biotechnologies (un millier) ne sont pas encore rentables.

Ceci dit, des sociétés ont été créées et se sont consolidées, des bâtiments ont été construits, des équipements achetés, des chercheurs embauchés, beaucoup venant d'ailleurs du « reste du monde » et de l'Europe en particulier, et des clusters se sont constitués, avec lesquels il est aujourd'hui difficile de rivaliser. Mais ce type de retard peut être comblé.

En ce qui concerne *les localisations des centres de production et des essais cliniques en Asie*, il faut bien reconnaître que, pour les biotechnologies, les discours manquent totalement de cohérence. Alors que la sécurité se trouve au cœur des préoccupations lorsqu'il s'agit de débattre des biogénériques, de comparer les procédures d'homologation¹⁵¹, de lutter contre les réimportations, ou de justifier un juste retour sur investissement par les prix, alors que les industries pharmaceutiques se réjouissent que les débats éthiques ne fassent qu'effleurer le domaine des biotechnologies de santé, alors qu'elles se plaignent des contrefaçons, la Chine et l'Inde¹⁵² sont présentées comme des lieux d'implantation à privilégier pour la production de produits biotechnologiques ou pour les essais cliniques¹⁵³ !

Le deuxième thème abordé concerne **la recherche interne et/ou l'externalisation** (*outsourcing*) de la recherche.

Il est très difficile de se faire une idée des tendances dans ce domaine. Dans les grands groupes pharmaceutiques, la recherche et le développement recouvrent plusieurs volets, allant de « l'innovation » pour des *me too* à la découverte de nouveaux médicaments, en passant par les recherches pour améliorer leurs caractéristiques ou pour étendre les indications. L'EPO était ainsi à l'origine destiné à soigner « une maladie orpheline » et est devenu un *blockbuster*.

Pour les uns, les groupes pharmaceutiques renforcent leurs propres structures de recherche et se détournent des partenariats, ce qui laisse à penser que *les sociétés de biotechnologie feront de plus en plus de la recherche appliquée « sous gouverne » des grandes entreprises*.

Pour d'autres, *aucune entreprise pharmaceutique ne peut subsister en exploitant seulement les résultats de sa recherche interne*. 50% du pipeline de Novartis vient ainsi de l'extérieur.

Et inversement, *les grandes entreprises pharmaceutiques assurent le développement des sociétés de biotechnologies*. Selon un observateur américain, John Holaday, les *big pharma*s sont des « dinosaures » et les sociétés de biotechnologies des « petits mammifères » qui se déplacent vite mais dont l'approvisionnement en nourriture est assuré par plus grands qu'eux.

En 2003, le nombre d'alliances aux Etats-Unis s'est élevé à 483, contre 569 en 2002. On assiste par ailleurs à une diminution du nombre d'alliances pour des produits en phase de découverte. Ces alliances ont concerné principalement des

¹⁵¹ Au cours de la mission effectuée aux Etats-Unis, un responsable pharmaceutique a observé que la FDA reconnaissait plus facilement la valeur des essais cliniques réalisés aux Etats-Unis que celle des essais européens.

¹⁵² Ce pays a notamment été cité à propos des essais dans le domaine cardio-vasculaire qui exigent le recrutement de 3 à 4 000 patients.

¹⁵³ Il faut reconnaître que lors de la mission effectuée aux Etats-Unis, a été annoncée une loi (dans deux ans) sur les essais cliniques tendant à renforcer le principe du consentement formel, certains dysfonctionnements ayant été constatés dans le système actuel, qui est très décentralisé.

anticorps (152), des produits issus de la génomique/protéomique (112), des produits issus de la thérapie génique (36).

Transactions réalisées en 2003¹⁵⁴

Stade	Nombre	Montant (M\$)	Coût unitaire moyen \$
Découverte	169	37,7	223 000
Pré-clinique	119	30	252 000
Phase I	38	57	1 500 000
Phase II	37	66	1 784 000
Phase III	29	83	2 862 000
<i>NDA Deals</i>	15	76	5 067 000
<i>Market Product</i>	76	57	750 000
Total	483	406,7	842 000

Cependant, les relations entre les groupes industriels et les sociétés de biotechnologies sont complexes. Le développement de celles-ci peut concurrencer ceux-là ou présenter pour eux des risques de redondance. SYNGENTA s'est ainsi désengagé du bioincubateur de Norwich car, selon les gestionnaires de celui-ci, les jeunes pousses intervenaient dans le même domaine que le groupe. La mise au point de tel produit par une société de biotechnologies peut aussi compromettre la vente de produits concurrents déjà mis sur le marché par certains groupes pharmaceutiques.

b) Le financement privé des sociétés de biotechnologies reste problématique

Le modèle américain de financement privé des sociétés de biotechnologies a évolué¹⁵⁵.

Le secteur présente une certaine maturité, avec **l'existence désormais de grandes sociétés de biotechnologies intégrées**, comme AMGEN, GENENTECH ou BIOGEN/IDEC, dont les capitalisations boursières atteignent respectivement près de 80, 48 et 12 milliards de dollars, soit au total près de 70% de la capitalisation boursière des 300 sociétés de biotechnologies les plus importantes aux Etats-Unis¹⁵⁶. De nombreuses fusions/acquisitions ont eu lieu au cours de ces dernières années, entre sociétés de biotechnologies, mais aussi entre celles-ci et de grands groupes pharmaceutiques.

¹⁵⁴ MINEFI-DREE/TRESOR « Le financement privé des entreprises de biotechnologies » - mars 2004 - (selon une étude effectuée en janvier 2004, le nombre d'accords de collaboration conclus aux Etats-Unis entre les firmes pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies a été le suivant : 69 en 1993, 117 en 1994, 165 en 1995, 180 en 1996, 228 en 1997, 224 en 1998, 229 en 1999, 373 en 2000, 425 en 2001, 411 en 2002 et 238 en 2003).

¹⁵⁵ Les chiffres produits sont issus d'une étude sur « le financement privé des entreprises de biotechnologies » émanant du pôle Sciences de la vie de la mission économique des Etats-Unis – Mars 2004.

¹⁵⁶ Selon BIO, organisme représentant les sociétés de biotechnologies, 350 sociétés sont cotées en bourse aux Etats-Unis.

Néanmoins, les tendances du secteur révèlent **un certain essoufflement**, même si l'année 2004 a semblé marquer une certaine reprise.

La capitalisation boursière des 300 sociétés les plus importantes s'est ainsi progressivement réduite, passant de 353,5 milliards de dollars en 2000 à 206 milliards en mars 2003 (247,9 milliards de dollars en février 2004). La surévaluation dont la plupart des sociétés de biotechnologies ont fait l'objet a rendu les investisseurs plus frileux et, selon certains investisseurs américains, cette surévaluation persiste. Elle a été cependant bénéfique aux capital risqueurs.

Le montant des introductions en bourse (IPO- *Initial Public Offering*) a, en conséquence, diminué, pour atteindre 453 millions de dollars en 2003, comme le nombre de ces introductions (7 en 2003, 4 en 2002, 58 en 2001, 11 en 2000 et 11 en 1999).

Les augmentations de capital¹⁵⁷ et les investissements privés dans les sociétés cotées¹⁵⁸, qui s'étaient effondrés en 2001 et 2002, marquent une reprise en 2003 qui ne permet pas d'atteindre le niveau constaté en 2000.

En revanche les dettes obligataires, qui rémunèrent l'attente des investisseurs, se sont élevées à plus de 7 milliards de dollars en 2003, contre 5,2 en 2002, 4,8 en 2001 et 5,7 milliards de dollars en 2000.

Pour les sociétés non cotées, si les montants investis par le capital risque continuent d'avoisiner 2,5 milliards de dollars (2,872 en 2000, 2,37 en 2001, 2,68 en 2002 et 2,84 en 2003), les capital risqueurs se montrent plus sélectifs et recherchent des investissements de moins en moins risqués.

Au total, le secteur a bénéficié d'un montant de financements privés de l'ordre de 16 milliards de dollars en 2003, contre 10,5 milliards en 2002 et 32 milliards en 2000.

Les créations semblent se stabiliser (+0,6% de 2002 à 2003).

Mais de nombreuses sociétés ont disparu (20 sociétés dans le Maryland en 2003) et de nombreux licenciements ont eu lieu (800 personnes licenciées chez Millennium). Néanmoins, les suppressions d'emplois ne résultent pas seulement des difficultés économiques du secteur ; une partie d'entre elles s'explique par l'évolution rapide des techniques utilisées dans le domaine des biotechnologies. Ainsi, la restructuration opérée par Millennium a été expliquée par la transformation des activités de séquençage. En outre, la politique d'implantation aux Etats-Unis des groupes pharmaceutiques, tels que Merck et Novartis à Boston, ont permis d'amortir les effets de ces licenciements.

¹⁵⁷ 12,6 milliards de dollars en 2000, 2,5 milliards en 2001, 979 millions de dollars en 2002 et 3,5 milliards en 2003.

¹⁵⁸ 4 milliards de dollars en 2000, 1,7 milliard en 2001, 900 millions en 2002 et 2 milliards en 2003.

Le chiffre d'affaires du secteur, constitué de quelque 1 500 sociétés de biotechnologies et s'élevant à 34 milliards de dollars en 2003, masque souvent la situation déficitaire de la plupart des sociétés de biotechnologies, notamment des PME engagées dans des activités de recherche et développement. Les grosses compagnies du secteur (Amgen, Genzyme, Genentech, Chiron, et Biogen/Idec), qui ont déjà mis des produits sur le marché, totalisent à elles cinq le tiers (11,6 milliards de dollars en 2003).

Au sein du BIO, sur les 1 150 sociétés membres, 750 ont une activité de R&D, dont 10 à 12% dans les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture, 5 à 10% dans les domaines de l'environnement et de l'industrie, le reste exerçant son activité dans le domaine de la santé, et 400 réalisent des prestations de services (activités juridiques, comptables, immobilières notamment).

Les difficultés de trésorerie rencontrées par beaucoup d'entre elles les poussent à évoluer vers un modèle mixte de services et de produits.

Cependant, le niveau des dépenses de R&D intérieures dans le domaine pharmaceutique est tel aux Etats-Unis, qu'on ne peut avoir qu'une vision partielle du mode de financement des biotechnologies, en l'absence de données suffisamment fiables et exhaustives sur les contrats conclus et les investissements réalisés par les entreprises du secteur.

*Dépenses de R&D aux Etats-Unis
des plus importantes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques américaines
(2003)*

	Dépenses 2003 (Milliards de \$)	Taux d'évolution par rapport à 2002 (%)	Nombre de sociétés
Sociétés pharmaceutiques	31,85	+ 31,58	9
Sociétés de biotechnologies	5,6	- 47,48 (+ 160% l'année précédente)	8

Inside R&D's – Annual report on the 100 biggest R&D spenders in US industry –
6 Août 2004

A titre de comparaison, seules quelques entreprises intervenant dans le domaine des semences, à titre exclusif ou secondaire, étaient classées dans le « top 100 » sur la base du montant de leurs dépenses intérieures de R&D aux Etats-Unis en 2003:

Société	Dépenses 2003 (Milliards de \$)	Part dans les ventes %	Taux d'évolution par rapport à 2002 (%)
Du Pont De Nemours	1,35	4,97	+6,7
Dow Chemical	0,98	3	-7,9
Monsanto	0,51	10,33	-3,2

Lors de la mission effectuée aux Etats-Unis, l'un des responsables de l'association BIO a été interrogé sur les raisons de la sous-représentation, dans son organisme, des sociétés de biotechnologies « agricoles ». Deux raisons ont alors été avancées, l'une tenant à la politique des grandes firmes, l'autre à l'attitude des investisseurs privés. Le système de santé apparaît ainsi plus porteur car, d'une part, les grandes sociétés pharmaceutiques n'investissent pas dans les secteurs de « niches », ce qui laisse la place aux petites sociétés qui peuvent « vivre » avec un chiffre d'affaires d'une centaine de millions de dollars et, d'autre part, parce que le cancer intéresse plus les investisseurs privés ou institutionnels que la tomate (*sic*).

L'Europe, par rapport aux Etats-Unis souffre des insuffisances de son marché boursier notamment¹⁵⁹ ; c'est probablement l'une de ses grandes faiblesses. Mais les européens ont aussi probablement financé pour une part non négligeable le développement des biotechnologies aux Etats-Unis.

¹⁵⁹ Le groupe consultatif pour la compétitivité dans le domaine de la biotechnologie (CBAG), désigné par la Commission européenne, a insisté sur le fait que l'absence de capitaux et la fragmentation des marchés européens des valeurs mobilières freinait le développement du secteur et a recommandé une harmonisation rapide des réglementations boursières pour permettre les cotations multiples et les fusions de marchés, ainsi que l'établissement de fonds destinés à combler l'écart entre le financement par le capital risque traditionnel et la phase de l'IPO.

Dans le domaine de la santé, une autre faiblesse est liée au poids de l'industrie pharmaceutique. Les dépenses intérieures de R&D des entreprises pharmaceutiques (travaux effectués par ces entreprises sur le territoire national) cumulées du Royaume-Uni, de l'Allemagne et de la France avoisinent 10 milliards d'euros, dont 2,5 pour la France et à peu près le double pour le Royaume-Uni. De 1995 à 2001, elles ont augmenté de 20% en France, de 60% au Royaume-Uni et de 40% en Allemagne (environ 50% pour la Suisse), la croissance enregistrée en France (0,5 milliard d'euros) provenant essentiellement des groupes industriels « français ». Les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques américaines en France ont atteint en 2002 379 millions d'euros, contre 1 325 millions d'euros au Royaume-Uni.

*Le financement des biotechnologies en Europe – Comparaison
avec les Etats-Unis*

Type	Total	USA	Europe	% Europe/Total
Venture	3 712	2 740	790	21
IPO	506	483	19	4
Follow-on	3 812	2 949	407	11
Autres	11 261	9 257	1 278	11
Total	19 290	15 429	2 493	13

En millions de dollars US

Source : Biocentury (30/12/03), citée in « Le secteur français des biotechnologies »¹⁶⁰ - France-Biotech, sous la direction de Pierre Kopp, Professeur à l'université de Panthéon-Sorbonne – Décembre 2003.

Alors que l'Europe compte désormais plus de sociétés de biotechnologies (1 879) que les Etats-Unis (1 455), **le chiffre d'affaires du secteur est 4 fois plus faible**¹⁶¹ et la capitalisation boursière 8 fois moins importante.

Sur un chiffre d'affaires total en Europe estimé à 7,87 milliards d'euros, à peine 900 millions sont réalisés par les sociétés de biotechnologies françaises, 1 milliard d'euros par les sociétés allemandes et plus de 4 milliards d'euros par les sociétés britanniques.

La capitalisation boursière des sociétés de biotechnologies en Europe s'établirait à 30 milliards d'euros, dont 1,6 milliard pour la France, près de 8,9 milliards pour l'Allemagne et plus de 22,5 milliards pour le Royaume-Uni.

Entre 2000 et 2002, 47 introductions en bourse ont eu lieu en Europe (78 aux Etats-Unis), dont 12 au Royaume-Uni, 8 en Allemagne et aucune en France.

¹⁶⁰ La plupart des chiffres cités par la suite sont issus de cette étude.

¹⁶¹ Estimation donnée aux Etats-Unis ; selon l'étude de France6Biotech, le chiffre d'affaires européen du secteur serait plus de 6 fois plus faible que celui des Etats-Unis.

*Principales sociétés européennes de biotechnologie (hors France)
(par pays et par capitalisation boursière à fin mars 200)*

Données fournies par ALCIMED¹⁶²

Royaume-Uni

Shire Pharma	3815	M EUR
Galen	2322	M EUR
Celltech	1896	M EUR
Skyepharma	581	M EUR
Acambis	530	M EUR
Alizyme	420	M EUR
C.A.T.	291	M EUR
Gyrus	252	M EUR
Antisoma	162	M EUR
Vernalis	129	M EUR

Allemagne

Carthago Biotech	1002	M EUR
GPC Biotech	322	M EUR
Evotec OAI	181	M EUR
Morphosys	95	M EUR
Medigene	88	M EUR
MWG Biotech	68	M EUR
November	45	M EUR
Lion Bioscience	37	M EUR
Girindus	39	M EUR
Curasan	21	M EUR

Suisse

Serono	6037	M EUR
Actelion	1935	M EUR
BB Biotech	1379	M EUR
Berna Biotech	259	M EUR
Cytos Biotech.	123	M EUR

Irlande

Elan	5795	M EUR
------	------	-------

Pays-Bas

Qiagen	1821	M EUR
Crucell	292	M EUR

Suède

Active Biotech	238	M EUR
Biacore	224	M EUR

Islande

DeCode	509	M EUR
--------	-----	-------

¹⁶² Alcimed a dénombré 40 sociétés de biotechnologies cotées au Royaume-Uni, 10 en Allemagne et 6 en France.

Panorama des sociétés de biotechnologies cotées

Pays	Nombre de sociétés en 2002	Sociétés cotées					
		Nombre	Marché des capitaux industriels (Mions €)	Revenus (Mions d'euros)	Nombre de salariés	Nombre de produits mis sur le marché	Nombre de produits dans le pipeline
Etats-Unis	1 457	307	205 000	26 985	191 000	74	872
Royaume-Uni	331	46	9 377	2 933	22 104	10	194
Suisse	129	5	7 285	1 748	8 158	8	79
France	239	6	536	250	9 655	6	31
Allemagne	369	13	488	513	13 386	1	16

Source : Bioscience 2015 – Rapport 2003.

Selon l'étude réalisée par France-Biotech, le capital risque européen aurait mobilisé, pour les entreprises de biotechnologies, un montant égal en 2002 au tiers des fonds investis aux Etats-Unis par le capital risque, soit près d'un milliard d'euros, la France (240 millions d'euros), l'Allemagne (210) et le Royaume-Uni (290) se situant sensiblement à la même position.

En 2002, 32 sociétés de biotechnologies ont levé en France quelque 230 millions d'euros, dont 1% pour l'amorçage.

Tours de financement et fonds levés en France en 2002

	Montant total (millions d'euros)	Nombre de sociétés
1 ^{er} tour de moins de 0,5 million d'euros	0,6	10
1 ^{er} tour, entre 0,5 et 1 million d'euros	1,8	2
1 ^{er} tour, supérieur à 1 million d'euros	84,2	8
2 ^{ème} tour	84,1	9
3 ^{ème} tour	39,78	2
4 ^{ème} tour	20	1
Total	230,4	32

« Le Financement des biotechnologies en France »
France-Biotech - Décembre 2003

Un responsable de BIO aux Etats-Unis a ainsi observé que la France était mentionnée lorsqu'on évoquait trois ou quatre pays présentant des atouts pour le développement des biotechnologies, mais que jamais elle n'était citée en premier.

Aperçu de quelques sociétés de biotechnologies en France - 2002

Sociétés	CA (Mions €)	Effectif	Dépenses R&D (Mions €)	Capitaux levés depuis création (Mions €)
Ethypharm groupe	100	750	15	39
Cerep	34	330	10	29
Flamel Technologies	19	126	12	63
Rhobio	9		9	
Genfit	8	77	7	
Meristem Therapeutics	5	85		50
Nicox	5	62	19	116
IDM SA	3	123	11	86
Exonhit Therapeutics	3	75	9	47
PROTEUS	3	47		
Transgene		160	23	242
Proskelia		100		70
Hybrigenics		71		47
SYNT:EM		55	5	33
Neurotech			7	50
Virsol			3	30

Données extraites de l'étude réalisée par France-Biotech¹⁶³
Les sociétés cotées apparaissent en gras

En France, 4% des entreprises de biotechnologies (soit moins de 10 sociétés) réalisent 80% du chiffre d'affaires du secteur¹⁶⁴. Néanmoins, selon les déclarations des entreprises effectuées lors de l'enquête réalisée par France-Biotech, 163 nouveaux médicaments seraient en cours de développement, dont une soixantaine en phase de développement clinique (34 produits en phase I, 31 en phase II et 6 en phase III en 2002).

c) Les aides publiques sont nécessaires mais doivent être plus ciblées

En France, comme dans la plupart des pays, le développement des biotechnologies s'appuie notamment sur les politiques mises en œuvre, à l'échelon

¹⁶³ Les tableaux présentés ne faisaient pas apparaître les entreprises ayant moins de 2 millions d'euros de CA, moins de 47 salariés, moins de 3 millions d'euros de R&D et moins de 27 millions d'euros de capitaux levés. N'ont été retenues ici que les sociétés mentionnées au moins deux fois.

¹⁶⁴ Selon l'étude précitée, les domaines d'activités sont les suivants : activités de recherche : 48,1%, services : 22,1%, partenariats industriels : 15,6% et produits pour le marché : 14,2%. Selon une autre classification, la répartition est la suivante (comptabilisation reposant sur l'exercice d'au moins une activité répertoriée) : santé humaine : 47%, cosmétiques : 10%, santé animale : 7%, alimentation humaine : 5%, alimentation animale : 4% et matériel de recherche : 9%.

national et au niveau local, pour soutenir le développement industriel et l'innovation. Les aides fiscales et directes instituées en faveur des groupes industriels ou des petites entreprises ont été ainsi utilisées. Dans peu de cas, des instruments spécifiquement dévolus aux biotechnologies ont été mis en place. En France, cette orientation s'est limitée¹⁶⁵, au plan national, à l'institution du fonds BioAm, dont les caractères laissent à penser qu'il vise plus à favoriser les transferts technologiques qu'à soutenir la création *ex nihilo* de nouvelles entreprises et accompagner leur développement ; ce dispositif sera donc examiné ultérieurement lorsque seront étudiées les relations entre le secteur public et le secteur privé.

Ces aides ne constituent cependant qu'un élément des **politiques sectorielles pouvant exister dans les domaines d'application des biotechnologies**. Ainsi, dans le domaine de la pharmacie, sont également jugés déterminants les mécanismes de fixation de *prix* qui, dans certains pays européens, sont conçus comme des instruments à la fois de régulation des dépenses de santé (celle-ci pouvant toutefois aussi jouer sur les volumes) et d'incitation à l'investissement sur le territoire considéré, pour la production, comme pour la R&D. De même, bien évidemment, les conditions réglementaires des essais et des mises sur le marché, sont prises en compte par les investisseurs, dans le domaine alimentaire, comme dans le secteur de la santé. Or, les régimes de prix administrés et de financement des *essais*, cliniques notamment, restent excessivement opaques, ce qui donne libre cours à des discours sur les « avantages compétitifs » ou les « faiblesses » de tel ou tel pays qui ne peuvent être vérifiés, surtout pour les produits issus des biotechnologies (ou certains d'entre eux) qui peuvent présenter certaines spécificités au regard des règles générales applicables à l'ensemble du secteur. On peut ainsi citer le cas des produits de santé utilisés par la médecine hospitalière ou les essais effectués en cancérologie. A bien des égards, **la transparence** constitue donc, de ce point de vue, un préalable nécessaire à des réformes de fond. Ceci dit, les politiques industrielles sectorielles visant à favoriser l'innovation dans les secteurs déterminés peuvent constituer un levier non négligeable du développement des biotechnologies¹⁶⁶.

Si on se limite aux aides fiscales et directes précédemment évoquées, la question essentielle revient à se demander si les mécanismes institués permettent de prendre en compte les caractéristiques des biotechnologies ou si

¹⁶⁵ En outre, le dispositif Biotech Garantie, filiale de la SOFARIS, mis en place à l'occasion du vote de la loi de finances pour 2002, est dédié aux investisseurs en capital possédant une expertise ou une spécialisation dans le secteur des biotechnologies ; selon France-Biotech, il aurait accordé 163 millions d'euros aux organismes de capital-risque ayant une équipe dédiée aux sciences du vivant.

¹⁶⁶ Ainsi, par exemple, pourrait constituer une opportunité l'engagement d'une négociation avec l'industrie pharmaceutique « en vue d'intégrer dans sa convention avec l'Etat, sur les achats de médicaments par la sécurité sociale, des dispositions, voire des engagements, relatifs à l'accroissement de son activité de R&D sur le territoire national (augmentation du niveau global des dépenses de R&D des entreprises, de la part de ces dépenses sous-traitée ou affectée à des projets partenariaux avec le secteur public...) », proposition émise par Antoine Masson (PharmaFrance 2004 – S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante – Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie – Conseil Général des Mines).

l'absence de dispositifs spécifiques joue finalement au détriment des biotechnologies, eu égard à leurs caractéristiques.

La question n'est pas anodine. Quelle a été en effet la part des aides publiques consacrées au développement économique ou à l'innovation ayant profité aux biotechnologies ces dernières années ?

Selon la Commission européenne, les « aides de l'Etat » au développement économique se sont élevées en 2001 à 16 milliards d'euros en France. De 1984 à 2000, les aides locales aux entreprises sont passées de 0,6 à 2,3 milliards d'euros en France. Le crédit d'impôt recherche a représenté en 2004 près d'un milliard d'euros. En 2000, les financements publics de l'innovation se sont élevés à 2,8 milliards d'euros¹⁶⁷. Quelle est la part de ces sommes ayant bénéficié au développement des biotechnologies en France ?

Pour essayer de le savoir, il faut se livrer à un « comptage » laborieux qui n'est jamais exhaustif, ni ne donne une vision précise des sommes allouées spécifiquement aux biotechnologies.

Le système français d'aide à la recherche et à l'innovation repose en effet sur un grand nombre de mécanismes fiscaux et d'aides publiques, directes ou indirectes, dont la complexité résulte à la fois de la variété des dispositifs mis en œuvre, de la diversité des organismes centraux, déconcentrés et décentralisés impliqués et de l'instabilité des règles d'octroi et des montants alloués.

Il s'inscrit par ailleurs dans un cadre européen, lui-même dispensateur d'aides et contraignant, le montant des aides consenties « par les Etats » étant plafonné.

Sur le plan fiscal, au crédit d'impôt recherche, s'ajoutent divers régimes dérogatoires de la fiscalité de l'épargne¹⁶⁸, ainsi que, le cas échéant des exonérations d'impôts locaux.

Des exonérations de cotisations sociales ont par ailleurs été instituées.

Les aides publiques, directes ou indirectes, sont également les plus diverses, tant à l'échelon central qu'à l'échelon décentralisé, régional en particulier.

Parmi les différents dispositifs les plus largement cités lors des auditions, il convient de mentionner le concours aux jeunes entreprises et les incubateurs créés par la loi du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, les « fonds de fonds » destinés à soutenir les activités de capital risque, les aides de l'ANVAR¹⁶⁹, les

¹⁶⁷ SESSI – LES 4 pages – septembre 2002.

¹⁶⁸ En particulier, avantages fiscaux attachés aux fonds communs de placement à risque (FCPR), aux sociétés de capital risque (SCR) et aux fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI).

¹⁶⁹ Les sciences de la vie, dans les domaines agricole, environnemental et de santé représentent 28,2% des aides de l'ANVAR (hors matériel biomédical).

contrats dits « DSK »¹⁷⁰ visant à orienter vers l'innovation une partie des fonds collectés dans le cadre de l'assurance vie et les nouvelles dispositions récemment introduites sur les investisseurs providentiels¹⁷¹ et le statut de la jeune entreprise innovante¹⁷².

Ce rapide « tour d'horizon » conduit à formuler une série d'observations.

En premier lieu, les orientations générales définies à l'échelon national ne permettent pas de prendre en compte la situation particulière de certains secteurs, comme celui des biotechnologies. Ainsi par exemple, les observations émises par le Conseil national des Impôts notamment qui considère qu'en France l'aide publique est trop privilégiée par rapport à l'avantage fiscal trouvent difficilement à s'appliquer aux biotechnologies, pour lesquelles les aides publiques directes restent modérées.

En deuxième lieu, complexité des dispositifs et attribution d'avantages fiscaux nuisent à la « visibilité », notamment internationale, des soutiens accordés, tout en alourdissant les frais de gestion¹⁷³, lesquels sont pris en compte par les « investisseurs » et pèsent sur les coûts de création des jeunes sociétés.

Enfin, les critères d'éligibilité des aides sont essentiels, comme les procédures d'examen des dossiers.

Or les critères d'éligibilité sont plus ou moins sélectifs. Ainsi, pour les FCPR, le portefeuille doit être composé au moins à 50% des parts, actions ou obligations convertibles de sociétés dont les actions ne sont pas admises à la négociation sur un marché réglementé, tandis que pour les FCPI, l'actif doit être constitué au moins de 60% de valeurs mobilières émises par des sociétés « innovantes »- à savoir celles ayant reçu le « label » donné par l'ANVAR ou dont les dépenses cumulées de recherche, au vu des trois exercices précédents, sont au moins égales au tiers du chiffre d'affaires le plus élevé réalisé au cours de ces trois

¹⁷⁰ Ces contrats exonèrent de l'impôt le produit financier des contrats d'assurance-vie de plus de huit ans investis à 50% au moins en actions, dont 5% dans des actifs risqués ; selon le « Tableau de bord de l'innovation » (mai 2003), pour les contrats d'assurance-vie principalement investis en actions, les encours des fonds ont atteint 10,5 milliards d'euros en 2002. Le projet de loi de finances pour 2005 crée un nouveau contrat d'assurance-vie, plus faiblement investi en actions (30%) mais plus orienté vers les sociétés non cotées (10%).

¹⁷¹ La nouvelle « société unipersonnelle d'investissement à risque » (SUIR) permet aux investisseurs providentiels de placer leur participation dans une structure exonérée d'impôts pendant 10 ans sur les dividendes distribués et sur les plus-values réalisées. Son coût a été estimé à 100 millions d'euros.

¹⁷² Exonération totale de charges sociales pendant plusieurs années sur les personnels qui participent aux projets de R&D et exonération de taxes fiscales, dans la limite des plafonds européens (100 000 euros sur 3 ans pour chaque entreprise). Son coût était estimé à 25 millions d'euros.

¹⁷³ Lors des auditions, les problèmes d'accès des PME aux programmes européens ont été évoqués, en particulier en ce qui concerne le sixième PCRD. Le niveau de 15% n'a pas été atteint, en raison notamment de la lourdeur des formalités. Dans le domaine des sciences de la vie, le taux de PME ne représenterait ainsi que 8%, 40 ou 50 millions d'euros restant ainsi inutilisés et, dans le domaine de « l'agro-food » le taux constaté serait de 4%. « Les petites sociétés qui recherchent 15 à 20 millions d'euros ne s'engagent pas dans une procédure fastidieuse au terme de laquelle elles ont une chance sur quinze d'être retenues et qui leur permettra, si elles sont retenues, de recevoir 200 000 euros ».

exercices – non cotées sur un marché réglementé (hormis l'un des marchés réglementés de valeurs de croissance européens)¹⁷⁴. Le statut de « jeune entreprise innovante » bénéficie aux entreprises de moins de 8 ans¹⁷⁵, dont les dépenses de R&D représentent au moins 15% des charges.

Bien sûr, comme l'a souligné M. Philippe POULETTY, Président de France-Biotech et du Conseil stratégique de l'innovation, ce qui est bon pour l'innovation, est bon pour les biotechnologies. Mais il est nécessaire aussi de s'interroger sur l'adéquation des mesures arrêtées en faveur de l'innovation aux caractéristiques des secteurs très « innovants » comme celui des biotechnologies et se demander si une définition très large des « cibles » n'est pas susceptible de détourner les investisseurs des innovations les plus « risquées »¹⁷⁶ tout en pesant sur les moyens finalement accordés par la collectivité à ces secteurs, alors même que la légitimité du soutien public n'y est nullement contestée.

D'un autre côté, les perspectives de profit, dont le revers est le risque, ne constituent pas l'unique élément à prendre en compte. M. Thierry JEAN, Président de la CEREP et Président du conseil d'orientation du réseau GenHomme, a ainsi estimé que le processus actuel d'évaluation des dossiers n'était pas optimum, les paramètres exclusivement scientifiques n'étant pas suffisants et l'objectif d'une création d'emplois à long terme restant généralement oublié. Selon lui, il faudrait définir des paramètres économiques et industriels, en recourant à des *business plans* axés sur la création non seulement de valeur mais aussi d'emplois. La propriété intellectuelle à cet égard ne constitue qu'un moyen, alors que le but recherché doit être orienté vers la création et la pérennité des emplois.

Enfin, les sociétés de services n'intéressent guère les capital-risqueurs qui jugent en général trop faible le retour sur investissement, tandis que le système bancaire semble hésiter à s'engager dans ce domaine et que les fonds régionaux d'innovation les ignoreraient, en dépit des niveaux de financement relativement plus faibles qu'elles requièrent pour leur développement (au maximum 1 million d'euros sur deux ou trois ans, contre 15 à 20 millions d'euros pour un tour de table moyen, selon les chiffres donnés lors des auditions) et de leur rentabilité plus précoce.

La relative pénurie des moyens disponibles a fait naître ainsi une sorte de controverse. Faut-il aider les sociétés existantes à se développer ou plutôt favoriser la création de nouvelles sociétés, notamment pour exploiter les prochaines générations de produits et de services issus des biotechnologies ?

¹⁷⁴ Le projet de loi de finances pour 2005 porte de 500 à 2 000 salariés la condition d'effectif initialement exigée. Leurs souscripteurs, personnes physiques, bénéficient d'une réduction d'impôt égale à 25% de leur souscription dans la limite annuelle de 12 000 ou 24 000 euros en fonction de leur situation de famille, et, sous conditions, d'une exonération des gains réalisés.

¹⁷⁵ Les 2/3 des sociétés de biotechnologies ont moins de 5 ans et 10% plus de 10 ans.

¹⁷⁶ Ainsi, par exemple, aux Etats-Unis a été non seulement soulignée la nécessité d'attirer les placements vers les biotechnologies plutôt que vers Mac Donalds, mais aussi constatée la désaffection progressive à l'égard des projets les plus risqués.

Faut-il soutenir la création de valeur à court terme ou privilégier la création d'emplois à long terme? Faut-il soutenir la mise au point de produits ou s'orienter vers la production de services susceptibles de créer un environnement favorable à l'innovation ?

Ces questions ne sont pas propres au système français. Au Royaume-Uni, des interrogations du même ordre ont été formulées : pour beaucoup de sociétés de biotechnologie, les avantages fiscaux ne présentent aucun intérêt car elles ne dégagent pas de bénéfices ; l'accent mis sur le nombre de sociétés créées se révèle peu pertinent, les liquidations intervenues depuis deux ans devant conduire à une réorientation qui privilégie davantage la « qualité » des projets ; entre les capitaux de démarrage d'environ 250 000£ et les apports de quelque 10 millions de £ assurés par les grandes sociétés de capital risque, les sociétés éprouvent de plus en plus de difficultés à obtenir des financements.

Elles ne se posaient guère lorsque les biotechnologies ont commencé à émerger ; il fallait alors mettre en place des dispositifs rapidement opérationnels. Le recul dont nous disposons aujourd'hui en France, ainsi que les enseignements que nous pouvons désormais tirer des exemples étrangers, permettent de les aborder, dès lors qu'existe une réelle volonté de promouvoir ce domaine et, à travers lui, les secteurs industriels concernés.

Dans l'immédiat, les plus grosses difficultés semblent concerner l'amorçage et le financement du développement de produits mettant en œuvre les techniques issues des biotechnologies, en particulier dans le domaine de la santé. C'est ce qu'ont révélé les auditions organisées dans le cadre du présent rapport.

d) Le financement de l'amorçage et le soutien au développement des produits issus des biotechnologies doivent trouver prioritairement des solutions rapides

Beaucoup des problèmes rencontrés par le financement du développement des biotechnologies relèvent du contexte général, économique, industriel et financier ; les solutions envisageables s'inscrivent par conséquent dans le cadre des politiques industrielles et d'innovation mises en œuvre.

En revanche, les auditions organisées ont permis de mettre en évidence deux difficultés majeures qui méritent une attention particulière, eu égard aux caractéristiques des biotechnologies.

L'amorçage des sociétés de biotechnologies s'essouffle. Cette situation est particulièrement préoccupante en France, où d'une part le nombre de sociétés de biotechnologies est plus limité qu'au Royaume-Uni et qu'en Allemagne et où, d'autre part, la plupart des sociétés créées n'ont pas atteint la taille des plus importantes nées ailleurs. Elle ne se justifie ni par le contexte propre à la France, ni

par les caractères du domaine qui connaît des mutations importantes, liées à l'évolution des connaissances et des techniques mises en œuvre, comme à l'émergence de nouveaux besoins, ni enfin par la dynamique propre d'un système d'innovation qui s'accompagne de consolidations, de disparitions et de créations et ainsi se renouvelle sans cesse.

Cette dernière assertion a été constamment rappelée aux Etats-Unis, où les personnes entendues ont souligné la nécessité de maintenir une certaine fluidité au secteur, en acceptant les échecs éventuels qui ne doivent pas être vécus, tant au plan individuel que collectif, comme une infamie ou une faute.

Pourtant, aux Etats-Unis, la création de nouvelles sociétés de biotechnologies a bénéficié de moyens importants apportés par la collectivité publique, Etat fédéral et états fédérés réunis.

Tel est le cas en particulier du programme SBIR (*Small Business Innovation Research Program*) qui mobilise 2 milliards de dollars¹⁷⁷ et permet d'allouer 4 à 5 000 subventions par an, sur la base de 100 000 dollars sur un an et 750 000 dollars sur 2ans, les partenariats étant par ailleurs encouragés (1/3 pour la première phase et 1/2 pour la deuxième phase). Dans le cadre de ce programme, chaque agence fédérale gère directement le budget qui lui est alloué à cette fin et 11 agences y participent, dont 800 millions de dollars pour la défense, 500 millions de dollars pour les NIH, 17 millions de dollars pour l'agriculture et 6 millions de dollars pour l'environnement. Les projets sont évalués par des experts, scientifiques et commerciaux. Il s'agit de subventions, mais les agences ont le droit d'utiliser gratuitement les licences pour la recherche gouvernementale. Au niveau des régions et des états, les fonds mobilisés représentent par ailleurs 50% des fonds fédéraux. En 2004, les NIH ont, sur la base de ce programme, attribué directement aux sociétés de biotechnologies, 155 millions de dollars. La sélection est assurée par les agences gouvernementales, sur la base des avis individuels des experts. Elle vise à trouver un équilibre entre les projets « à haut risque » et les projets moins risqués mais à fort potentiel commercial. Pour la première phase, cette sélection aboutit à ne retenir que 16% des projets et en phase II, la moitié de ceux issus de la phase précédente. 50% des lauréats sont par ailleurs concentrés dans cinq états, l'objectif du programme n'étant pas de répartir l'effort sur l'ensemble du territoire.

A titre de comparaison, les aides de l'ANVAR, qui se concrétisent à 82% par des prêts remboursables en cas de succès, 8% en subventions au lancement de projets et 10% en garanties, se sont élevées à 300 millions d'euros en 2003, dont environ le quart en faveur des biotechnologies. Le concours national de création d'entreprises de technologies innovantes géré par l'ANVAR, qui a été institué en 1999 et s'inspire du programme SBIR était doté de 30 millions d'euros en 2002 ;

¹⁷⁷ Le programme SBIR est financé par la réservation de 2,5% du montant des dépenses externalisées de R&D des agences fédérales, un autre programme, le programme STTR (*Small Business Technology Transfer Program*) portant, quant à lui sur 0,5% de ces mêmes dépenses. Dans le cadre du programme STTR, la subvention d'élève à 100 000 dollars maximum pour un an et 500 000 dollars pour au plus deux ans.

les projets « en émergence » bénéficient d'une subvention plafonnée à 45 000 euros et les projets « création-développement », d'une subvention plafonnée à 450 000 euros.

L'appui au développement des produits constitue un deuxième sujet de préoccupation.

Au problème fondamental du financement des sociétés de biotechnologies, s'est ajouté celui des débouchés. Comme l'a souligné un interlocuteur allemand, si dans le monde on compte 4 000 entreprises offrant des produits et des services biotechnologiques, seulement 200 entreprises sont susceptibles d'acquérir ces produits ou services, ce qui crée une forte concurrence, d'autant plus que la plupart des sociétés ont ciblé leurs activités sur les mêmes créneaux (maladies cardiovasculaires, cancers, ...). Avant 2001, on assistait à une participation précoce de grands groupes pharmaceutiques, dès la phase de recherche clinique, le capital risque finançant le démarrage, mais aujourd'hui, les groupes interviennent plus tard et le capital risque s'est raréfié.

Aux Etats-Unis, une réflexion est en cours pour tenter de combler le « trou » entre les NIH et les sociétés de biotechnologies, dû notamment au désengagement du capital risque. Cette réflexion devrait aboutir à un plus grand engagement de la FDA et des NIH, en particulier pour les essais de phase I et la mise au point d'outils, comme les biomarqueurs, permettant de faire le lien entre la science de base et les essais cliniques. Le programme des NIH représentant 27 milliards de dollars aurait été remanié à hauteur de 10% pour faire face à cette initiative. La FDA, pour sa part, a pris pour objectif de réduire les délais d'autorisation.

Au Royaume-Uni, le rapport « Bioscience 2015 » remis en janvier 2003 au gouvernement propose la création d'une agence nationale des essais cliniques (*National Clinical Trial Agency* – NCTA). Cette agence serait financée par le ministère de la santé et travaillerait en collaboration avec les organismes de recherche, avec une « mise initiale » de 50 millions de £, provenant pour 45 millions des organismes existants (NTRAC, NCRN, MRC et HTA¹⁷⁸), auxquels cinq millions seraient ajoutés par le gouvernement et, au bout de cinq ans, ses ressources annuelles devraient atteindre 200 millions de £ (dont 150 hors redéploiement). Cette agence serait chargée principalement de développer une infrastructure apte à porter les essais cliniques (création d'un réseau national multidisciplinaire d'évaluation et de régulation) et de constituer un « portefeuille » de programmes et de projets de recherche clinique associant le NHS, la recherche académique et l'industrie.

¹⁷⁸ *National Translational Cancer Research Network, National Cancer Research Network, Medical Research Council, Health Technology Assessment.*

Lors de la visite effectuée à Londres, le Département du Commerce et de l'Industrie (DTI) a annoncé que le principe de la constitution d'un réseau national de recherche clinique avait d'ores et déjà retenu par le Ministre de la Santé. Le NHS va financer 100 millions de £ pour la recherche et le développement dans ce cadre. Par ailleurs, un centre de fabrication de produits biotechnologiques est en cours de construction à Liverpool ; le financement de sa mise en place, dont le coût est estimé à environ 30 millions de £, est assuré par le DTI, à hauteur de 3 millions, et par les agences de développement régional, les fonds structurels européens et le secteur privé. Il fonctionnera sur la base de contrats conclus notamment avec de petites entreprises, son rôle consistant à fabriquer à petite échelle des matériaux biologiques et biotechnologiques pour les essais cliniques.

En France, des propositions ont également été formulées pour soutenir le développement des produits dans le domaine de la santé et valoriser les résultats de la recherche publique, sur une base interdisciplinaire. Tel est le cas notamment du projet « Institut d'Innovation Thérapeutique – I2T » que M. Bernard PAU, alors Directeur du Département des Sciences de la Vie du CNRS et membre du comité de pilotage, a présenté. Partant du constat que le modèle de la petite entreprise ne peut constituer la réponse exclusive au gigantesque défi pharmaceutique, le projet vise à mutualiser les risques dans une structure détenant la taille critique nécessaire et assurant un lien en continu entre la recherche publique et la recherche pharmaceutique. L'entité considérée fonctionnerait en réseau et serait constituée comme une filiale des instituts de recherche existants. Elle serait destinée à détecter les innovations issues de la recherche publique, de les trier et de les faire « mûrir », à raison de 10 à 15 projets traités en parallèle. Une part importante (75%) de son budget, estimé à 150 millions d'euros, serait destinée à financer des activités externalisées, notamment en partenariat avec les organismes publics de recherche.

La difficulté principale si l'on veut traiter correctement les conditions d'amorçage des sociétés de biotechnologies, comme le soutien au développement des produits issus des biotechnologies, réside dans la forte interdépendance qui existe avec la recherche publique, la valorisation des résultats issus de celle-ci se trouvant en fait au centre des débats.

3 - La place déterminante de la recherche publique

Les préoccupations portant sur le financement des sociétés de biotechnologies ont parfois occulté la place déterminante qui revient à la recherche publique dans ce domaine.

Analyser cette place reste pourtant malaisée et les comparaisons internationales demeurent fragiles. Ces difficultés résultent d'une multitude de facteurs, comme notamment la diversité des statuts des établissements impliqués et

de leur mode de financement, les moyens d'intervention des organismes « publics », dont une partie parfois importante des fonds sert à financer des activités de recherche exercées à l'extérieur, par d'autres entités, publiques ou privées, la confusion existant généralement entre les sources de financement et les structures bénéficiaires, et enfin l'impossibilité d'identifier précisément les « biotechnologies » dans les axes de recherche.

C'est pourquoi, plutôt que d'essayer de dresser un tableau de données disparates, il est apparu plus utile de dégager un certain nombre de constats plaidant pour un soutien massif et pérenne en faveur des sciences de la vie.

a) Les biotechnologies dépendent de la recherche académique

« La recherche fondamentale donne le fioul nécessaire au fonctionnement de la machine appliquée ». C'est ce qu'a souligné un Professeur de médecine français installé à Boston et qui travaille sur la transplantation d'organes.

Ce point a été largement évoqué lors des auditions, notamment aux Etats-Unis où le poids des NIH est très important et où les « *clusters* » de biotechnologies sont implantés à proximité de pôles de recherche d'excellence.

Mais l'industrie n'est pas forcément « en phase » avec la recherche publique sur ce thème. Ainsi, tel responsable de la recherche d'un grand groupe industriel a pu affirmer par exemple, que pour la découverte de médicaments, les nouveaux procédés permettaient de tester sur l'animal entier et que l'étude des seuls effets offrait de nouvelles voies de compréhension, sans que l'on ait besoin de connaître préalablement le mécanisme lui-même. A l'opposé tel responsable de la recherche publique a considéré que ne pas comprendre le vivant, empêchait de l'appriivoiser, qu'aussi les découvertes récentes ont révélé la complexité du vivant et conduisent à privilégier une conception globale et dynamique, basée notamment sur les interactions.

Face à cette complexité et à la masse des informations délivrées par les nouvelles techniques d'exploration, la pertinence de la question posée orientant la recherche devient essentielle. Cette recherche repose désormais sur l'interdisciplinarité (végétal/humain notamment), l'extraction des informations à haut débit, l'informatique, la physique et les mathématiques.

Et dans ce domaine, la recherche publique a son rôle à jouer.

En Allemagne, les budgets publics alloués au niveau fédéral aux biotechnologies ont été croissants et en progression régulière depuis 1989, passant de 130 millions d'euros en 1989, à 200 millions en 1995, pour dépasser 300 millions en 2001 et 2002. Deux programmes se sont succédé, le programme « Biotechnologie 2000 » (1989-2000), puis le programme « Biotechnologie :

Chance nutzen und gestalten » (2001-2005), prévoyant un saut dans les crédits engagés et dont les domaines prioritaires portent sur la génomique, la protéomique et la bioinformatique, mais dont l'exécution se heurte au ralentissement économique et aux problèmes internes à la biotechnologie allemande. Ces programmes mobilisent la participation financière du BMBF, mais aussi des autres ministères tels ceux de la santé, de l'environnement, de l'alimentation et de l'agriculture, ainsi que celui de l'économie. S'ajoutent par ailleurs les programmes de soutien à la recherche qui ne concernent pas exclusivement les biotechnologies, tel que le programme « recherche pour la santé » qui a mobilisé sur la période 2000-2005, 800 millions d'euros. Les programmes dédiés aux biotechnologies ont pour objectif de structurer l'espace de recherche allemand et d'assurer la formation d'une relève qualifiée, mais aussi de soutenir les jeunes entreprises biotechnologiques de R&D. Néanmoins, si l'on fait abstraction des mesures destinées à la création d'entreprises¹⁷⁹, on peut estimer qu'une partie non négligeable de ces programmes a bénéficié à la recherche académique.

Au Japon, l'accent est mis sur la protéomique. Au sein d'un groupe de travail international, les Etats-Unis se chargent de 5 000 protéines et le Japon de 3 000, dont 2 500 seront étudiées par les instituts Riken. L'institut de Yokohama dispose ainsi de 40 appareils RMN (résonance magnétique nucléaire) permettant d'analyser la structure tridimensionnelle des protéines, dont un appareil de 900 Mégahertz.

Le projet national d'analyse structurale et fonctionnelle des protéines mobilisera un budget de 9,9 milliards de yens en 2004. Depuis deux ans 700 structures ont été mises en évidence, alors que 250 structures ont été identifiées dans les neuf centres travaillant dans ce domaine aux Etats-Unis, l'objectif étant d'atteindre 3 000 structures d'ici trois ou quatre ans. Les incidences économiques de ce projet se déploieront dans le secteur du développement de médicaments. On estime en effet que 500 protéines sont susceptibles d'être utilisées à cette fin. Les groupes pharmaceutiques américains ont déjà engagé des travaux importants sur ces 500 protéines, mais on estime aussi que 2 000 à 3 000 protéines pourraient être exploitées.

Ce travail d'analyse est rendu possible grâce aux très importants investissements réalisés afin de se doter des équipements nécessaires pour analyser les petites structures. La cristallisation et l'analyse au rayon X, en utilisant les rayons les plus puissants, à l'aide notamment du synchrotron, révèlent l'importance des procédures d'automatisation, des efforts conséquents ayant été entrepris pour développer ces procédés et les laboratoires de recherche en biologie fonctionnant désormais comme de « petites usines ». La résonance magnétique nucléaire (RMN)

¹⁷⁹ Le concours BioRegio, reposant sur une mobilisation des régions, a représenté sur les années 1995-2000 un budget de 100 millions d'euros et a permis d'initier une dynamique en se fondant sur le principe d'une parité des fonds publics et des fonds privés mis en œuvre. Trois « biorégions » ont été sélectionnées (la Rhénanie, le triangle Rhin-Neckar et Munich), auxquelles s'est ajouté Iéna pour 15 millions d'euros. BioChance (1999-2004) a pour cible la création de jeunes entreprises de R&D, avec 50 millions d'euros.

constitue un autre procédé essentiel d'analyse, le Japon bénéficiant désormais à Yokohama d'une concentration d'équipements la plus importante au monde.

En Suisse, la bio-informatique tient une place importante. L'institut suisse de bioinformatique (ISB), qui est une fondation à but non lucratif dirigée par le Professeur Ernest FEYTMANS, regroupe tous les acteurs de la bioinformatique en Suisse et constitue l'institution scientifique auxiliaire la plus largement subventionnée dans ce pays. Les professeurs de bioinformatiques des différentes universités sont affiliés à l'Institut qui finance les collaborations et les équipements.

Dans le domaine de la protéomique, une base de données, *Swiss Prot*, a été constituée. Il s'agit d'une base totalement annotée (pour chaque protéine sont déterminées sa fonction, ses caractéristiques, sa structure tridimensionnelle avec une description à partir de tout ce qui a été publié sur la dite protéine) comportant au 11 juin 2004 153 017 séquences de protéines, 56 301 572 acides aminés et 8 543 espèces. Le projet « *Uniprot* » porte sur la constitution d'une base de données des protéines, avec d'une part *Swiss Prot*, et d'autre part la base Tr EMBL qui compte 1 062 416 séquences, 332 514 237 acides aminés et 62 123 espèces mais aucune annotation. Il rassemble ces deux équipes et un troisième partenaire américain qui a constitué une base de données annotée. *Uniprot* sera également une banque de données annotée. Les trois partenaires bénéficient d'un financement des NIH, pour une subvention de 5 millions de dollars sur trois ans, puis 10 millions sur six années.

La masse d'informations collectées – en 2003, le génome d'une nouvelle bactérie a été publié chaque semaine – ne peut désormais être traitée sans les technologies de pointe ; les logiciels sont indispensables pour trier cette information et la traiter, afin d'étudier la fonction d'une protéine et les relations entre la protéine et la fonction biologique. Comme l'a souligné le Professeur FEYTMANS, on a assisté à une évolution vers la biologie des systèmes, basée sur l'identification des réseaux de fonctions et de régulations et si cette évolution est moins fondamentale en Europe qu'aux Etats-Unis, où les moyens sont plus importants, la qualité des publications européennes constitue un atout.

Aux Etats-Unis, le rôle des NIH est essentiel. C'est, pour reprendre les termes employés par un responsable industriel aux Etats-Unis, « une marée qui soulève tous les bateaux ».

b) A travers la recherche publique, les Etats définissent des orientations stratégiques

Aux Etats-Unis, la part fédérale des dépenses de R&D dans les sciences de la vie représente environ 0,26% du PIB. Les différents départements et les différentes agences y participent.

*Principaux organismes contribuant à la R&D dans le secteur des
biotechnologies aux Etats-Unis
(en % des budgets dédiés à la R&D)¹⁸⁰*

	NSF	NASA	DoD	DOE	HHS	USDA
Total	17,6%	7,6%	15,7%	13,2%	88,9%	81,6%
Agronomie		0,1%				42,0%
Biologie	12,9%	3,2%	6,3%	9,1%	47,8%	19,7%
Biologie environnementale	4,7%	0,2%	0,8%			18,3%
Sciences médicales		0,7%	7,0%	4,1%	38,3%	1,7%
Autre		3,5%	1,5%		2,8%	

Dans le domaine de la santé, les NIH disposent d'un budget de 28,6 milliards de dollars, dont 10% financent la recherche interne. La pérennité des moyens accordés au secteur de la santé, ainsi que le doublement du budget alloué aux NIH sur cinq ans à partir de 1999 montrent que la santé constitue un objectif stratégique pour ce pays. Le principe d'un doublement (en 1998 le budget s'élevait à 13,67 milliards de dollars) a été décidé notamment pour prendre en compte l'augmentation de la taille des équipes et du coût des équipements, liée à la découverte du génome humain, mais aussi de l'accroissement des coûts de la recherche clinique.

Dans le domaine de la lutte contre le bioterrorisme, le budget 2005 des NIH inclut 890 millions de dollars et le programme *Bioshield* prévoit une enveloppe de 5,6 milliards de dollars sur 10 ans.

Dans le domaine végétal, un budget de 1,5 milliard de dollars a été accordé à la recherche biotechnologique de l'USDA, laquelle travaille avec de nombreuses universités et laboratoires fédéraux.

Le Département de l'Energie a par ailleurs obtenu en 2003 pour la recherche en sciences de la vie une enveloppe de 50 millions de dollars, notamment pour la biomasse.

Ces données ne tiennent pas compte des universités qui reçoivent des fonds de l'Etat fédéral mais disposent aussi d'autres ressources provenant des Etats fédérés et de collectivités locales, de l'industrie et des fondations ainsi que de fonds propres. Selon le pôle Sciences de la vie des Etats-Unis, pour les biotechnologies, les universités auraient bénéficié en 2003 d'un montant de près de 4 milliards de dollars en provenance des collectivités, des entreprises et des fondations (hors Etat fédéral et hors fonds propres).

¹⁸⁰ « Le Financement public des entreprises de biotechnologies » - Pôle Sciences de la vie Etats-Unis – avril 2004.

En France, il est difficile de disposer de données exhaustives dans ce domaine. Si l'on se limite au BCRD, les crédits alloués aux Sciences du vivant dans ce cadre s'élèvent à 1 946 millions d'euros selon le projet de loi de finances pour 2005. Ils se répartissent comme suit :

	Organismes de recherche	Actions d'incitation et fonds d'intervention
Santé <i>Dont :</i> <i>EPST</i> <i>EPIC dont CEA et CNES</i> <i>GIP et Fondations</i>	718 613 35 70	57
Sciences de la vie <i>Dont :</i> <i>EPST</i> <i>EPIC dont CEA et CNES</i> <i>GIP et Fondations</i>	762 745 7 10	101
Agriculture <i>Dont :</i> <i>EPST</i> <i>EPIC dont CEA et CNES</i> <i>GIP et Fondations</i>	306 279 27 0	2

En millions d'euros

Pour le seul agrégat concernant les organismes de recherche, les sciences du vivant ont mobilisé 1 674 millions d'euros en 2002, 1 707 en 2003 et 1 693 millions en 2004 (prévisions).

Ce n'est qu'en doublant les crédits alloués aux sciences du vivant au sein du BCRD que l'on parvient à une part du PIB équivalente à celle constatée aux Etats-Unis. Le montant total de ces crédits n'atteint même pas celui consacré par les NIH aux recherches *intra muros* (10%).

Si l'on tente de décliner l'effort public de recherche selon les objectifs stratégiques qu'un développement des biotechnologies peut contribuer à atteindre – la santé, l'alimentation, l'environnement et la sécurité -, le même constat alarmant s'impose.

Dans le domaine de la santé, selon certaines estimations, les financements publics des dépenses de R&D en santé réalisées en France seraient de l'ordre de

2,7 milliards d'euros¹⁸¹. Encore une fois on atteint environ 0,18% du PIB, alors qu'aux Etats-Unis, le seul budget des NIH représente 0,27% du PIB.

Dans le domaine agricole, le troisième rapport européen sur les indicateurs de la science et de la technologie montre que si la production et la technologie agricoles représente en France 3,2% des dépenses civiles gouvernementales de R&D, la part de ce poste atteint 4,5% aux Etats-Unis.

Dans le domaine de l'environnement, la position de la France par rapport aux Etats-Unis est en revanche meilleure (1,82%, contre 1,38%), mais l'effort consenti en faveur des « biotechnologies blanches » reste à apprécier.

Dans le domaine de la sécurité, les auditions ont montré que la lutte contre le bioterrorisme ne constituait pas en France¹⁸² une priorité, en raison notamment de la difficulté de déterminer les responsabilités respectives des différents ministères dans ce domaine. Si la protection des personnels militaires relève de la compétence du ministère de la Défense, une lourde interrogation porte sur les conditions de prise en charge des populations civiles face au bioterrorisme. Quelques initiatives ont été prises, telles que la constitution récente au sein du CNRS d'un groupement de recherche en biodéfense, ou dans le cadre de l'appel à projets biotox, la sélection par Inserm-Transfert de 22 programmes de recherche, bénéficiant d'une dotation globale de 4,6 millions d'euros, alimentée par Aventis-Pharma et Bayer et dont les domaines concernent la recherche fondamentale, la recherche diagnostique, la recherche thérapeutique, ainsi que la conception de systèmes de réponse.

Les indicateurs de la science et de la technologie établis par la Commission européenne en 2003 sont tout à fait révélateurs de la faiblesse des politiques stratégiques mises en œuvre dans les pays européens. Les difficultés rencontrées en Europe pour développer les biotechnologies en sont ainsi le résultat, au moins en partie.

¹⁸¹ Dont 1 994 millions d'euros pour le BCRD 2002, 1 053 millions d'euros à la charge de l'Etat et de l'assurance maladie et à travers les universités, les CHU et les centres de lutte contre le cancer (2000), 17 millions d'euros à la charge de l'assurance maladie, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (2000) et 29 millions d'euros pour les « autres ressources publiques de l'INSERM » (assurance maladie, Etat, collectivités locales) en 2002. PHARMAFRANCE 2004 précité.

En 2001, un montant de 2 674 millions d'euros était mobilisé, dont 1 330 par les organismes de recherche, 1 022 par les universités, 300 par les associations et 22 au titre des crédits incitatifs d'Etat – Note Recherche 04.04 – « Les dépenses de R&D en santé en France en 2001 ».

¹⁸² Au niveau communautaire, la Commission avait en 2001 constitué un groupe d'experts scientifiques en matière de lutte contre le terrorisme biologique et chimique afin de dresser un inventaire des activités de recherche en cours et d'identifier les lacunes existantes et les besoins de recherche supplémentaires à court et à long terme, en tenant compte des opportunités offertes par le PCRD notamment. Cette initiative avait été soutenue par le Conseil de Ministres de la Recherche. Les thématiques de recherche concernaient notamment le développement d'outils permettant un dépistage et diagnostic précoces, le développement de nouveaux vaccins pour des maladies émergentes, ou encore des études prospectives sur les menaces potentielles dans le domaine agro-alimentaire.

*Répartition (en %) des dépenses civiles gouvernementales de R&D
selon les objectifs socio-économiques*

	Montant (millions euros)	Agriculture Production and Technology	Human and social objectives ¹⁸³	Technological objectives ¹⁸⁴	Research financed from General University funds	Non oriented research	Other civil research	Total
B	1 418	3,0	10,8	38,3	19,3	24	4,7	100
DK	1 182	12,5	17,9	12,5	39,2	17,9		100
D	15 000	2,7	13,2	24	41,8	18,1	0,1	100
EL	388	7	18,4	20,2	46,1	8	0,3	100
E	2 933	6	12,5	38,6	30,6	10,5	1,8	100
F	10 132	3,2	11,5	29,8	12,1	29	3,4	100
IRL	329	14,4	13,3	21,5	19,2	31,5		100
I	6 697	2,1	13,2	30,5	42,9	11,3		100
NL	2 875	3,1	13,5	20,5	47,2	11	4,7	100
A	1 197	3,3	8,8	9,3	63,7	14,8	0,03	100
P	705	13,2	22,2	16,3	36,6	8,2	3,4	100
FIN	1 274	5,5	16,9	37,8	27,2	12,5		100
S	1 740	2	13,4	17,5	54,8		12,4	100
UK	6 854	6,1	34,5	7,5	31,3	20	0,6	100
EU	52 712	3,9	15,8	24,2	36,4	18	1,7	100
US	42 180	4,5	54,8	28,2		12,6		100
J	31 649	3,6	9,7	33,5	37	14,6	1,6	100

Pourtant, si l'on retient les principaux domaines d'application des biotechnologies, on constate que les trois pays européens qui sont les mieux placés dans le domaine des biotechnologies, sont aussi ceux dont l'effort public de R&D a été, en montant, le plus important au sein de l'Union européenne.

Budget gouvernemental pour la R&D par objectifs socio-économiques

	Allemagne	France	Royaume- Uni	Europe	Etats-Unis	Japon
Santé	558	735	1 545	3 877	19 977	1 282
Agriculture	410	321	420	2 060	1 893	1 144
Environnement	560	239	260	1 666	582	264
Défense	16 308	13 092	10 194	61 893	87 569	33 017

En millions d'euros (2000)

¹⁸³ Infrastructures, contrôle et protection de l'environnement, protection et amélioration de la santé, structures et relations sociales.

¹⁸⁴ Espace, énergie, production et technologies industrielles, sciences de la terre

c) L'Union européenne a tenté de créer une dynamique sans véritablement y parvenir

L'Union européenne a tenté de créer une dynamique favorable au développement des biotechnologies en Europe. Cette initiative s'inscrivait dans le cadre des orientations définies au sommet de Lisbonne, en mars 2000, et plaçait les sciences du vivant et la biotechnologie au « premier rang des technologies d'avant-garde ».

En 2001, la Commission a élaboré une « stratégie » en faveur du développement des sciences du vivant et des biotechnologies en Europe¹⁸⁵. Cette stratégie se fondait sur des considérations politiques :

« L'Europe se trouve devant un choix politique majeur : accepter un rôle passif et réactif et subir les conséquences du développement de ces technologies dans d'autres régions, ou élaborer des politiques proactives visant à les exploiter de façon responsable, dans le respect des valeurs et des principes européens... La Commission pense que le choix politique de l'Europe consiste à savoir non pas s'il convient de répondre aux défis posés par les nouvelles connaissances et leurs applications, mais comment y répondre ».

A cette fin, un plan d'action a été élaboré, comportant diverses mesures financières, réglementaires, de communication, éducatives, ainsi que des orientations concernant plus spécifiquement les institutions de recherche, notamment :

↳ attirer et retenir les scientifiques et éviter la fuite des cerveaux,

↳ accroître le soutien aux actions de recherche, dans le cadre du programme-cadre 2002/2006.

Le sixième PCRD a pris en considération le plan d'action en accordant, au sein des crédits dégagés (17,5 milliards d'euros – soit 5% du total des dépenses publiques de recherche en Europe -, qui ont été portés à 19,6 milliards depuis l'élargissement), une enveloppe d'environ 3 milliards d'euros, dont 2,2 milliards pour les sciences du vivant et 0,7 milliard d'euros pour la qualité et la sécurité de l'alimentation, l'intégralité de ces crédits n'étant néanmoins pas dédiée aux biotechnologies¹⁸⁶. Mais la recherche en biotechnologie est présente dans la plupart des 7 priorités thématiques.

¹⁸⁵ Communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen, au Conseil économique et social et au Comité des régions – « Sciences du vivant et biotechnologie : une stratégie pour l'Europe » - 23/01/2001 – COM(2002) 27 final.

¹⁸⁶ A la suite du premier appel à propositions, plus de 810 millions d'euros ont été affectés aux actions des deux priorités thématiques « Sciences du vivant, génomique et biotechnologie pour la santé » et « Qualité et sûreté de l'alimentation », mobilisant plus de 2 700 laboratoires, dont près de 400 PME.

Cette stratégie a donné des résultats mitigés, des critiques étant formulées à la fois par les institutions de recherche et par la commission elle-même.

Les principales critiques formulées par les chercheurs portent sur le montant des crédits alloués, notamment en ce qui concerne les « biotechnologies vertes », la lourdeur des procédures de gestion de ces crédits, mais aussi, parfois, l'essaimage des moyens consentis, dans un domaine tel que les biotechnologies, soumis à une forte concurrence et qui exigerait, selon certains, que l'excellence soit nettement privilégiée par rapport à des objectifs moins scientifiques d'aménagement du territoire ou de remise à niveau, dans le cadre européen, d'équipes peu performantes.

La Commission a pour sa part dressé un bilan peu encourageant des résultats obtenus¹⁸⁷. La stratégie mise en œuvre devait à la fois susciter une augmentation des investissements publics et privés et favoriser une meilleure structuration de l'espace européen de recherche dans le domaine considéré.

Ces deux objectifs n'ont pu véritablement être atteints.

Dès 2003, la Commission a rappelé qu'il était essentiel que « le Etats membres disposent d'une politique claire et cohérente en matière de biotechnologie ». Elle constatait que si certains Etats membres avaient pris certaines mesures s'inscrivant dans le cadre de la stratégie, le bilan restait mitigé, voire constituait « un motif d'inquiétude » dans différents domaines (nécessité d'intensifier la recherche, de disposer de ressources financières accrues, de mettre en place un régime de protection de la propriété intellectuelle, de progresser davantage dans le domaine des OGM). Elle observait que la recherche européenne en général, mais aussi celle qui porte sur les sciences du vivant et la biotechnologie, souffrait toujours d'un manque de ressources et de fragmentation. Elle soulignait à ce propos que « l'industrie des sciences du vivant et de la biotechnologie trouve, et continuera de trouver, ses racines dans la recherche publique », **les actions convenues à l'échelle européenne devant s'accompagner d'un vigoureux effort de recherche à financement national qui donne des résultats sur les plans national et local et qui permette une coopération transfrontalière sans entrave entre les meilleurs chercheurs dans des domaines spécialisés**. Elle notait enfin qu'aucun des groupements biotechnologiques existant en Europe n'était aussi dynamique que les principaux groupements biotechnologiques américains de Nouvelle Angleterre et de Californie.

¹⁸⁷ Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social européen « Sciences du vivant et biotechnologies : une stratégie pour l'Europe » - Rapport d'avancement et orientations pour l'avenir » - 05/03/2003 – COM(2003) 96 Final.

Rapport de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social européen « Sciences du vivant et biotechnologie : une stratégie pour l'Europe – Deuxième rapport d'avancement et orientations pour l'avenir » - 07/04/2004 – COM(2004) 250 Final.

En 2004, la Commission considère qu'il est urgent d'accroître les investissements publics et privés dans la recherche et invite les Etats membres à élaborer une politique plus claire et plus homogène en matière de biotechnologie afin d'éviter le risque de réduire l'impact, l'efficacité et la cohérence de la stratégie de l'Union européenne dans ce domaine.

Sont particulièrement encouragées la recherche en génomique, avec le réseau d'excellence BioSapiens qui réunit 24 centres informatiques de 14 pays européens et la biotechnologie pour la santé, afin notamment de trouver des synergies entre les activités de recherche nationale dans le domaine de la recherche génomique (COGENE). La Commission a aussi proposé de lancer une plate-forme technologique européenne sur la génomique des végétaux et la biotechnologie et d'étudier les perspectives de la biotechnologie industrielle européenne.

Le futur programme-cadre devrait en principe soutenir davantage la recherche fondamentale et favoriser la constitution de plates-formes technologiques. La Commission a proposé de doubler les moyens accordés à la recherche. Mais les effets de l'élargissement doivent aussi être pris en compte et les réflexions en cours sur le plafonnement des dépenses européennes risquent de compromettre l'aboutissement de cette initiative.

d) En France, les principales interrogations portent sur la mobilisation de fonds complémentaires et l'étendue du champ d'intervention de la recherche publique

Si le principe d'un renforcement de la recherche publique dans le domaine des sciences de la vie a été largement reconnu au cours des auditions organisées, les voies permettant d'assurer ce renforcement ont fait l'objet de diverses propositions, reflétant parfois des divergences profondes.

En tout cas, **un consensus s'est dégagé sur le caractère « massif », et non symbolique, des sommes à investir publiquement dans les sciences de la vie, comme sur la nécessité d'inscrire cette action dans la continuité.**

Les premières propositions se sont fondées sur le poids grandissant des programmes initiés dans les années 70 dans les domaines de l'espace, de l'aéronautique et de l'énergie, qui ne laissent aucune marge de manœuvre pour les autres domaines, en particulier les sciences de la vie, lesquelles sont pourtant au cœur de l'innovation, créatrices d'emplois et génératrices de diverses activités économiques.

Mais aussi la première divergence est apparue lorsqu'il a fallu en tirer les conséquences. Faut-il amputer ces programmes pour dégager une marge suffisante en faveur des sciences de la vie, ou mettre en oeuvre un « nouveau » programme ?

Si pour le uns, la France ne peut pas se « payer le luxe » de supporter les programmes actuels et d'en définir un nouveau, pour d'autres, ce n'est qu'une question de volonté politique, l'effort public de recherche dans le domaine civil étant actuellement insuffisant.

En fait, ce débat reflète de lourdes interrogations sur la place de la recherche dans notre pays et le peu de confiance dont jouissent les sciences de la vie au sein de la recherche française. **L'Etat n'est-il pas devenu encore plus frileux que les capital-risqueurs ?**

Pour ceux qui estiment, fort justement, que les redéploiements ne permettent pas de fonder une stratégie, les moyens complémentaires doivent provenir soit du budget de l'Etat, soit de la sécurité sociale. La proposition a été ainsi émise de consacrer 1% de ces dépenses aux sciences de la vie, notamment dans le domaine de la santé.

Cette dernière proposition a paru à la fois séduisante, tant il est vrai que la gestion actuelle des dépenses de santé semble manquer de visibilité prospective, et irréaliste, dès lors qu'on ne disposait pas d'indicateurs permettant de sensibiliser l'opinion publique sur l'impact des sciences de la vie sur la durée et la qualité de la vie ou de mesurer les effets des nouvelles technologies sur les dépenses de santé.

La question de la place des fondations a été aussi, bien entendu, évoquée. Les auditions sur ce point ont tout d'abord révélé une grande confusion, tant en ce qui concerne l'objectif poursuivi, la proposition de M. POULETTY visant à créer des fondations par domaine de recherche qui seraient des agences de moyens se substituant aux organismes existants, s'étant « télescopée » avec celle émanant du ministère de la Recherche, visant à créer plusieurs fondations non pérennes, axées sur une recherche finalisée, que les conditions de financement. Pour la deuxième catégorie, la mobilisation des fonds provenant des privatisations a paru aléatoire, lors du déroulement des auditions, mais surtout, l'implication des entreprises a semblé très « utopique ». Même si ces fondations sont susceptibles de drainer les fonds provenant des banques et des assurances ou d'attirer les dons des particuliers, la création de telles fondations ne réglera pas le problème du financement de la recherche en France, et des sciences de la vie en particulier. Elles peuvent certes offrir une opportunité dans un domaine très précis de recherche, elles ne peuvent constituer une réponse suffisante à la mesure des enjeux et des besoins liés au développement des biotechnologies. Tel segment de la recherche publique y trouvera peut-être son compte, mais l'ensemble du domaine des sciences de la vie n'en bénéficiera pas¹⁸⁸.

¹⁸⁸ Le rôle des fondations dans les pays anglo-saxons repose sur une série de dispositions, notamment fiscales, très particulières par rapport au système français. Le « modèle américain » est donc très difficilement transposable. Le secteur à but non lucratif finance aux Etats-Unis environ 3% de l'effort national de R&D, alors même que la recherche scientifique ne perçoit qu'une petite partie des fonds alloués par les fondations, loin derrière l'éducation ou la culture. Il est cependant intéressant de noter que la R&D réalisée par le secteur à but

Au Royaume-Uni, selon l'AMRC (*Association of Medical Research Charities*), 78% des fonds collectés sont destinés à la recherche médicale et il y aurait 3 500 œuvres caritatives qui financent la recherche biomédicale, dont certaines sont très petites (moins de 10 000£ de dépenses) ou très locales (au sein d'une université par exemple). Environ 800 d'entre elles apportent un financement régulier à la recherche. Au sein de l'AMRC, 111 œuvres caritatives sont membres et dépensent pour la recherche 600 millions de £ (dont la moitié incombe au *Wellcome Trust*), dont 80% dans les universités et 20% dans les instituts des œuvres ou indépendants, sur un total de 2 milliards de £ de dépenses (le montant total des fonds collectés par ces œuvres n'ayant pas été indiqué). Comme le notaient les responsables entendus, les programmes de recherche sont très divers, voire éclatés.

Les auditions organisées ont aussi permis de mettre en évidence une autre problématique : **jusqu'où la recherche publique doit-elle aller ?**

A bien des égards, cette dernière problématique renvoie à celle des relations entre le secteur public et le secteur privé qui seront examinées ci-dessous.

Mais elle révèle aussi la difficulté qu'il y a, dans le domaine des biotechnologies, à définir des frontières précises entre les activités de recherche soumises à des procédures de financement différentes et relevant de la compétence de structures distinctes. On peut ainsi se demander si les règles établies par exemple au niveau communautaire encadrant les aides d'Etat à la recherche et au développement, qui reposent sur la distinction entre recherche fondamentale, définie comme « une activité visant l'élargissement des connaissances scientifiques et techniques qui ne sont pas liées à des objectifs industriels ou commerciaux », recherche industrielle, destinée à « mettre au point des produits, procédés ou services, nouveaux ou déjà existants » et activité de développement préconcurrentielle, consistant à permettre « la concrétisation des résultats de la recherche industrielle dans un plan/schéma/dessin pour des produits, procédés ou services (par exemple : création d'un prototype, projets démonstratifs, projets pilotes...) » sont réellement adaptées au processus de développement des biotechnologies. On peut aussi se demander si ces règles¹⁸⁹ n'ont pas largement

non lucratif se concentre essentiellement sur les sciences de la vie (72%), ce qui ne semble pas être la tendance observée en France au vu des quelques fondations nouvellement créées. La place du secteur non lucratif dans les sciences de la vie en France est néanmoins actuellement importante. L'association française des myopathies a ainsi dépensé plus que l'Etat dans le programme du génome humain. Mais cette place ne doit pas constituer un argument en faveur d'un « Etat modeste » dans le domaine des sciences de la vie.

Dans son rapport public de 2000 consacré au rôle du ministère de la Recherche et des organismes de recherche dans le domaine biomédical, la Cour des Comptes indiquait qu'en 1999, les fonds consacrés aux recherches biomédicales s'élevaient à 10 milliards de francs, dont 1,3 milliards provenant de l'Union européenne et des associations caritatives.

¹⁸⁹ Ces règles sont applicables jusqu'au 31 décembre 2005. La Commission européenne a proposé en 2003 un règlement relatif aux aides d'Etat à la recherche et au développement en faveur des PME dérogeant au principe de notification et d'autorisation et modifiant l'intensité des aides selon qu'il s'agit de recherche fondamentale (« recherche de base, non axée sur le marché »), recherche industrielle (« axée sur le marché ») ou de

déterminé les voies choisies par les différents pays européens pour favoriser ce développement, tout en limitant leurs capacités d'initiative dans ce domaine. Il convient en effet de rappeler que les règles d'encadrement communautaire, tout en fixant des limites différentes selon les types d'activités de recherche, modulent ces limites, lorsque le financement est destiné aux petites et moyennes entreprises, à certaines régions économiquement démunies, à un projet de dimension transfrontalière qui s'insère dans le programme cadre de R&D, à « un projet qui, dans le cadre de la coordination des politiques nationales en matière de recherche et développement, prévoit une collaboration transfrontalière, s'accompagnant d'un effort pour la diffusion des résultats et l'octroi de licences et de brevets ».

Au cours des auditions organisées en France, deux projets audacieux impliquant les organismes de recherche publique dans le processus de découverte de nouveaux médicaments ont été présentés. Outre celui envisageant la création d'une nouvelle structure dénommée I2T, déjà évoquée, un autre visait à utiliser la plate-forme de Romainville, au sein d'une structure mixte associant l'industrie et la recherche publique. Ce projet, aujourd'hui abandonné, posait la question des conditions d'exploitation des chimiothèques et des cibles « publiques ». Le criblage doit-il entrer dans les compétences du secteur public ? Les chercheurs qui trouvent de nouvelles cibles doivent-ils pousser les recherches « le plus loin possible », pour assurer un retour sur investissement, au bénéfice de l'Etat et des organismes publics ? Mais aussi quelle limite fixer et quelles conditions exiger ?

B – Que signifie un partenariat public/privé ?

Les relations entre la recherche publique et le secteur industriel constituent encore un « problème » pour la plupart des européens.

Les mêmes questions se sont posées aux Etats-Unis, lors de l'émergence des biotechnologies à la fin des années soixante-dix et de la constitution des premières sociétés de biotechnologies par des chercheurs issus du monde académique. Le témoignage de James WATSON est sur ce point éclairant. « Inévitablement cet état de fait fit surgir certaines questions. Devait-on autoriser les professeurs à s'enrichir à partir des travaux réalisés avec des équipements appartenant à leurs universités ? La commercialisation des produits de la recherche universitaire ferait-elle naître des conflits d'intérêts irréconciliables ? L'entrée de la biologie moléculaire dans une nouvelle ère industrielle allait-elle rallumer le feu mal éteint du débat sécuritaire ? Compte tenu de l'importance des sommes en jeu, quelle partie de leur budget les capitaines de la nouvelle industrie étaient-ils prêts à sacrifier aux mesures de sécurité ? ». Rapidement, alors que la première société de biotechnologies avait été créée en 1976 par Herbert Boyer (il s'agit de *Genentech*), l'Etat fédéral a pris une série de dispositions : le *Stevenson Wydler Act* en 1980 qui donne mission aux laboratoires fédéraux de favoriser le transfert technologique, le *Bayh Dole Act*, la même année, qui définit les conditions de valorisation des innovations par les centres de recherche, le *Federal Technology Transfert Act* de 1986. « Au cours des vingt dernières années¹⁹⁰, la méfiance et l'esprit moralisateur qui imprégnaient les rapports entre recherche et commerce en biologie moléculaire a progressivement fait place à une relation que l'on pourrait presque qualifier de symbiose productive. Les universités encouragent désormais activement leurs chercheurs à cultiver des intérêts commerciaux. Ayant tiré les leçons de l'erreur commise par Harvard avec *Genetics Institute*¹⁹¹, elles ont mis en place des dispositifs leur permettant de bénéficier financièrement des applications commerciales de technologies nées dans leurs laboratoires. De nouveaux codes déontologiques préviennent les conflits d'intérêts auxquels peuvent être confrontés les scientifiques à cheval sur deux univers. Aux premiers temps de la biotechnologie, ces derniers étaient souvent accusés de se « brader » lorsqu'ils décidaient de s'associer à une entreprise. Aujourd'hui, un passage par la

¹⁹⁰ James WATSON « ADN Le secret de la vie » - Odile Jacob 2003.

¹⁹¹ James WATSON décrit cet échec. Alors qu'Harvard avait décidé de créer sa propre société de biotechnologie, en 1980, elle renonça à sa participation de 20% dans la société. « Seize ans plus tard le prix de cette rétractation devait se révéler pleinement lorsque la société en question fut vendue au géant de l'industrie pharmaceutique *Wyeth* pour 1,25 milliard de dollars. Et pourtant, aujourd'hui encore, le département de biologie moléculaire de Harvard manque de fonds pour financer la recherche en plus de payer les salaires ».

biotechnologie commerciale est une étape incontournable dans une carrière de spécialiste de l'ADN réussie. Non seulement l'argent qui se trouve à la clé est-il bienvenu, mais il en ressort également des satisfactions intellectuelles car, pour des raisons de compétitivité, la biotechnologie se trouve en permanence à la pointe de la recherche scientifique ».

La situation réelle aux Etats-Unis n'est pas aussi idéale que celle décrite dans ces quelques lignes. Néanmoins, un « cercle vertueux » s'y est créé, mobilisant chercheurs, industriels et investisseurs. Un responsable d'une société industrielle européenne qui vient d'implanter un grand centre de recherche aux Etats-Unis, constatait ainsi que « les scientifiques n'y sont pas meilleurs qu'ailleurs, mais ils savent exploiter leur potentiel ».

L'essor des biotechnologies en Europe et en France dépend en grande partie de cette capacité de valorisation.

En France, les premières mesures visant à susciter une évolution dans ce domaine ont été prises en 1999, dans le cadre de la loi sur la recherche et l'innovation. Intervenue quelque vingt années après celles introduites aux Etats-Unis, elles n'ont pas pu permettre de rattraper le retard dans ce domaine en cinq années d'application. Elles ont néanmoins produit des changements qu'il convient de ne pas négliger. Des efforts ont été aussi consentis dans les autres pays européens.

Ces efforts ont donné des résultats réels mais inégaux.

Au cours des auditions organisées et des missions effectuées, trois thèmes se sont dégagés. En premier lieu celui de l'organisation de l'espace. En second lieu, celui des moyens humains investis et des structures. Enfin, celui des instruments juridiques et financiers utilisés.

1 - Le problème de l'organisation de l'espace : clusters et biopoles

La question de la localisation des activités liées à la biotechnologie a été souvent évoquée lors des auditions et des missions effectuées. Beaucoup d'éléments propres à favoriser le développement des biotechnologies sont liés à cette question : le regroupement des activités de recherche, industrielles et financières crée des « synergies » propices, il assure une meilleure « visibilité » à l'échelle internationale, il permet de mieux utiliser les équipements...

Cependant, elle a été aussi parfois relativisée et il reste très difficile de tirer des conclusions définitives à ce sujet.

Au Royaume-Uni, la politique industrielle du gouvernement s'appuie sur les agences de développement régional, qui sont au nombre de 11, dont 8 en Angleterre, majoritairement financées par le Département de l'Industrie et du Commerce (DTI), et trois, autonomes, en Ecosse, en Irlande et au Pays de Galles. La mise en œuvre de la politique nationale en faveur des biotechnologies (750 millions de £ par an, selon les informations données par le DTI) fait l'objet de réunions régulières (tous les six mois) avec ces agences, les projets concertés permettant de définir des orientations communes. Ces orientations visent à « défendre l'image du Royaume-Uni à l'étranger ». En effet, dans ce pays, l'ouverture sur « l'international » reste une préoccupation dominante et partagée par le DTI, les instituts de recherche relevant du *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC), ainsi que par les universités. Ceci dit, l'allocation des ressources pour soutenir le développement des biotechnologies doit tenir compte de plusieurs contraintes : le parc biotechnologique de Norwick, dont la constitution a largement reposé sur l'implication financière de la Fondation John Innes, subit la proximité de Cambridge qui attire plus facilement les investisseurs, mais Cambridge est moins bien placée que l'*Imperial College*¹⁹² ou Oxford qui bénéficient de la présence de grosses sociétés industrielles, tandis que les fonds européens profitent aux zones « sous-développées ».

a) Le phénomène cumulatif des pôles d'excellence : l'exemple de Boston

Aux Etats-Unis, six pôles d'excellence en biotechnologies sont généralement identifiés (Boston, le New Jersey, la Pennsylvanie, San Francisco, San Diego et le Maryland) et à l'intérieur du pays, chaque pôle concurrence les autres pour attirer les sociétés, les capitaux et les étudiants. La Californie constitue le pôle le plus important et constitue un modèle de développement pour les autres Etats qui tentent de s'en inspirer. Parce que la puissance économique et le potentiel de recherche de la Californie sont comparables à ceux de la France, il est parfois tentant d'appliquer à celle-ci les principes de concentration retenus par celle-là¹⁹³, laquelle compte deux clusters, à San Diego et à San Francisco.

Cependant, une autre démarche, prenant en compte plus la dynamique des clusters que leurs caractéristiques à un moment donné, semble plus intéressante. Elle permet d'identifier les leviers essentiels d'un développement des biotechnologies. A cet égard, la situation de Boston mérite un examen approfondi.

¹⁹² Glaxo a ainsi investi 28 millions de £ dans la recherche de l'*Imperial College* (construction de nouveaux laboratoires et équipements).

¹⁹³ « Innovation et recherche biomédicale en Californie » - Ambassade de France aux Etats-Unis –Mission pour la Science et la Technologie – Consulat Général de France à San-Francisco – Pierre Tambourin, Jacques Haiech, Marc Bonneville, Ludger Johannes et Stéphane Roy (août 2002). La mission estimait ainsi qu'une « focalisation similaire des créations de biotech sur quelques sites d'excellence pourrait être envisagée en France » et que « seule une intégration plus grande au sein de l'Europe permettrait à la France (et d'autres régions d'Europe) de créer un environnement favorable à la surconcentration de talents pour la création de clusters similaires à San Diego ou San Francisco ».

Boston, bien sûr, n'est pas parti de rien. C'est d'ailleurs peut-être un premier enseignement : on ne crée pas des clusters dans le domaine des biotechnologies, comme on a créé des villes nouvelles en France, il y a une trentaine d'années. Les auditions organisées en France ont permis de souligner ce point, même si les critiques à l'encontre de créations *ex nihilo* ont été plus ou moins virulentes. Les missions effectuées à l'étranger ont aussi révélé la difficulté rencontrée par les autorités locales pour « faire vivre » et animer les pôles qui avaient été implantés sur leur territoire. Beaucoup de bâtiments restent vides et les équipements sont sous-utilisés.

Dans un certain nombre d'Etats européens et au Japon, la création de clusters de biotechnologies a répondu à un objectif d'aménagement du territoire. Les exemples sont nombreux. Il s'agissait de saisir les opportunités offertes par un développement des biotechnologies pour aménager des territoires et créer des emplois, sans forcément tenir compte des ressources existantes.

Boston¹⁹⁴ bénéficie d'une concentration exceptionnelle de compétences universitaires et d'infrastructures hospitalières : le *Massachusetts General Hospital* (868 lits), la *Harvard Medical School* (200 millions de dollars de crédits de recherche, 200 doctorats par an), les laboratoires de recherche de l'Université de Harvard et ceux du MIT, dont le plus important dans le domaine des biotechnologies est le *Whitehead Institute for Biomedical Research*. Boston compte environ 1 200 étudiants diplômés en sciences de la vie (2001) et 5 000 scientifiques spécialisés dans les sciences de la vie.

L'agglomération de Boston est la principale bénéficiaire des financements des NIH, avec 1,6 milliard de dollars en 2001, dont 66,4 millions destinés aux PME et les financements publics sont prééminents dans les budgets des centres de recherche, y compris ceux des universités privées.

La région de Boston est également l'un des sites privilégiés du capital-risque, les plus importants fonds de pension y ont d'ailleurs leur siège. Entre 1995 et 2001, Boston a constitué la deuxième ville des Etats-Unis bénéficiaire des investissements en capital-risque réalisés, après San Francisco. 10 sociétés de capital-risque y sont localement très actives.

La Nouvelle Angleterre accueille environ 200 sociétés de biotechnologies, dont trois des 10 plus grandes aux Etats-Unis.

Alors que depuis 1980, les laboratoires pharmaceutiques ont financé les sociétés de biotechnologies à hauteur de 5,1 milliards de dollars dans la région de Boston, plusieurs firmes pharmaceutiques y ont implanté leurs centres de recherche. Les laboratoires Abbott y exploitent depuis 1989 un centre de recherches comptant 550 scientifiques et techniciens, AstraZeneca a inauguré en 2000 un

¹⁹⁴ Les données concernant Boston émanent du Consulat de France.

centre de recherches spécialisé en oncologie où travaillent 300 chercheurs, Novartis implante actuellement à Cambridge son principal de centre de R&D (900 emplois) et le siège de sa filiale *Novartis Institute for BioMedical Research*.

Dans le Massachusetts, les universités, les centres de recherche scientifique et les établissements hospitaliers déposent plus de brevets que les sociétés commerciales, qui génèrent près de 90 millions de dollars de revenus. 858 brevets ont été déposés en Nouvelle Angleterre dans les sciences de la vie en 2000, soit un brevet sur cinq déposés aux Etats-Unis dans ce domaine.

Le secteur des biotechnologies y compte près de 36 000 emplois en 2001, soit 12,6 % de plus qu'en 1997.

Le campus du MIT comprend notamment un complexe immobilier de 100 000 m² de bureaux et de laboratoires, le *Trechnology Square*, accueillant diverses sociétés de biotechnologies, comme Amgen, Biogen ou Millennium et l'université de Boston exploite un parc industriel de 250 000 m², *Biosquare*, consacré aux biotechnologies.

A la différence de la plupart des autres Etats des Etats-Unis, l'Etat du Massachusetts intervient peu financièrement dans le développement des biotechnologies.

b) L'impact de politiques locales adossées à une stratégie nationale : l'exemple de la Bavière

En Allemagne, la politique définie à l'échelon national en faveur des biotechnologies a privilégié l'objectif de structuration de l'espace, dans le cadre du concours BioRegio qui a permis de sélectionner trois régions bénéficiaires des aides publiques de 1995 à 2000, puis au sein du dispositif BioProfile (2000/2005) axé sur quelques programmes plus ciblés et plus localisés.

La Bavière, qui représente 20% du territoire national, a été retenue dans le cadre du concours BioRegio et a développé une politique visant à soutenir la recherche fondamentale et les activités économiques.

Si actuellement les biotechnologies bavaroises connaissent des difficultés, liées notamment au manque de capitaux (les besoins sont estimés à 200 millions d'euros, tandis que les moyens mis à disposition se limitent à une trentaine de millions), la politique mise en œuvre a permis de soutenir efficacement le développement des biotechnologies. La première société de biotechnologie a été créée dans la région de Munich en 1992 et en 1996, on y comptait à peine 34 sociétés employant 300 salariés. En 2002, 115 sociétés y étaient implantées et employaient 3 020 salariés. Toutefois, il convient de remarquer que si environ le tiers des sociétés de biotechnologies implantées en Allemagne sont localisées à Munich, l'emploi salarié munichoïse dans les biotechnologies représente moins du

quart de l'emploi allemand dans ce secteur. Les PME biotech de Munich auraient généré 138 millions d'euros en 2001 et 196 millions d'euros en 2002. Cinq sociétés de biotechnologies sont cotées en bourse et 50 produits sont en phase pré-clinique ou clinique.

Le soutien à la recherche fondamentale dans le domaine des biotechnologies a constitué un premier objectif. Dans ce domaine, le land est impliqué en raison du principe d'autonomie des universités bavaroises et des conditions de financement des instituts de recherche dont les ressources proviennent à 50% de l'Etat fédéral et à 50% de la Bavière. Grâce aux privatisations, la Bavière a reçu 4 milliards d'euros de la vente de ses participations financières, dont 2 milliards seront consacrés sur 10 ans à la recherche et au développement, dans différentes disciplines, comme les TIC, l'électronique et les biotechnologies, soit 200 millions d'euros par an investis dans le foncier et l'immobilier.

Au titre du soutien économique, 75 millions d'euros ont été dégagés et ont permis de financer les biotechnologies.

La politique de soutien économique repose sur quatre piliers : les infrastructures et les incubateurs, le soutien à des projets, le capital risque et les clusters (réseaux).

Pour les infrastructures, les incubateurs et pépinières, des incubateurs spécialisés ont été créés. Martinsried en constitue le premier modèle, avec 14 000 m² et 40 millions d'euros investis essentiellement dans la construction de bâtiments. Les locaux sont actuellement occupés à 75 % et l'efficacité du dispositif n'est pas démontrée. Le premier bénéfice retiré a été politique en offrant une visibilité et un point de rencontre pour les entreprises. Mais en ce qui concerne les coûts, ce moyen n'est pas considéré comme le plus efficace. Chaque région veut par ailleurs avoir ses incubateurs et le gouvernement de Bavière entend éviter l'essaimage en concentrant ses efforts sur 3 ou 4 sites.

Plusieurs critiques ont été formulées à l'encontre des incubateurs :

↳ la crise actuelle dans différentes branches industrielles conduit à accorder des aides permanentes,

↳ pour les infrastructures de laboratoire, aujourd'hui des investisseurs privés sont présents sur le marché, ce qui n'était pas le cas lors de la création des incubateurs ; l'utilité d'une intervention publique dans ce domaine n'est donc plus évidente,

↳ les avantages sont concentrés sur l'amorçage, mais cette première phase passée, la formule ne présente plus d'intérêt tout en générant des coûts.

Des aides sont par ailleurs distribuées pour aider à la création d'entreprises et pour de grands projets. Un instrument spécifique est utilisé dans ce domaine, la fondation bavaroise de la recherche, créée il y a une douzaine d'années avec 350 millions d'euros de capital, et dont le budget s'élève à 20 millions d'euros par an, dont 50% sont consacrés à des projets d'entreprises et dont un tiers bénéficie aux sciences de la vie (soit 2 à 3 millions d'euros par an pour les entreprises biotechnologiques et pas seulement les *start up*). L'autre moitié est mise à la disposition des universités pour la recherche fondamentale.

S'agissant du capital risque, le Land de Bavière a créé un instrument de financement public pour subventionner le capital risque présent à l'époque et réduire le risque des investisseurs privés.

La création de réseaux a constitué un autre moyen qui s'est révélé peut-être le plus efficace. BioM exerce par exemple deux fonctions : l'administration du réseau et la mise à disposition des capitaux d'amorçage. 600 000 euros ont été accordés à BioM pour l'administration du réseau et l'organisation de rencontres avec les managers et les relations publiques.

Constitué désormais sous la forme d'une société anonyme¹⁹⁵, et doté d'un budget de 2,6 millions d'euros, BioM exerce des activités de financement des entreprises. 7 millions d'euros ont été investis dans 33 sociétés dont 25 sont encore en activité. Un fonds de capital risque a été créé par BioM qui a levé 5,5 millions d'euros, investis dans des entreprises ayant déjà développé leurs propres produits.

c) Les difficultés rencontrées par certaines stratégies locales indépendantes : l'exemple de Chiba, par opposition à Osaka ou Kobe

La commune de Chiba a, il y a une quinzaine d'années, créé une technopole, le *Kazusa Akademia Park*, qui se situe à moins d'une heure de Tokyo et qui est aujourd'hui devenue un complexe immobilier, avec l'institut, l'auditorium, un hôtel et des salles de réunion.

Actuellement une dizaine de « jeunes pousses » y sont implantées, toutes axées sur la recherche dans le domaine des biotechnologies. Ces entreprises sont reliées à l'institut par un réseau en ligne et, à côté de l'institut, ont déjà été construits deux bâtiments dédiés aux microorganismes.

Le site actuel comprend ainsi l'Institut, deux bâtiments dédiés à la recherche sur les microorganismes, deux grandes entreprises, *Mitsubishi Pharma* et *Sato Pharmaceuticals*, étant observé que les difficultés économiques du Japon ont marqué un coup d'arrêt au processus de développement du site. Une entreprise

¹⁹⁵ La communauté des actionnaires est la suivante : banques : 22%, Land de Bavière : 17%, consortium pharmaceutique : 26%, capital risque : 12%, investisseurs privés : 9% et institutionnels : 14%.

d'informatique a par ailleurs acheté des terrains mais n'a pas encore entrepris les travaux de construction.

De nombreux espaces restent donc disponibles.

La Préfecture de Chiba a engagé des moyens importants, de l'ordre de 50 milliards de yens. La construction et l'équipement en matériels de l'Institut ont représenté une dépense de 12 milliards de yens et 120 personnes travaillent actuellement dans cet Institut. En revanche, l'Etat japonais n'a apporté aucune contribution. Les terrains sur lesquels l'Institut est implanté représentent pour leur part une dépense de 15 milliards de yens. Mais aujourd'hui, la population de Chiba exprime des critiques à l'égard des sommes ainsi dépensées.

L'Institut a été créé en 1991 et inauguré en 1994. Il s'agit d'un organisme sans but lucratif. Son budget annuel s'élève à 20 millions de dollars US, la principale source de financement (90%) étant assurée par la Préfecture de Chiba, le reste étant financé par l'Institut lui-même, avec la vente des résultats de recherche et des ressources biologiques.

Initialement, la Préfecture de Chiba souhaitait attirer des organismes de recherche et des entreprises sur un grand site et a choisi l'ADN comme thème de recherche, qui semblait plus prometteur que les autres, tels que l'électronique par exemple. En 1991, l'ADN n'était pas encore très en vogue et le choix du thème de recherche a été difficile.

Aujourd'hui, au Japon, toutes les préfectures rencontrent des difficultés financières. La Préfecture de Chiba qui souhaitait marquer son indépendance vis-à-vis de l'Etat sur ce projet, s'est adressée depuis l'année dernière à lui pour obtenir des ressources financières et en 2002, une subvention de 2 millions de dollars lui a été accordée.

La Préfecture de Chiba finance l'Institut sans consigne d'utilisation. Par contre, l'Etat a défini de nombreuses conditions à sa participation financière.

La Préfecture de Chiba, qui compte 5 millions d'habitants et dont le budget s'élève à 1 500 milliards de yens, consacre 1/1000 de son budget à l'Institut et finance d'autres organismes de recherche.

L'activité de l'Institut repose sur deux axes principaux, la recherche sur les gènes humains et l'étude des génomes végétaux.

Dans le premier domaine, des gènes, plutôt de grande taille, ont été découverts. Les recherches portent sur l'ADN complémentaire de très grande longueur (plus de 4000 paires de bases).

Parmi les gènes découverts, certains sont déjà brevetés, d'autres non, les chercheurs de l'Institut n'étant pas, à l'origine, très favorables au dépôt de brevets.

L'Institut reçoit chaque année de l'ordre de 5 000 demandes pour cloner l'ADNc. Ce service est gratuit pour la recherche académique et payant (3 000 euros par clone) pour la recherche pharmaceutique.

Des recherches conjointes avec divers organismes, y compris au niveau international, sont effectuées.

Le génome des plantes constitue le deuxième axe de recherche. Des travaux ont été engagés sur l'*arabidopsis thaliana*. Un groupe international a identifié la séquence complète, il y a deux ans. Sur 5 chromosomes, deux ont été identifiés par les Etats-Unis (chromosomes 1 et 2), un par les Etats-Unis, le Japon (Chiba) et la France (chromosome 3), un par le Royaume-Uni et les Etats-Unis (chromosome 4) et le dernier par les Etats-Unis, le Royaume-Uni et le Japon (Chiba).

Le projet en cours porte sur le *lotus japonicus* et sur la fixation de nitrogène par une bactérie dont le génome entier, y compris les fonctions, est analysé.

Il s'agit notamment d'analyser les mécanismes de fixation de l'azote pour doter toutes les plantes de cette fonction et ainsi éviter de donner des engrais, ce qui représente un avantage économique et environnemental. Cette recherche devrait durer une vingtaine d'années et la concurrence des Etats-Unis est forte. La *National Science Foundation* a en effet décidé d'accorder 100 millions de dollars à des projets analogues, alors que l'Institut consacre 50% de son budget, soit 10 millions de dollars, à ce projet.

Cette politique « solitaire » mise en œuvre par la Préfecture de Chiba se démarque de celle développée dans le Kansai et qui dispose de moyens importants accordés notamment par l'Etat japonais. Le METI a en effet retenu trois pôles de développement dans le domaine des biotechnologies, dont celui du Kansai. Cette stratégie vise à tirer profit du tissu industriel et universitaire d'Osaka, de la proximité de l'université de Kyoto et des opportunités offertes par la reconstruction de la ville de Kobé. Deux pôles d'excellence sont ainsi en voie de constitution dans le Kansai, l'un à Osaka, orienté vers la création de nouveaux médicaments, l'autre à Kobé, axé sur la médecine régénératrice.

Osaka a beaucoup d'atouts, tant en ce qui concerne la concentration d'industries pharmaceutiques que la concentration de chercheurs de bonne qualité.

Le projet relatif à l'aménagement d'un pôle biomédical dans le parc de Saito, décidé par le MEXT, mobilise un budget de 500 millions de yens et repose sur une coopération entre l'université et les industries. Le projet prévoit l'implantation d'une cité des sciences de la vie, qui est un projet relevant du ministère de la Santé, avec un bio incubateur créé par le METI. Dans le cadre de ce projet, a été créé un concours¹⁹⁶ pour sélectionner les entreprises innovantes. Une

¹⁹⁶ Ce concours a été créé en 2001. Les lauréats bénéficient d'un prix de 5 millions de yens, soit la moitié des fonds nécessaires pour la constitution d'une SA au Japon. Depuis sa création et jusqu'en novembre 2003, 50

école, « *Bio Business School* », a par ailleurs été créée pour enseigner les techniques de gestion et les sciences « biotech ».

Parallèlement, en 2001, a été créé un syndicat mixte pour la promotion des biotechnologies dans le Kansai, « *Kansai bio promotion Conference* ». C'était à l'origine une initiative régionale qui a été ensuite reconnue par le gouvernement, dans le cadre du projet du renouveau urbain.

L'aménagement du site biomédical de Saito a été conduit par un établissement public d'Etat spécialisé dans le développement urbain. Pour la construction des routes et la viabilisation du site, la Préfecture participe « un peu » sur le plan financier. La création d'un centre de recherche fondamentale constitue un projet d'Etat, dont le budget de 8 milliards de yens est intégralement financé par l'Etat. Il en est de même du bio incubateur, qui représente une dépense de 1,8 milliard de yens.

Axé sur la recherche publique relevant de la compétence de l'Etat et sur la participation des entreprises implantées dans la région, le projet est peu soutenu financièrement par la préfecture qui a néanmoins investi 3 milliards de yens pour la constitution d'un fonds de capital risque.

A Kobe, la réalisation du pôle biomédical s'est insérée dans le projet de reconstruction de la ville, après le tremblement de terre survenu en 1995.

Des études avaient été menées pour attirer des activités économiques à fort potentiel et le choix s'est porté sur la constitution d'un pôle biomédical, le secteur de la santé présentant des perspectives prometteuses et le Japon ne disposant pas encore de *cluster* spécialisé dans le domaine de la santé.

Un groupe de travail, rassemblant des universitaires, des chercheurs des organismes publics et des dirigeants de centres de recherche et d'hôpitaux fut constitué en octobre 1998 ; il rendit son premier rapport six mois après sa constitution.

Plusieurs éléments militaient pour la constitution d'un pôle biomédical : les perspectives de croissance des industries de santé, l'infrastructure solide dans le domaine des biotechnologies dont jouissait la région du Kansai autour de la baie d'Osaka, et la situation géographique de la ville de Kobe, à proximité de l'université de Kyoto, avec un cadre de vie assez agréable et des activités portuaires qui l'unissent notamment aux autres pays asiatiques, ainsi qu'un réseau de PME PMI important.

projets ont été présentés et 17 entreprises retenues. La réussite de ce concours (10% des entreprises créées au Japon au cours des trois dernières années sont des lauréats du concours) est lié à l'implication de 40 entreprises japonaises (firmes pharmaceutiques, banques, sociétés de capital risque) qui apportent chacune 500 000 yens.

Le projet reposant sur le principe d'une valorisation des résultats de la recherche fondamentale, trois dispositifs ont été retenus : un centre de recherches biomédicales, un centre d'appui aux entreprises dans ce domaine, et un centre de formation.

Trois thèmes de recherche ont été arrêtés : la R&D sur les équipements médicaux, la recherche clinique et l'application clinique dans le domaine de la médecine régénératrice.

Trois objectifs ont été assignés au projet : la création d'emplois, le redressement économique de la ville de Kobe et le resserrement des liens internationaux, en particulier avec les autres pays asiatiques.

Six mois après la remise du rapport, a été mis en place un groupe d'étude, réunissant des universitaires, des chercheurs, des représentants de la Chambre du commerce et de l'industrie, des représentants de la ville de Kobe, ceux de la fondation créée pour le projet et de nombreuses entreprises (380).

Dès le commencement de la phase opérationnelle, le gouvernement japonais a multiplié les efforts pour développer une industrie biomédicale, avec notamment la création de l'Institut de Recherches Biomédicales et Innovation (IBRI) et l'implantation d'un institut Riken. Le projet a été reconnu par le gouvernement japonais, dans le cadre du plan de renouveau urbain, ce qui a permis d'obtenir un soutien très important des différents ministères.

L'IBRI, qui regroupe trois bâtiments, a été inauguré en avril 2003. Il comporte un hôpital de 60 lits, un bâtiment dédié aux plateaux techniques et aux équipements médicaux et un laboratoire de recherche clinique, cinq thèmes de recherche ayant été définis cette année (traitement de la leucémie, notamment en utilisant le sang du cordon ombilical, régénération des vaisseaux sanguins, des os et des dents). Les recherches sur les équipements médicaux ont été menées avant l'ouverture de l'IBRI ; différents équipements ont déjà été mis au point ou sont en cours de développement. Dans le domaine de la recherche clinique, un réseau reliera les praticiens de la ville de Kobe et des alentours pour les impliquer davantage dans la recherche clinique des médicaments pour traiter les maladies liées aux habitudes de la vie (diabète, hypertension...).

En ce qui concerne la médecine régénératrice, l'IBRI travaille en étroite collaboration avec d'autres organismes, tels que Riken et kTI qui dépend du METI. Au sein de l'IBRI, est implanté un laboratoire spécialisé dans la culture des cellules nécessaires pour réaliser des recherches dans ce domaine, le centre de culture des cellules (CPC). Plusieurs entreprises s'y sont installées, qui travaillent avec l'Institut, comme *Rikin* ou *Olympus*.

Le Centre pour la Biologie du Développement (CDB) de Riken dépend du MEXT. Il dispose d'environ 20 équipes de recherche et de 240 chercheurs.

Pour la valorisation industrielle des résultats de la recherche, un fonds de capital risque a été créé, totalement à l'initiative de banques. C'est un fonds spécialisé dans les biotechnologies. En outre, différentes mesures ont été prises pour faciliter la création d'entreprises (exonération de loyers pendant 10 ans, construction de locaux loués aux jeunes entreprises à des prix avantageux).

Plusieurs entreprises se sont implantées sur le site.

Le centre de données informatiques dans le domaine biomédical a été inauguré en juillet 2003 et un centre de soutien aux jeunes pousses (incubateur), en cours de construction, devait être inauguré en mars 2004. Le centre de formation à la biotechnologie était également en cours de construction.

d) L'avenir incertain des pôles transnationaux : l'exemple de BioValley

BioValley couvre « une aire tri-nationale » associant la Suisse, la France et l'Allemagne. Sa constitution visait à favoriser la création et le développement de nouvelles entreprises et améliorer l'image des biotechnologies. Il s'agit d'un « biocluster » européen se fondant sur les relations anciennes entretenues entre Bâle, la France et l'Allemagne.

La fusion de Ciba et Sandoz, ayant donné naissance à Novartis, en 1996, avait abouti au licenciement de près de 3 000 personnes hautement qualifiées et la région de Bâle avait aussi subi les effets de la restructuration de Syngenta. En 1997 une enveloppe de 2,1 millions d'euros a été dégagée (programme européen BioValley INTERREG II) et en 1998, trois associations ont été créées en Allemagne, en France et en Suisse, avec une association centrale dont le siège est situé à Bâle. Pour la période 2002-2005 une enveloppe de 2,4 millions d'euros (programme européen BioValley INTERREG III) a été attribuée et le principe d'un refinancement par les acteurs, universités et entreprises, à partir de 2005 a été posé.

Plus de 300 entreprises sont en activité dans le domaine des sciences de la vie. Quatre universités sont impliquées dans la région considérée (Bâle, Strasbourg, Colmar/Mulhouse et Fribourg), avec 70 000 étudiants.

Le réseau couvre 3 000 personnes (entreprises, instituts de recherche, sociétés de capital risque, banques, organismes de développement économique). Dans la région, on compte plus de 15 000 scientifiques dans le domaine des sciences de la vie, de la recherche fondamentale à la production de médicaments, et plus de 160 organismes de recherche publics et privés.

La région bénéficie aussi d'une grande concentration de grosses entreprises pharmaceutiques (Sanofi, Aventis, Syngenta, Lilly, Pfizer, Novartis, Roche...).

Les principaux services offerts portent sur la communication (journal, guide, site internet), le soutien (appels à projet, labels) et les relations publiques (foires, conférence annuelle).

S'agissant de la création de jeunes pousses, on a assisté à une augmentation depuis 1997, avec un ralentissement depuis 2001.

Un bilan a été établi afin d'identifier les pôles d'excellence de Biovalley car, après 2005, Biovalley devra s'autofinancer et les entreprises ne semblent pas prêtes à payer la facture.

e) La difficile évaluation des pôles constitués : l'exemple des bilans des génopoles

En 2003, trois études ont été publiées sur le dispositif des sept génopoles labellisées par le ministère de la recherche en 1999 (Alsace, Ile de France, Languedoc-Roussillon, Marseille, Midi-Pyrénées, Nord-Pas de Calais, Rhône-Alpes).

Les développements suivants en reprennent les principales conclusions :

1) L'étude d'Ernst & Young :

La labellisation reposait sur cinq critères dans le domaine du génome et du post-génome : un projet scientifique à grande échelle, un pôle de bio-informatique, un campus de formation et de recherche, des structures de valorisation et des relations avec un incubateur, l'objectif étant clairement de développer des pôles d'excellence de la recherche française et de dynamiser la création d'entreprises autour des thématiques de la génomique, afin de rattraper le retard français dans le domaine des biotechnologies, tant dans le secteur académique qu'économique.

Du point de vue méthodologique, plusieurs indicateurs ont été retenus, regroupés en six familles (« scientifiques », bio-informatique, économiques et de création de valeur, notoriété et communication, intégration et diffusion locale, formation). Le travail d'évaluation a reposé sur des entretiens « externes » et « internes » aux génopoles et sur un questionnaire soumis aux directeurs des différentes génopoles.

L'analyse des indicateurs de gestion, qui se sont ajoutés aux six familles précédemment citées, visaient à comparer les moyens des génopoles, la mise en place du réseau ayant donné lieu à l'affectation d'un budget de 75 millions d'euros pour trois ans, sur une ligne du Fonds national pour la science, devant être complété par des financements complémentaires régionaux, européens ou autres. En cumulé, près de 150 millions d'euros (y compris les financements complémentaires) ont été alloués aux génopoles depuis leur création.

L'étude conclut que **la réussite dans cette recherche de fonds complémentaires a été variable d'une génopole à l'autre**¹⁹⁷. Elle souligne les effets néfastes des retards dans le versement des crédits d'Etat (AP et CP).

	FNS	Région	Département	Ville	Autres*
Alsace	78 %	4 %	4 %	2 %	12 %
Evry	14 %	55 %	27 %	1 %	3 %
Languedoc-Roussillon	20 %	0	0	0	80 %
Marseille	68 %	9 %	18 %	5 %	0
Nord-Pas-de-Calais	71 %	20 %	0	0	9 %
Rhone-Alpes	95 %	0	0	0	5 %
Pasteur	38 %	0	0	0	62 %

* Il s'agit de l'Institut Pasteur pour le génopôle Pasteur, des fonds FEDER européens pour le Nord, des organismes constituant le GIS Languedoc-Roussillon.

Sur le plan scientifique, l'évaluation a reposé sur l'examen des thématiques effectivement développées, le nombre de brevets déposés, le nombre de collaborations scientifiques et l'implication dans des programmes nationaux, européens et internationaux.

L'étude souligne l'émergence des pôles suivants : outre Evry, Pasteur (micro-organismes), Strasbourg (clinique de la souris), Nancy (bioinformatique), Lyon (imagerie du petit animal), Marseille (génomique fonctionnelle et puces), Lille (génomique des pathologies). Elle considère que **les thématiques mériteraient d'être redéfinies et réparties dans les pôles les plus actifs pour ne pas disperser les moyens futurs**. S'agissant des brevets, l'étude reconnaît qu'une évaluation dans ce domaine (à peine une quinzaine de brevets directement issus des plates-formes mises en place dans les génopoles a pu être identifiée) est encore prématurée mais insiste sur la nécessité de dépasser l'éternel débat entre « brevet » versus « besoin de publier pour les chercheurs » afin de valoriser les travaux réalisés. En revanche, l'étude note que ces plates-formes ont reçu un excellent accueil de la part de la communauté scientifique (au moins 300 collaborations recensées). Pour ce qui concerne l'implication dans les programmes européens, l'étude reconnaît également le caractère prématuré de l'évaluation sur ce point, le cinquième PCRD s'étant terminé lors de la mise en place de la majorité des génopoles et le sixième n'ayant pas encore fait l'objet de décisions favorables sur les programmes déposés. Quant à l'implication dans les autres programmes internationaux et nationaux, l'étude observe qu'elle est essentiellement liée à la notoriété et à l'activité des laboratoires eux-mêmes, plus qu'aux génopoles.

L'impact des génopoles sur la mise en place, l'utilisation et la diffusion d'outils bio-informatiques, domaine dans lequel la position française accusait un

¹⁹⁷ La génopole de Midi-Pyrénées n'a pas transmis de données sur ce point. En revanche l'étude a inclus la « génopole Pasteur », dont le financement a reposé à 38% sur le FNS et à 62% sur des fonds « autres ».

retard important, a été examiné à partir du nombre de logiciels développés au sein des laboratoires des génopoles, du nombre de bases de données et des serveurs/plates-formes. L'étude considère que cet aspect a été particulièrement bien développé dans l'ensemble du réseau des génopoles, tout en s'interrogeant sur les risques de redondance et la qualité des travaux engagés. Il apparaît important que l'INRIA et le CNRS s'impliquent plus activement dans le développement de quelques pôles de bioinformatique afin qu'ils atteignent une taille critique suffisante.

La mesure des effets sur l'économie régionale et nationale repose sur le nombre de projets d'entreprises, le nombre d'entreprises créées, le nombre de défaillances et la mise en place de contrats de collaboration. L'étude estime que **la dynamique de création d'entreprises en France en 1999-2000 a touché les génopoles, grâce aux différentes mesures gouvernementales et à l'évolution des mentalités des scientifiques, mais que les évolutions ont été par la suite très contrastées.** Le constat global est cependant encourageant : 31 sociétés de biotechnologies sont directement issues de la mise en place des génopoles, avec 275 emplois industriels créés. La pérennité des financements régionaux dépend du maintien du tissu industriel ainsi constitué. De manière générale, les plates-formes restent largement sous-utilisées, en raison des conditions d'utilisation, en particulier financières, par des tiers, et de la dispersion des équipements.

En matière d'intégration et de diffusion locale, trois aspects ont été pris en compte : nombre d'emplois créés directement, liens avec les partenaires locaux, et liens avec les incubateurs. Evry aurait ainsi permis la création de près de 1 400 postes sur le campus et les autres génopoles, qui se sont basées sur un tissu scientifique existant, auraient créé près de 250 emplois directs. Les relations avec les institutions locales ou les incubateurs sont très variables.

Dans le domaine de la communication, les moyens restent limités et le réseau n'est pas reconnu en tant que tel, en raison de l'absence de toute politique globale de communication. L'étude prône ainsi une « centralisation » (sur Evry) des actions de communication des différents pôles d'excellence, afin d'assurer une visibilité nationale et internationale.

Pour la formation, le constat est « positif ».

L'étude comporte par ailleurs une partie consacrée à l'analyse stratégique globale des génopoles. Sur la base des indicateurs précédemment décrits, l'étude a identifié quatre types :

- ↳ les génopoles en phase de maturité : Alsace-Lorraine et Nord-Pas de Calais, avec nécessité de développer la bioinformatique en Lorraine.
- ↳ les génopoles en phase d'émergence : Rhône-Alpes et Marseille,
- ↳ les génopoles « dilemme » : Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées,

↳ les deux cas particuliers : Evry et Pasteur, la particularité de l'Ile-de-France.

La synthèse tient en 7 points :

- ↳ une organisation des génopoles en décalage avec les objectifs initiaux : un nécessaire renforcement des moyens humains dédiés à la gestion de chaque plate-forme,
- ↳ malgré une genèse hétérogène des différentes génopoles, la construction de pôles d'excellence spécifiques constitue un objectif majeur applicable à chaque génopole : l'élaboration de pôles d'excellence impose des (ré)arbitrages régionaux mais également nationaux¹⁹⁸,
- ↳ la création de valeur constitue un impératif pour les génopoles de niveau équivalent à l'excellence scientifique : cet objectif est variablement interprété d'une génopole à l'autre,
- ↳ Les plates-formes sont sous-utilisées,
- ↳ la visibilité globale du dispositif souffre d'un déficit de communication et d'une dispersion des présentations d'une génopole à l'autre,
- ↳ le pilotage des génopoles à travers la méthode des indicateurs reste à développer,
- ↳ les incitations à la mise en place de formations mixtes apparaissent insuffisantes pour atteindre les objectifs de développement des plates-formes et au-delà, des sociétés de biotechnologies.

2) Analyse bibliométrique de la recherche de la génomique au cours de la décennie 90 par l'Observatoire des Sciences et des Techniques¹⁹⁹ :

L'étude montre que la génomique est un domaine de recherches en expansion rapide, actif et bien internationalisé, dans lequel de nombreuses équipes travaillent en compétition et/ou synergie. 53% des articles de génomique sont des articles de biologie fondamentale, et 33% sont des articles de recherche médicale.

Les Etats-Unis, qui représentaient en 1999 30% de la production scientifique mondiale, toutes disciplines confondues (34% pour l'UE15), totalisent 40% des publications mondiales en génomique (33% pour l'UE15), avec un indice d'impact largement supérieur à la moyenne mondiale (1,31)²⁰⁰, pour l'ensemble de la période.

¹⁹⁸ Aux Etats-Unis, 6 à 7 « hot bed » (concentrations géographiques) sont reconnus dans le domaine des biotechnologies alors que l'Europe compte plus de 40 sites.

¹⁹⁹ L'étude a été réalisée à partir d'articles de recherche publiés entre 1993 et 2000 ; elle s'arrête donc au moment du démarrage du programme Génomique en France.

²⁰⁰ Moyenne mondiale : 1 par construction.

Tous les autres pays ont un impact inférieur à la moyenne mondiale, à l'exception notable du Royaume-Uni, qui se situe au 3^{ème} rang (après les Etats-Unis et le Japon) pour le nombre de publications en génomique, avec 7,6% de la production mondiale, et un impact de 1,05, ainsi que de la Suisse, qui occupe le 12^{ème} rang pour le nombre de publications (1,6%) et dont l'impact s'établit à 1,15.

La France, en 5^{ème} position, avec 5,9% de la production mondiale, et un impact relatif de 0,87 (9^{ème} rang), a le même rang en génomique qu'en sciences de la vie. Cependant, sa part de production génomique est supérieure à sa part en biologie fondamentale (5,5%) et en recherche médicale (4,8%).

L'Allemagne se place au 4^{ème} rang, avec 6,8% de la production mondiale et avec un impact relatif de 0,93.

Parmi les 25 premiers producteurs, 10 pays seulement semblent privilégier la génomique à l'intérieur des sciences de la vie : la Chine et la Corée du Sud, puis la France et le Japon, enfin la Suisse, les Etats-Unis, l'Allemagne, la Finlande, l'Australie et Taïwan. Ce n'est pas le cas du Royaume-Uni : si ce pays représente 7,6% des publications mondiales en génomique, sa part atteint 8% en biologie fondamentale et 11,3% en recherche médicale.

Sur la période 1993-2000, l'UE15 représentait 33,3% de la recherche mondiale en génomique, 33,8% de la production mondiale en biologie fondamentale et 38,3% de la production mondiale en recherche médicale.

Au sein de l'Union européenne, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France pèsent chacun pour environ 1/5 de la production totale de l'UE. Entre 5 et 10% du total, on trouve l'Italie, les Pays-Bas, l'Espagne et la Suède. Les huit autres pays sont à moins de 3%.

Les impacts européens du Royaume-Uni, de l'Allemagne et des Pays-Bas sont sensiblement supérieurs à la moyenne européenne, alors que l'Autriche, la Belgique et la France se situent autour de cette moyenne, et les autres pays membres au dessous.

Pour un certain nombre de pays, le différentiel entre rang de production et rang d'impact est sensible : ainsi l'Italie et l'Espagne, 4^e et 6^e en production, sont 11^e et 12^e en indices d'impact, alors que l'Autriche, qui est comme le Royaume-Uni, tournée vers la recherche médicale, est 11^e en production mais 4^e en impact.

La France est 3^e en production, mais 6^e seulement en indice d'impact, assez loin donc du Royaume-Uni et de l'Allemagne.

Les collaborations intra-européennes ont vigoureusement augmenté au cours de la période. Le Royaume-Uni joue « un rôle pivot » dans ce domaine.

Un découpage de l'Europe en 226 régions, montre que l'Ile-de-France se situe au premier rang pour les publications (8,5% de la production européenne), avec un impact de 1,08. Les 20 premières régions européennes de production en génomique incluent deux régions françaises (Ile de France et Rhône-Alpes), 4 régions britanniques (dont Inner London, au 2^e rang, avec un impact de 1,27 et East Anglia (Cambridge), au 3^e rang, avec un impact de 1,60), 4 régions allemandes (dont Oberbayern, au 6^e rang, avec un impact de 1,16, Karlsruhe au 9^e rang, avec un impact de 1,61 et Berlin, au 13^e rang, avec un impact de 1,06), 3 régions hollandaises, 2 régions espagnoles et 2 régions italiennes.

S'agissant spécifiquement du cadre français, les indicateurs sont les suivants :

Rang de publication	Rang d'impact	Région	Part des publications	Part de citations	Impact relatif
1	2	Ile-de-France	48,1	52,7	1,10
2	6	Rhône-Alpes	8,9	8,0	0,90
3	4	Provence-Alpes-Côte d'Azur	6,5	6,9	1,05
4	1	Alsace	6,1	9,4	1,54
5	7	Languedoc-Roussillon	6,1	4,9	0,80
6	5	Midi-Pyrénées	4,2	4,4	1,04
7	10	Aquitaine	3,3	2,2	0,65
8	3	Nord-Pas-de-Calais	3,1	3,3	1,06
9	8	Bretagne	2,9	2,0	0,69
10	9	Pays-de-la-Loire	1,7	1,1	0,66
11	11	Auvergne	1,4	0,8	0,57
12	12	Lorraine	1,2	0,7	0,57

Sources ISI, Traitements INSERM-OST

On peut considérer qu'au moins cinq des génopoles labellisées avaient, au moment du lancement du programme, une stature européenne.

3) Bilan établi par l'EMBO (The European Molecular Biology Organization):

L'évaluation conduite par l'EMBO était de nature scientifique et portait à la fois sur la qualité des plates-formes et sur leur impact sur la communauté scientifique.

Dans le cadre de cette étude, chaque génopole a fait l'objet d'un examen qui identifie les forces et les faiblesses, en donnant lieu à un certain nombre de recommandations. A la lecture de cette partie du document, aucune ne semble véritablement « en difficultés » et, l'étude, reposant sur un examen séparé, par des groupes d'experts distincts, de chaque génopole, ne procède à aucun « classement » sur le plan scientifique.

Les plates-formes ont fait l'objet par ailleurs d'une évaluation plus synthétique.

S'agissant des plates-formes bioinformatiques, toutes les génopoles ont reconnu l'intérêt d'un développement dans ce domaine, une part, de l'ordre de 10%, du budget y étant généralement affectée. Certains travaux ont atteint une dimension internationale. Néanmoins certaines faiblesses ont été relevées. Des redondances existent et un certain « esprit de clocher » freine les évolutions vers un travail plus communautaire dans ce domaine, alors que de plus en plus les projets reposent sur des collaborations internationales, dans lesquelles les génopoles doivent désormais s'impliquer davantage.

En ce qui concerne les plates-formes de séquençage de l'ADN à grande échelle (*large scale DNA sequencing platforms*) qui sont implantées dans cinq génopoles (Evry, Institut Pasteur, Lille, Montpellier et Toulouse), les conclusions de l'étude restent très mitigées. Apparemment une évaluation dans ce domaine reste à faire, qui prendrait en compte les capacités nécessaires pour répondre, d'une part, aux besoins « locaux » des génopoles concernées et, d'autre part, pour supporter des projets d'envergure nationale, mais aussi qui analyserait les coûts induits. Cette évaluation devrait être coordonnée au niveau national.

Les plates-formes de génotypage, mises en place à Lille, Marseille, Montpellier et Toulouse, sont de tailles variables et relativement hétérogènes. Elles restent sous-utilisées, ce qui devrait conduire à envisager leur utilisation par d'autres groupes, à l'intérieur et à l'extérieur des génopoles.

Les biopuces (*microarrays*) sont utilisées par toutes les génopoles mais à des degrés différents et sur la base de diverses technologies. Les plates-formes *Affimetrix* sont implantées à l'Institut Pasteur, Strasbourg et Evry ; une gestion plus centralisée et plus uniforme des données devrait être envisagée et il faudrait en autoriser l'accès aux autres génopoles. Les plates-formes de « spottage » (*spotted array platform*) sont extrêmement diverses aussi et il serait, dans certains cas, préférable de recourir à des technologies commercialisées plutôt que de mettre au point des technologies non standardisées.

Les plates-formes utilisant les souris sont réparties sur Strasbourg, Lyon et Marseille essentiellement. L'Institut clinique de la Souris de Strasbourg devrait renforcer sa dimension européenne.

Les activités de protéomique et de génomique structurale sont dispersées (Lille, Toulouse, Strasbourg, Pasteur, Montpellier-Languedoc-Roussillon, Rhône-Alpes et Marseille). Dans le domaine de la génomique structurale, Strasbourg et Marseille constituent des centres d'excellence au niveau mondial.

En conclusion, les difficultés de financement de la recherche scientifique française ont été évoquées. Dans un contexte où les mécanismes

financiers permettent de rémunérer assez facilement des personnes qualifiées mais rendent difficile le financement d'équipements et de matériels nécessaires à la concrétisation des potentialités des scientifiques, le programme des génopoles a permis de corriger de tels déséquilibres. Dix-sept recommandations ont été formulées. Les efforts pour maintenir et mettre à niveau les équipements doivent impérativement se poursuivre. Une extension du programme à d'autres centres en France serait contre-productive.

f) La diversité des « profils » en biotechnologies : le cas des régions françaises

En 2001, sur la base d'une convention²⁰¹ conclue avec le ministère de l'Education nationale, une étude a été engagée sur les profils scientifiques et techniques régionaux en biotechnologies, qui a été publiée en avril 2003.

En ce qui concerne le degré de spécialisation en biotechnologie²⁰² des régions françaises entre 1993 et 1999, l'étude fait apparaître que :

↳ la part de R&D en biotechnologies dans le total des dépenses de recherche place l'Alsace au premier rang, avec un taux de 21%, suivie par Rhône-Alpes, puis Midi-Pyrénées et Ile-de-France au même niveau,

↳ la région Ile-de-France concentre une large part de la base scientifique et technologique française (42% des publications²⁰³, 37,4% des doctorants en sciences de la vie, 56% des brevets).

Les régions Ile de France, Alsace et Languedoc Roussillon ont une spécialisation prononcée dans les biotechnologies.

L'étude des publications reposant sur des collaborations inter-régionales montre qu'en règle générale, hors Ile-de-France, 75% des collaborations sont réalisées à l'intérieur de la même région et 10 à 15% sont nouées avec l'Ile-de-France. Excepté pour l'Ile-de-France, les collaborations entre régions restent donc marginales. Par ailleurs, le niveau de collaborations entre institutions publiques et privées est très variable, ces collaborations semblant être localisées dans les régions où la présence d'industries en sciences de la vie est forte. En revanche, les profils de collaborations avec l'étranger présentent de grandes similarités (collaborations avec les Etats-Unis et le Canada).

²⁰¹ Cette étude a été réalisée par des chercheurs de l'UMR GAEL INRA-UPMF (Institut National de la Recherche Agronomique et Université Pierre Mendès France – Grenoble) – MM. Vincent MANGEMATIN, Lionel NESTA, Roger CORONINI et Mme Myriam CARRERE – ainsi que de l'Université Jean Monnet, Centre de recherches économiques, de Saint-Etienne (Mmes Nadine MASSARD, Corine AUTANT-BERNARD et M. Stéphane RIOU).

²⁰² Indicateurs utilisés : part de la R&D consacrée aux biotechnologies, publications scientifiques et brevets, nombre de thèses soutenues.

²⁰³ Rhône-Alpes, PACA, Alsace et Midi-Pyrénées, placées derrière l'Ile-de-France, sont des régions actives dans la « production scientifique en biotechnologies ».

Pour les brevets, l'Ile-de-France enregistre en 1999 56% du total des dépôts de brevets (localisés par l'adresse des inventeurs) ; elle est suivie par Rhône-Alpes (14,8%), puis Midi-Pyrénées (6,8%) qui doit sa troisième place essentiellement à la recherche privée.

Dans l'ensemble, la création de PME de biotechnologies a pris son essor à la fin des années 80. Même si les premières PME de biotechnologies sont apparues dès le milieu des années 50, le phénomène est resté longtemps marginal puisque jusqu'en 1980, seules 14 PME avaient vu le jour. Depuis 1989, ce sont environ 20 PME qui ont été créées chaque année en France, avec une accélération très nette depuis 1998 (près de 40 créations chaque année). Ces créations n'ont cependant pas lieu de manière uniforme sur le territoire.

Jusqu'en 2001, 402 PME ont été créées, dont 117 en Ile-de-France, 29 en Rhône-Alpes et 26 en Alsace. Les PME localisées en Ile-de-France et en Alsace ont en général une taille supérieure à la moyenne. Mais l'Alsace et Rhône-Alpes doivent leur position actuelle à un très fort dynamisme en début de période (avant 1989).

En 1993, le montant des dépenses de recherche et développement (DIRD) effectuées par le secteur privé dans le domaine des biotechnologies s'est élevé à 1,27 million d'euros, pour atteindre 1,9 million d'euros en 1999 (+ 49,6%). Les régions les plus bénéficiaires en 1999 ont été l'Ile de France (58,63%), Rhône Alpes (15,68%), Midi-Pyrénées (5,33%), PACA (3,05%) et l'Alsace (3,03%).

L'examen du poids relatif de la recherche en biotechnologies dans le total des dépenses de R&D du secteur privé au sein des régions traduit une spécialisation qui place l'Alsace au premier degré de spécialisation (21%), suivie par Rhône-Alpes puis Midi-Pyrénées et Ile de France au même niveau.

Le rôle de l'environnement régional dans la création et la croissance des PME de biotechnologies : une étude économétrique sur données françaises :

Les déterminants de la création et du développement des *start-ups* de biotechnologie sont tout d'abord examinés.

La **proximité des sources de connaissances** constitue une première approche. Diverses études retiennent des indicateurs tels que le nombre de brevets ou le niveau des dépenses de R&D pour expliquer les choix de localisation. En dépit des incertitudes entourant ce type de travaux, il est possible d'identifier un certain nombre de conclusions issues de ces travaux.

Ainsi, l'innovation dans une région donnée est intimement liée aux dépenses de recherche effectuées par le secteur public et privé dans cette région. Mais elle ne résulte pas exclusivement de cette donnée. Les infrastructures de

transfert technologique (pôles technologiques, organismes de transfert) jouent aussi un rôle important. L'origine, publique ou privée, des dépenses de R&D, importe peu. Si la recherche académique constitue souvent la source principale de connaissances, en particulier aux Etats-Unis, ces externalités peuvent être générées aussi bien par des universités qu'au sein des industries.

L'implantation de PME de biotechnologies est ainsi guidée soit par l'existence de centres d'excellence académiques, soit par le potentiel local de recherche industrielle.

L'exploitation par les sociétés des ressources issues de l'environnement local fait l'objet d'une seconde approche. Certaines études sur les secteurs de haute technologie ont relativisé l'importance des liens établis sur une base géographique et 70% des relations entre les sociétés de biotechnologie et les universités ne reposent pas sur une proximité géographique. La proximité est moins importante que les liens établis avec les chercheurs ou que la qualité des collaborations. Toutefois, la concentration sur une aire géographique de compétences diversifiées et complémentaires peut créer des externalités positives. Si, à court terme (lors de l'implantation d'une société), la spécialisation scientifique locale constitue un atout, à moyen terme, la performance d'une société dans le domaine de l'innovation est favorisée par l'accès à des compétences plus variées. La proximité peut alors corriger les difficultés de coordination ou d'échanges entre les différentes spécialités.

Ainsi, les interactions locales et un certain degré de spécialisation scientifique peuvent être profitables.

L'environnement industriel local et la dynamique locale font partie d'une troisième approche. Plusieurs études ont mis en évidence le poids du marché local, c'est-à-dire des utilisateurs des biotechnologies, en particulier les industries, mais aussi les hôpitaux et les laboratoires universitaires impliqués dans les sciences de la vie (agroalimentaire, pharmacie, soins). La taille de ce marché, mais aussi sa structure (notamment présence d'industries liées au secteur des biotechnologies) sont déterminantes. Néanmoins, une trop grande concentration qui renforce la concurrence, notamment sur les débouchés et le marché du travail, peut aussi décourager les jeunes sociétés et créer un effet de dispersion.

Ainsi, plus le marché est large, plus grand est le nombre de *start-ups*. La spécialisation dans un secteur lié aux sciences de la vie (biomédical, agroalimentaire...) favorise la création d'entreprises de biotechnologie. Mais la concurrence exercée dans ce secteur réduit aussi la propension à la création de nouvelles entreprises. Par ailleurs, les caractéristiques locales influencent aussi le développement des entreprises de biotechnologie et ces caractéristiques peuvent être différentes de celles favorisant une simple implantation.

L'**examen de la situation française** révèle qu'en dépit des politiques publiques mises en place, les résultats en termes de création d'emplois sont décevants. De 1993 à 1999, 165 entreprises ont été créées, dont 22 en 1993 et 34 en 1999. L'effectif moyen était de 58 en 1996 et s'est accru de 7% de 1996 à 1999.

Les études économétriques conduites ont mis en évidence les déterminants fondamentaux de la création et du développement des sociétés de biotechnologies en France.

S'agissant de la création, le montant total des dépenses de R&D dans la région, toutes disciplines confondues, semble plus déterminant que les seules dépenses de R&D dans le domaine des biotechnologies. Les interactions locales public/privé ont un effet positif. Il en va de même de la diversité des compétences scientifiques, la spécialisation semblant finalement avoir un impact négatif sur la création d'entreprises. Le marché local (utilisateurs potentiels locaux des biotechnologies) est également déterminant.

En ce qui concerne la croissance des sociétés de biotechnologie, plusieurs variables ont été prises en considération, tant en ce qui concerne les caractéristiques des entreprises elles-mêmes (forme juridique, nombre d'employés, date de création, bénéfice net), que les caractères de leur environnement régional. Aucune de ces dernières variables (celles liées à l'environnement local) ne semble déterminante.

Alors que le choix du lieu d'implantation est influencé par des facteurs régionaux, la dynamique de développement paraît entièrement dépendante des caractéristiques internes.

Plusieurs observations sont formulées sur ce point. En premier lieu, **le niveau régional n'est pas forcément pertinent** ; d'ailleurs, la plupart des théories sur l'innovation prennent en compte des zones moins étendues (« clusters », « districts », voire métropoles). Dès lors, il est possible que l'organisation infrarégionale des ressources ait un impact important. En second lieu, si l'environnement local joue un rôle clé lors de la création, il n'est pas suffisant pour expliquer le développement de l'entreprise dont la dynamique s'élargit aux niveaux national et international (clients, capitaux, partenaires...). Enfin, les effets des caractéristiques internes et régionales s'interpénètrent et il revient à la firme de s'approprier les éléments externes propres à favoriser son développement, en fonction de la stratégie qu'elle a définie. En aucun cas, les caractéristiques structurelles régionales ne peuvent à elles seules induire la « capacité d'absorption » des entreprises innovantes. Dans le domaine des biotechnologies d'ailleurs, les objectifs de ces entreprises sont variables, comme leurs besoins, certaines visant un marché mondial pour industrialiser leur innovation alors que d'autres ne sont pas destinées à une croissance exponentielle et choisissent de se constituer un marché local.

Les analyses présentées sur la situation française ne permettent pas de rendre compte des efforts conduits en France, au niveau local, pour exploiter le potentiel scientifique présent dans le domaine des sciences de la vie et favoriser le développement économique local, régional ou à une plus grande échelle. L'audition des représentants de l'Agence aquitaine de développement industriel ou la visite des centres de recherche de Midi-Pyrénées montrent pourtant que des projets prometteurs ont été élaborés. C'est probablement le cas de plusieurs autres régions ou secteurs géographiques en France. En revanche l'implication stratégique de l'Etat semble faire défaut, alors que les principaux leviers restent entre ses mains.

2 - Le problème du choix des structures, des personnes et des partenaires

Au cours des auditions organisées, les difficultés rencontrées par les industriels d'une part et les chercheurs d'autre part pour valoriser les résultats des travaux issus de la recherche publique dans le domaine des biotechnologies ont été évoquées.

Mais les propos recueillis sont restés très allusifs. Les critiques adressées par les industriels ont été formulées en termes très généraux (les projets présentés ne sont pas assez avancés, les organismes font preuve d'ostracisme à l'égard de certains industriels, les conditions financières de collaborations sont « irréalistes », les entreprises n'ont pas facilement accès aux « échantillons » détenus par certains organismes qui les gardent trop jalousement...). Du côté des chercheurs et de certains gestionnaires du transfert technologique, des critiques du même ordre ont été exprimées (les exigences des industriels sont ainsi jugées exagérées), mais aussi ont été développés des arguments plus « stratégiques », liés au contexte économique des transferts, en particulier le nombre très réduit de firmes susceptibles de négocier avec les organismes publics, notamment lorsqu'il s'agit de firmes « françaises » (celles-ci sont ainsi en situation de « monopole », ce qui limite les capacités de négociation) et le désengagement financier des industries notamment pharmaceutiques dans le financement de la recherche publique française (pourquoi les chercheurs feraient-ils « un geste » en direction d'entreprises qui se détournent de la recherche publique française ?).

Les auditions n'ont pas toujours permis d'identifier le type de structures en cause, la généralité des propos tenus prenant pour cible soit « la recherche publique » dans son ensemble, soit tel ou tel organisme de recherche intervenant dans le domaine des biotechnologies, soit l'Etat.

Elles n'ont donc pas pu déboucher sur une évaluation de l'efficacité des structures, au demeurant très diverses, mises en place pour favoriser la valorisation.

En revanche, elles ont révélé que la question des moyens humains consacrés à cette valorisation était jugée importante. Elles ont aussi montré que le choix des partenaires industriels reposait parfois sur des principes considérés dans certains cas comme trop étriqués.

a) Des structures de valorisation peu mentionnées

La « littérature » consacrée aux biotechnologies fait largement référence au rôle joué par les *Transfert Licensing Offices* mis en place notamment dans les universités américaines pour expliquer, au moins en partie, le dynamisme des biotechnologies aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni.

Un certain nombre de pays, notamment le Japon, ont tenté de s'inspirer de ce modèle pour favoriser la valorisation des résultats de la recherche universitaire.

Les structures de valorisation n'ont pourtant pas constitué un sujet d'intérêt pour les personnes entendues en France. Il est difficile d'interpréter ce silence. Le dispositif actuel est-il suffisamment performant ? Quelle est la place exacte de ces structures, vis-à-vis des chercheurs, comme des instances décisionnelles des établissements ?

Peut-être aussi que le dispositif français, qui repose sur une grande diversité de structures, ne se prête-t-il pas à une appréciation de portée générale.

Sur ce point, on ne peut donc que se contenter de rappeler que la loi du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche a introduit un certain nombre de dispositions pour favoriser la diffusion des résultats de la recherche publique et faciliter la création d'entreprises par les chercheurs.

Elle a ainsi allégé la procédure de création de structures de coopération privées, défini les conditions dans lesquelles les EPST et le EPCSCP peuvent créer des incubateurs et exercer des activités industrielles et commerciales, telles que les prestations de services, la gestion de contrats, l'exploitation de brevets et de licences de commercialisation, permis aux EPST de créer des services d'activités industrielles et commerciales, déterminé les conditions dans lesquelles les chercheurs peuvent créer une société, apporter leur concours à une entreprise, appartenir au conseil d'administration ou au conseil de surveillance d'une société anonyme, prévu des incitations fiscales à cet effet, comme les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, assoupli les possibilités offertes aux universités pour valoriser les résultats de leurs recherches.

La loi de 1999 a ainsi à la fois permis aux établissements de créer de nouvelles structures et assoupli les règles définies par les lois du 15 juillet 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de la France et du 26 janvier 1984 sur l'enseignement supérieur,

lesquelles avaient mis en place une palette d'outils internes ou externes que la Cour de Comptes avait analysés dans deux rapports en 1997 et 1999.

Les auditions n'ont pas permis de vérifier si les critiques formulées par la Cour des Comptes avant l'intervention de la loi de 1999 n'ont plus lieu d'être, notamment celles concernant le « pilotage » du dispositif, le recensement et le suivi des différentes pratiques, l'harmonisation des tarifications. Néanmoins, au moins une des observations alors formulées par la Cour des Comptes semble encore d'actualité dans le cadre du présent rapport : elle concerne les opérations de prédéveloppement ou de pré-industrialisation.

Dans son rapport de 1997, la Cour notait que « la valorisation d'un résultat de recherche requiert de procéder à des opérations qui ne sont pas du ressort habituel du fonctionnement des laboratoires. La réalisation de ces opérations en amont du développement se heurte souvent à la double réticence des laboratoires et des industriels : les laboratoires, parce qu'ils n'ont a priori pas les moyens de les prendre en charge et parce que les chercheurs ne sont pas toujours désireux de travailler sur des applications de recherche ; les entreprises, parce que le débouché de ces travaux est aléatoire et qu'elles hésitent à financer des opérations dont elles ne sont pas sûres de pouvoir tirer profit. Différentes solutions ont donc été élaborées au sein des EPST pour tenter de surmonter cette difficulté. Ont été ainsi mis en place des « fonds de valorisation », dotations à la disposition des services de valorisation, qui permettent de financer certaines opérations de prédéveloppement (...) ». Elle concluait sur ce point que « le désengagement relatif des EPST du financement des opérations de prédevelopment – malgré les rôles que sont censés jouer l'ANVAR, le FRT, et les structures qui se juxtaposent depuis des années sans convaincre²⁰⁴ - montre que **la France n'a toujours pas réussi à résoudre efficacement le problème posé par l'aide au prédéveloppement** ». Dans son rapport de 1999, la Cour observait que la constitution de filiales de pré-industrialisation présentait certains risques en raison des capitaux importants et difficiles à évaluer avec exactitude au début de l'opération qu'elles nécessitaient.

La loi de 1999, en favorisant la création de sociétés pour valoriser les résultats de la recherche publique, a, à cet égard, constitué une avancée dans ce domaine. Mais les difficultés rencontrées par les sociétés de biotechnologies pour financer le développement de leurs produits montrent que cette avancée a été insuffisante et qu'elle doit être prolongée par une réflexion sur la maturité souhaitable du projet à partir de laquelle la création peut être envisagée, ce qui pose la question de la prise en charge de l'approfondissement des recherches, et/ou sur les moyens à mettre en place pour permettre à la société créée à un stade précoce d'assurer la valorisation de son propre produit.

²⁰⁴ La Cour faisait allusion aux « centres de ressources technologiques », qui ont été créés à côté des CRITT (centres régionaux pour l'innovation et le transfert technologique) et des CTI (centres techniques industriels).

Accessoirement, lors des auditions, la question d'une « externalisation » d'une partie des activités relevant des instituts de recherche et des universités a été évoquée. En Allemagne, le dirigeant d'une société de biotechnologie a ainsi plaidé pour le développement de services techniques aux instituts afin que ceux-ci se concentrent sur « leur cœur de métier ». En Angleterre, le responsable d'une société de services de valorisation des brevets académiques a décrit le paysage des structures universitaires de transfert technologique, en distinguant les structures de certains pays, qui n'ont pas d'argent, pas de personnel, ni de compétences, et qui sont donc à ses yeux « à l'âge de pierre », les structures, comme les britanniques, qui ne veulent pas d'aide du gouvernement, ni ne désirent que des organismes extérieurs se mêlent de leurs affaires²⁰⁵, et enfin les structures qui ont atteint « l'âge de raison », comme celles des universités américaines, qui « savent faire » mais qui, face aux difficultés préfèrent de plus en plus recourir à des organismes extérieurs.

b) L'importance accordée aux moyens humains

Les auditions organisées tant en France qu'à l'étranger ont montré que la question des moyens humains consacrés à la valorisation était déterminante.

Il ressort de ces auditions que **la valorisation est un véritable métier** et que, si la formation initiale des personnes chargées de l'assurer, qu'elle soit « scientifique », juridique financière ou commerciale, importait peu, il était impératif de disposer des compétences requises pour exercer les activités concernées.

La valorisation repose sur des compétences scientifiques solides, mais elle réclame aussi d'autres compétences, « managériales » par exemple, qui font parfois défaut. Cet état de fait a été notamment relevé à propos des sociétés de biotechnologies, en France, comme dans les pays visités. Un certain nombre de propositions ont à cet égard été formulées. Pour les uns, il faut privilégier le « recrutement » de personnes ayant exercé des responsabilités dans les sociétés industrielles, telles que les firmes pharmaceutiques. Pour d'autres, si une carrière effectuée dans des laboratoires publics n'est pas un handicap en soi, une expérience permettant d'acquérir une compétence « managériale » est nécessaire et, à ce propos, la gestion d'une équipe de recherche aux Etats-Unis est jugée très profitable, en raison des moyens alloués et des responsabilités exercées dans ce cadre. « *Un labo aux Etats-Unis fonctionne déjà comme une entreprise, il n'y a qu'un seul maître à bord sur le budget alloué et ce qu'on lui demande, c'est que ça marche* ».

²⁰⁵ Le responsable d'un fonds d'amorçage anglais a considéré que les universités britanniques dépensaient trop de temps à protéger leur propriété intellectuelle, à gérer les conflits liés à celle-ci, à rédiger des contrats, au lieu de transmettre les résultats de leurs recherches à ceux qui sont susceptibles de les commercialiser.

Au Royaume-Uni, si l'encouragement à la mobilité entre la recherche universitaire ou académique et le secteur privé constitue un objectif pour le *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC), la faible mobilisation des « grands chercheurs », dès lors qu'ils ne sont pas les fondateurs de sociétés de biotechnologie, constitue apparemment une préoccupation. La pérennité de ces sociétés semble ainsi fragilisée, alors que l'absence de sécurité d'emploi dans ces sociétés paraît expliquer la situation actuelle, caractérisée par un engagement très majoritaire de post doctorants. Des soutiens financiers ont été mis en place pour favoriser cette mobilité, mais les universités restent apparemment réticentes.

Pour les structures de valorisation mises en place par les établissements publics français, si des critiques ont été émises sur la compétence des personnels concernés, les progrès enregistrés dans ce domaine ont aussi été soulignés, comme ont été évoquées les possibilités offertes par le recours à des prestataires de services externes.

Mais surtout **l'insuffisance des moyens réellement consacrés à la valorisation** a été mise en évidence. Cette faiblesse résulte d'une part du rôle dévolu aux structures de valorisation qui ne prennent en charge qu'une partie des activités de valorisation, parfois les plus ingrates, comme le « simple » dépôt de brevets. D'autre part, les moyens initialement dégagés pour couvrir les frais de valorisation ont été dans certains cas utilisés pour financer les recherches entreprises et qui étaient justement destinées à être valorisées. Enfin, la « masse critique » n'est généralement pas atteinte, tandis que le principe d'un « autofinancement » des dites structures, par les ressources tirées de leurs activités de valorisation, n'a jamais été évoqué.

Inserm Transfert, qui est une filiale privée de l'INSERM, dispose ainsi d'un département de valorisation comptant actuellement une vingtaine de personnes, pour 2 500 chercheurs.

A titre de comparaison, l'Institut Pasteur de Paris emploie une cinquantaine de personnes pour la valorisation, pour 2 600 collaborateurs dont 1 600 « Pasteuriens ». Sur un budget de 185 millions d'euros en 2004, les ressources provenant de la valorisation représentent plus de 40% des ressources (25% pour les seules redevances, soit 42 millions d'euros). Comme le notait la Cour des Comptes dans son rapport public de 2000, « c'est un organisme qui valorise bien ».

Au MIT²⁰⁶, le *Transfert Licensing Office* perçoit pour son fonctionnement 15% du montant des royalties provenant de la gestion du portefeuille de brevets

²⁰⁶ Le Massachusetts Institute of Technology est une université privée. Le corps enseignant s'élève à 950 personnes environ. Le nombre d'étudiants se répartit comme suit : 4 000 d'étudiants *undergraduate*, dont 8% d'étrangers et 6 000 étudiants *graduate*, dont 38% d'étrangers. Le budget de recherche du MIT s'élève à près d'un milliard de dollars par an. Sur 400 à 500 inventions par an, une centaine fait l'objet d'un dépôt de brevet

issus des travaux de recherche du MIT et du *Whitehead Institute*. Les ressources provenant de l'exploitation des brevets atteignent 30 millions de dollars par an, contre 4 millions de dollars il y a une quinzaine d'années. L'Office emploie 30 personnes, dont 9 chefs de projets répartis selon les spécialités et un avocat. Le personnel vient généralement de l'entreprise ; il a une expérience dans la gestion des brevets industriels et connaît donc les standards appliqués dans le milieu industriel. 40% des brevets gérés par l'Office relèvent du domaine des biotechnologies.

L'*Imperial College Innovations* de Londres²⁰⁷ est une structure dédiée à la valorisation, constituée sous la forme d'une filiale indépendante qui gère le portefeuille des accords de licence et celui des actions détenues dans les sociétés créées. Ses fonctions comprennent l'identification des technologies de pointe dans les différentes disciplines, la gestion des brevets (dépôt, enregistrement, suivi) et l'utilisation des nouvelles technologies, par la création de sociétés (*spin off*) ou la concession de licences à des sociétés existantes, grandes ou petites. Trente-quatre personnes y travaillent²⁰⁸, dont deux directeurs scientifiques (sciences de la vie et sciences médicales d'une part, sciences physiques et sciences de l'ingénieur d'autre part), quatre personnes chargées de la gestion du portefeuille d'actions et les autres se consacrant au *business development* pour trouver des financements industriels, domaine dans lequel les offices de transfert technologique, constitués au sein des universités britanniques, n'interviennent généralement pas. Le tiers du budget est absorbé par les frais de personnel, les frais de personnel et de dépôts s'élevant à 1,3 million de £.

c) Des partenaires industriels introuvables ?

Les auditions organisées en France, mais aussi à l'étranger, n'ont pas permis de d'identifier des pratiques solidement établies en matière de partenariats entre les industries et les organismes de recherche dans le domaine des biotechnologies.

Cela ne veut cependant pas dire que ces partenariats sont inexistantes, mais seulement qu'il est difficile de suivre les voies empruntées et de mesurer le degré d'implication de chaque partenaire.

Si on se limite aux informations collectées en France, avant la constitution de la société Sanofi-Aventis, on peut observer que **dans le domaine de la santé, le système pratiqué manquait totalement de « visibilité », à l'échelon national tout au moins.**

géré par le TLO, 20% sont exploitées par des *start up* et le reste revient aux grandes et moyennes entreprises qui assurent le financement d'environ 20% du budget de recherche du MIT.

²⁰⁷ L'*Imperial College* a le statut d'une œuvre caritative.

²⁰⁸ L'*Imperial College* compte 10 000 étudiants et 3 000 universitaires.

Le programme *BioAvenir* et ses résultats sont restés largement confidentiels. Ce programme, qui s'est déroulé de 1991 à 1996, reposait sur la participation d'une grande entreprise, Rhône Poulenc, qui était le premier groupe chimique français et le septième mondial. Sur un investissement global de 1,6 milliard de francs (244 millions d'euros), l'engagement financier du groupe industriel en a assuré les deux tiers. Les grands organismes de recherche français (CNRS, CEA, INRA, INSERM, Institut Pasteur...) se sont associés au groupe chimique. Le soutien public à ce programme a atteint 610 millions de francs, dont 410 millions émanant du ministère de la Recherche et 200 millions gérés par le ministère de l'Economie et des Finances, auxquels se sont ajoutés 210 millions correspondant à la recherche commune financée par les organismes de recherche. Pour les uns le bilan a été jugé « encourageant ». Selon certaines sources²⁰⁹, plus de 500 chercheurs ont ainsi produit 250 publications et communications scientifiques, 200 brevets ont été déposés et la commercialisation de 10 produits était à l'étude au terme de cinq années de fonctionnement. Selon les représentants d'AVENTIS entendus en novembre 2003, dans le cadre de ce programme, 150 collaborations avaient été identifiées et grâce à lui beaucoup de laboratoires avaient engagé des travaux sur la génétique. Pour d'autres, ce programme a été un « échec flagrant » de la collaboration entre les secteurs public et privé.

Au cours de cette audition, plusieurs informations avaient été données à propos d'AVENTIS : 25% de son budget de recherche était externalisé, en particulier dans le domaine de la recherche fondamentale, confiée essentiellement à des institutions françaises et des universités. Au cours des cinq dernières années, AVENTIS a ainsi fait appel à 190 collaborateurs du CNRS, de l'INSERM et de Pasteur et à 65 collaborateurs universitaires, étant rappelé que, dans le cadre du programme *BioAvenir*, 150 collaborations avaient été nouées.

Par ailleurs, comme l'a souligné M. Lionel SEGARD, Président d'Inserm Transfert et membre du comité de pilotage, dès le dépôt d'un brevet, ou peu avant, plusieurs industriels de la pharmacie se manifestaient, un même brevet attirant plusieurs « clients ». Mais, à la suite notamment des fusions, le nombre de « clients » potentiels s'est considérablement raréfié et AVENTIS a annoncé une concentration de son activité sur certains champs thérapeutiques, ce qui a resserré le « marché » des débouchés de l'INSERM.

Après le dépôt de brevet les sociétés de biotechnologie se heurtent aussi à des difficultés de financement liées à l'absence d'acteurs tels que les sociétés de capital risque ou les *Big Pharma*, lesquelles ont disparu de nombreux pays européens.

Cette situation milite pour une approche résolument européenne – avec une Europe entendue au sens large, intégrant notamment la Suisse – des stratégies de partenariat.

²⁰⁹ <http://www.france.diplomatie.fr>

Dans le domaine agricole, en France, des partenariats se sont noués entre les industriels, au sein de BIOGEMMA²¹⁰, et entre les secteurs public et privé, notamment dans le cadre de GENOPLANTE, constitué sur la base d'une démarche commune publique et privée et en relation avec un programme allemand, GABI²¹¹.

GENOPLANTE, pour son programme 1999/2003, reposait sur une implication d'organismes publics et d'industriels²¹².

Lors de la mission effectuée en Auvergne, cette structure a été jugée « très compétitive au niveau international » mais les perspectives semblaient incertaines, avec le risque d'un retrait de BAYER et le désengagement de l'Etat.

Ceci dit, M. Vincent PETIARD, Directeur du centre de recherche NESTLE de Tours, a estimé que les possibilités de collaboration du groupe NESTLE avec la recherche publique française étaient limitées, du fait des règles que s'impose celle-ci. A titre d'exemple, dans le cadre d'un programme lourd sur la génomique du café, cette société avait envisagé d'entrer dans GENOPLANTE mais s'est vu opposer un refus, au motif que ce n'était pas une firme française. Le programme de génomique a donc été conclu avec une société de New York, pour 3 millions de dollars sur plusieurs années, la moitié de cette somme étant consacrée au financement de recherches sur le café et le cacao.

Il faut avouer que **le critère de nationalité d'une société industrielle est de plus en plus difficile à définir**. Quel est en effet le paramètre le plus pertinent ? La nationalité du premier actionnaire, l'adresse du siège social, le lieu de détention du capital, l'activité économique dans le pays, la localisation des droits de propriété intellectuelle ?

En outre, les sociétés commerciales « changent fréquemment de mains ». A travers AVENTIS, l'Allemagne et les Etats-Unis n'ont-ils pas bénéficié des retombées du programme *BioAvenir*, auquel RHONE POULENC avait pratiquement seul accès ?

²¹⁰ Composition du partenariat de BIOGEMMA : LIMAGRAIN : 55%, EURALIS : 20%, RAGT SEMENCES : 6%, UNIGRAINS : 9,5%, PROLEA : 9,5% (en janvier 2004). Les dépenses de recherche de BIOGEMMA s'élevaient à 20 millions d'euros, dont environ 8,5 millions pour Génoplante, 4 millions pour la post-génomique et 6,5 millions pour la mise au point d'un évènement de transformation commercial.

²¹¹ Le programme allemand GABI est doté de 40 millions d'euros de subventions. Il repose sur un principe de coopération entre les secteurs public et privé et sur celui d'une coopération internationale. Au cours de la mission effectuée en Allemagne, la nécessité de renforcer la coopération européenne a été soulignée par les gestionnaires du programme.

²¹² Le budget sur 5 ans s'est élevé à 200 millions d'euros, dont 42% correspondant à l'apport en propre (laboratoires, salaires des scientifiques) des organismes publics de recherche (CIRAD, CNRS, INRA, IRD), les partenaires privés (BAYER CROPS SCIENCE, BIOGEMMA et BIOPLANTE, détenu à 50% par SERASEM et 50% par DESPREZ) finançant environ 39% du programme, à travers leurs propres équipes de recherche (apport en propre) et sous forme d'un soutien financier aux programmes menés dans les laboratoires publics (6% du total). Une aide globale, correspondant aux 19% restants, soit 40 millions d'euros, provenait de l'Etat (fonds national de la science et fonds de la recherche et de la technologie et ministère de l'agriculture).

Les sociétés de biotechnologies présentent la même fragilité. Il existe de nombreux exemples de sociétés « françaises » qui ont été rachetées par des firmes étrangères.

Cette évolution doit désormais être prise en considération, en recherchant notamment de meilleures garanties lors de la conclusion de partenariats, et en définissant une politique plus ouverte, en particulier à l'égard de nos voisins européens.

Au Royaume-Uni, l'ouverture sur l'international est un objectif stratégique commun du gouvernement et des instituts de recherche. L'*Imperial College* de Londres se considère ainsi comme une « institution internationale scientifique », au même titre, selon les termes employés par le responsable entendu, que l'Institut Pasteur, Stanford ou Harvard. Parce qu'il a « son rang à tenir », le principe a été retenu de ne pas réserver les licences issues des travaux effectués en son sein aux seules sociétés britanniques et de ne pas en limiter l'application au NHS.

3 - Le problème de la consolidation des vecteurs de valorisation

La loi de 1982 sur la recherche avait inscrit la valorisation parmi les missions des organismes de recherche, celle de 1999 a fourni de nouveaux instruments mis à la disposition des établissements de recherche, des établissements d'enseignement supérieur et des chercheurs pour atteindre cet objectif.

Il convient de dresser le bilan de l'utilisation de ces différents instruments dans le domaine des biotechnologies.

a) La valorisation des brevets, le *Bayh Dole Act* et les difficultés rencontrées

La valorisation de la propriété intellectuelle est au cœur de la problématique sur les biotechnologies. En France et dans d'autres pays européens, dans ce domaine particulier, les débats ont surtout porté sur l'étendue du champ de la brevetabilité, comme le montrent les discussions récentes sur la transposition de la directive européenne relative aux inventions biotechnologiques. Mais aussi, en France et ailleurs, des réflexions ont été engagées sur la valorisation des résultats issus des travaux de recherche, sans concerner spécifiquement les biotechnologies. Ces réflexions portent à la fois sur les conditions permettant d'inciter les chercheurs et les établissements dont ils relèvent à déposer des brevets et sur celles visant à faciliter l'exploitation de ces brevets, afin de générer des ressources supplémentaires et de favoriser le développement de nouveaux produits.

Aux Etats-Unis, une série de dispositions ont été prises dans les années 80 pour répondre à ce double objectif, en particulier « *the Patent and Trademark Law Amendment* », intervenu en 1980 et plus connu sous le nom de « *Bayh Dole Act* ».

Ce texte a été adopté pour favoriser l'exploitation des brevets issus des recherches financées par des fonds fédéraux. En 1980, le gouvernement fédéral détenait un portefeuille d'environ 28 000 brevets, dont moins de 5% avaient fait l'objet d'une licence d'exploitation concédée à l'industrie pour développer des produits. Seules quelques agences fédérales autorisaient par ailleurs les universités à breveter les résultats de la recherche financée par des fonds publics.

Afin de corriger cette situation, le *Bayh Dole Act* a introduit deux modifications. Il a autorisé le dépôt de brevets par les universités et les laboratoires de recherche académique, même lorsque le financement des travaux est assuré par des fonds fédéraux, les agences fédérales ne pouvant s'y opposer qu'en cas de « circonstances exceptionnelles ». Il a par ailleurs autorisé les déposants visés à céder sous licences exclusives ces brevets à des firmes privées, en particulier à des entreprises de moins de 500 salariés, ou à constituer avec elles des « *joint ventures* ». Il convient de rappeler que, dans le système américain de propriété intellectuelle, le principe du « premier inventeur », et non celui du « premier déposant », est retenu, ce qui règle en partie les problèmes liés aux publications. Par ailleurs, *The University and Small Business Patent Act* a autorisé les petites entreprises (moins de 500 salariés) à déposer des brevets sur les résultats de recherches financées par des fonds publics.

Ce nouveau dispositif a conduit à la constitution de structures dédiées à la valorisation dans les universités américaines, les « *Technological Transfer Offices* », et à une multiplication des brevets déposés par les universités, notamment dans le domaine biomédical (2 436 en 1997, contre 264 en 1979), avec un recours accru aux licences exclusives. Selon certaines estimations, 70% des licences actives des universités relèvent du domaine des sciences de la vie. Ce dispositif ne semble pas avoir incité les industries à financer davantage les universités dans le domaine des sciences de la vie. Il a en revanche stimulé les agences fédérales, comme les NIH et la FDA, qui ont concédé plus de licences sur des brevets issus de la recherche interne de ces organismes qu'auparavant²¹³, les NIH procurant dès lors 70% des royalties fédérales.

La multiplication des brevets exploités sous licences exclusives a soulevé des difficultés, notamment en ce qui concerne les brevets déposés sur les outils de recherche et les cellules souches embryonnaires, en limitant la capacité des agences fédérales, comme les NIH, de préserver les domaines de la « science ouverte »,

²¹³ En 1980, *the Stevenson-Wydler Technology Innovation Act* a inscrit dans les missions des laboratoires fédéraux le transfert technologique et fait obligation à chaque agence d'instituer un bureau de transfert dédié à cette fin et d'y consacrer une part de son budget. En outre, en vertu du *Small Business Innovation Development Act*, chaque agence fédérale disposant d'un budget de recherche supérieur à 100 M\$ doit consacrer 2,5% de ce budget au financement des projets de recherche réalisés par des PME.

mais aussi en entravant les recherches universitaires, en raison des droits élevés réclamés pour l'utilisation de produits couverts par des licences exclusives. Ce phénomène a été aggravé par le fait que les universités ont privilégié les liens avec de petites sociétés et n'ont donc pas bénéficié des possibilités offertes par des relations nouées sur la base de licences exclusives avec de grosses entreprises, qui sont *a priori* susceptibles d'être plus variées et prometteuses.

Une réflexion est donc en cours aux Etats-Unis pour aménager ce dispositif, sans dévaluer les investissements privés réalisés. Des propositions ont été formulées pour confier aux NIH de plus larges pouvoirs de régulation dans ce domaine. A partir du milieu des années 1990, plusieurs actions ont été initiées pour limiter les effets les plus néfastes du recours aux licences exclusives. En 1995, une centaine d'universités ont conclu un accord pour s'autoriser mutuellement à utiliser les brevets qu'elles détenaient. Les NIH ont pris diverses initiatives pour, par le biais des bourses, définir certaines conditions de brevetabilité, en faisant valoir que les financements privés imposent des contraintes autrement plus fortes aux chercheurs.

Mais les dispositions arrêtées par les NIH ont une base juridique fragile, le rôle de régulation dans le domaine de la propriété intellectuelle étant par ailleurs confié au Département du Commerce.

Le régime établi par le *Bayh Dole Act* est toutefois encadré, laissant à penser que les difficultés constatées résultent plus de la pratique que des textes eux-mêmes. Les universités sont ainsi obligées de définir, dans le domaine du transfert technologique, des règles écrites. Elles sont tenues de transmettre des informations relatives aux brevets déposés et concédés aux agences fédérales de financement. Celles-ci doivent tenir un registre, soumis régulièrement au contrôle du *General Accounting Office*, l'équivalent de la Cour de comptes française, qui a produit dans ce domaine plusieurs rapports, et peuvent exercer, selon une procédure codifiée, leur droit de propriété dans le cas où une université n'a pas poursuivi la valorisation de l'invention. Une circulaire émanant de l'*Office of Management and Budget* définit des normes sur les droits de propriété applicables dans le cadre des accords de financement conclus par les agences fédérales. Le transfert technologique doit privilégier les entreprises localisées aux Etats-Unis. Les universités peuvent – c'est une option – privilégier les entreprises de moins de 500 salariés. Les universités doivent fixer un taux de rémunération du ou des inventeurs ; ce taux est librement fixé par elles et le reste doit être affecté aux activités de recherche et d'éducation qu'elles exercent²¹⁴. Les agences fédérales peuvent, dans des circonstances exceptionnelles, opter pour un brevet fédéral, afin de préserver les droits des tiers. Elles peuvent, ainsi que le gouvernement, prendre des licences (« *match-in*

²¹⁴ Au MIT, la répartition des ressources provenant de l'exploitation des brevets est la suivante : 15% pour les frais généraux du bureau de transfert et, pour le reste (85%), le tiers est attribué à l'inventeur ou aux inventeurs, et les deux tiers à l'université et au département de recherche.

rights ») lorsque les circonstances l'exigent pour sauvegarder la santé publique et la sécurité.

Dans un certain nombre d'autres pays, les visites effectuées ont révélé des approches différentes²¹⁵. En Allemagne, par exemple, il a été mis fin au « privilège des professeurs » pour confier les droits de propriété aux institutions de recherche.

Au Royaume-Uni, un rapport récent, « le rapport Lambert », propose de privilégier l'exploitation des brevets à la constitution de sociétés de biotechnologies dont le financement semble rencontrer certaines limites, notamment lors de la phase d'amorçage. La question de l'équilibre à trouver entre d'une part la création d'entreprises²¹⁶ et, d'autre part, la concession de licences à des sociétés existantes, est d'ailleurs actuellement posée aux responsables du transfert technologique de l'*Imperial College* de Londres qui considèrent que la gestion d'un portefeuille de licences constitue un « investissement plus sûr », les perspectives de bénéfices liés à la création d'entreprises leur paraissant plus élevées mais aussi plus aléatoires, et qui ont aujourd'hui à faire face aux difficultés de financement des sociétés de biotechnologies créées dont une partie des actions sont détenues par l'*Imperial Innovations*.

La propriété intellectuelle est détenue dans ce pays par les instituts de recherche, les universités et les centres de recherche, et non les chercheurs. L'exploitation de cette propriété incombe donc à ces organismes. En 2000, un rapport officiel a préconisé la constitution d'une société privée unique, la *Plant Bioscience Limited*, pour exploiter les résultats de la recherche sur les aliments et les plantes, dont la majorité des parts appartiennent au BBSRC et dont les bénéfices sont redistribués aux instituts de recherche. Au Royaume-Uni, la gestion de la propriété intellectuelle s'inscrit dans un cadre juridique clair, elle fait l'objet de suivis réguliers et elle est assurée par les instituts de recherche, ainsi que par le DTI, des liens étant par exemple établis entre le BBSRC et le DTI.

La principale difficulté évoquée au Royaume-Uni concerne les structures de coopération avec les sociétés industrielles. Le BBSRC n'est pas actuellement impliqué dans de telles collaborations et il considère que les universités qui recourent à ces pratiques risquent de rencontrer des difficultés pour gérer les droits de propriété intellectuelle, aucune règle n'ayant été établie dans ce domaine. Le « rapport Lambert » propose quant à lui que les universités détiennent la propriété intellectuelle, mais ce problème n'était pas encore tranché en mai 2004. Au sein du BBSRC, un projet était alors à l'étude pour favoriser le développement d'actions de

²¹⁵ Une communication de la Commission sur le rôle des universités dans l'économie de la connaissance (COM/2003/0058 final) a souligné qu'en Europe « un obstacle important à une meilleure exploitation des résultats de la recherche universitaire est la manière dont sont traitées les questions de propriété intellectuelle ». Elle note que les pays européens sont de plus en plus nombreux à s'inspirer du *Bayh Dole Act* en confiant aux organismes les droits de propriété mais observe que l'insuffisante harmonisation de ces réglementations entrave les collaborations transnationales.

²¹⁶ Au cours des 6 dernières années, 60 sociétés ont été créées dont la moitié dans le domaine des sciences de la vie.

coopération avec l'industrie, consistant à créer une agence de moyens financée à 50% par le Département du Commerce et de l'Industrie (DTI) et à 50% par le budget de la recherche, à hauteur de 300 millions de £ et permettant de « récompenser » les partenariats.

Au Japon, la *Japan Health Sciences Foundation* qui a été créée en 1986, avec comme objectif initial la réalisation de recherches conjointes par l'Etat et l'industrie pharmaceutique, auquel s'est ajouté la gestion d'une biobanque, a reçu pour mission en 2003 de gérer les résultats des recherches effectuées par les organismes dépendant du ministère de la santé, dans le but d'assurer le transfert technologique, au sein d'un centre de transfert technologique.

Cette nouvelle fonction repose sur un système rénové de propriété intellectuelle. Auparavant, les chercheurs devaient prendre les brevets à titre personnel, ce qui représentait pour eux des coûts élevés; le taux d'obtention des brevets était donc faible, les chercheurs préférant publier. La réforme confie la propriété aux organismes (et donc à l'Etat). La procédure de dépôt est assurée par la fondation qui perçoit du ministère de la santé 65 millions de yens de frais de procédure.

La fondation compte 146 entreprises membres, dont 50 apportent une contribution financière pour la gestion de l'office de transfert de technologies, à raison de 500 000 yens par entreprise, quelle que soit sa taille. Les transferts représentent donc un budget de 90 millions de yens.

Les résultats brevetés des chercheurs génèrent des ressources financières qui sont réparties comme suit : 50% pour l'office et 50% pour l'organisme de recherche, dont un quart est attribué au(x) chercheur(s) dans la limite d'une certaine somme.

En France, une politique incitative, reposant notamment sur l'intéressement des chercheurs, a été développée. Les débats ayant eu lieu sur le domaine de la brevetabilité du vivant, ne doivent pas occulter le dynamisme dont a fait preuve la France en matière de dépôt de brevets dans le domaine des biotechnologies. Un rapport récent du Commissariat Général au Plan²¹⁷ a ainsi souligné que la pharmacie et les biotechnologies constituaient « un des points forts de la spécialisation française » au plan mondial et au vu des brevets déposés en Europe et aux Etats-Unis, alors que globalement, tous secteurs confondus, sa position n'est guère enviable depuis 1995, tant en ce qui concerne le nombre de brevets déposés que le rythme de progression, tous secteurs confondus.

²¹⁷ « La France dans l'économie du savoir : pour une dynamique collective » - Groupe présidé par Pascal VIGNIER – 2002.

Le régime des droits de propriété intellectuelle est fixé par le code de la propriété intellectuelle²¹⁸. L'article R611-12 dispose que « les inventions faites par le fonctionnaire ou l'agent public dans l'exécution soit des tâches comportant une mission inventive correspondant à ses attributions, soit d'études ou de recherches qui lui sont explicitement confiées appartiennent à la personne publique pour le compte de laquelle il effectue lesdites tâches, études ou recherches. Toutefois, si la personne publique décide de ne pas procéder à la valorisation de l'invention, le fonctionnaire ou agent public qui en est l'auteur peut disposer des droits patrimoniaux attachés à celle-ci, dans les conditions prévues par une convention conclue avec la personne publique²¹⁹. Toutes les autres inventions appartiennent au fonctionnaire ou à l'agent²²⁰ ». Le fonctionnaire ou agent public auteur d'une invention doit immédiatement en faire déclaration à la personne publique dont il relève.

Alors que l'article L611-7 du CPI applicable aux inventeurs salariés prévoit le versement d'une rémunération supplémentaire dans les conditions définies par les conventions collectives, accords d'entreprises ou contrats de travail, lorsque l'invention appartient à l'employeur, le décret n° 96-857 du 2 octobre 1996 a institué, au bénéfice de certains chercheurs d'organismes publics, une « prime d'intéressement » aux produits tirés de l'invention par la personne publique qui en est bénéficiaire. Initialement fixé à 25% du produit hors taxes des redevances perçues au titre de l'invention après déduction de la totalité des frais directs supportés par la personne publique bénéficiaire, sans limitation, le complément de rémunération a été fixé à 50%, dans la limite du traitement brut annuel correspondant au deuxième chevron du groupe hors échelle D, et au-delà de ce montant à 25% de cette base par le décret n° 2001-140 du 13 février 2001²²¹.

Les auditions n'ont pas permis d'apprécier l'efficacité du dispositif actuel. La progression du nombre de brevets déposés dans le domaine des biotechnologies tend à démontrer que les mécanismes mis en place sont incitatifs. Néanmoins cette donnée n'est pas suffisante. La valorisation commence par le dépôt de brevets mais doit se poursuivre. La création de sociétés peut constituer une solution, mais elle-même n'est qu'une étape. Il faut bien trouver des investisseurs ou des industriels intéressés pour faire aboutir les recherches.

²¹⁸ En vertu de l'article R611-17, inséré par le décret n° 95-385 du 10 avril 1995, les fonctionnaires et agents publics sont soumis aux dispositions de l'article L611-7 applicables aux inventeurs salariés dans les conditions fixées par les articles suivants, « à moins que des stipulations contractuelles plus favorables ne régissent les droits de propriété industrielle des inventions qu'ils réalisent ».

²¹⁹ Cette possibilité a été ouverte par le décret n° 96-857 du 2 octobre 1996.

²²⁰ Le texte précise cependant que dans ce cas, la personne publique employeur a le droit, dans certaines conditions et certains délais, de se faire attribuer tout ou partie des droits lorsque l'invention est faite par un fonctionnaire ou un agent « soit dans le cours de l'exécution de ses fonctions, soit dans le domaine des activités de l'organisme concerné, soit par la connaissance ou l'utilisation de techniques, de moyens spécifiques à cet organisme ou de données procurées par lui ».

En vertu de l'article R611-13, lorsqu'un même agent exerce son activité pour le compte de plusieurs personnes publiques, celles-ci agissent de concert selon des modalités déterminées par arrêté ou par accord porté à la connaissance des agents intéressés.

²²¹ Ce décret a par ailleurs modifié les conditions de calcul du complément en cas de pluralité d'inventeurs.

Au cours des auditions, les allusions faites au sujet des exigences excessives des titulaires des brevets d'une part, des industriels d'autre part, des difficultés rencontrées pour « gérer » la propriété intellectuelle dans des groupements mixtes, où interviennent plusieurs organismes de recherche, ou bien des organismes de recherche et des industriels²²², comme de l'existence de « trésors cachés » jalousement gardés au sein de certains établissements, laissent à penser qu'**une réflexion sur la valorisation de la propriété intellectuelle doit être engagée, associant les chercheurs, les gestionnaires des organismes, les industriels, les investisseurs et l'Etat. Le sujet est suffisamment important pour justifier un débat public associant le Parlement. Si on peut comprendre que le Bayh Dole Act ne constitue nullement un modèle en soi, par les seuls mécanismes qu'il a introduits, au moins a-t-il eu le mérite de donner l'occasion au Congrès américain de se saisir du problème.**

b) La viabilité des supports utilisés

Plusieurs bilans ont été établis récemment sur les dispositifs de valorisation mis en place notamment à partir de 1999²²³. Ils permettent de tirer un certain nombre de conclusions concernant plus particulièrement le domaine des biotechnologies, même si la plupart des supports n'ont pas été spécifiquement dédiés aux biotechnologies.

Les nouveaux instruments introduits en 1999 ont été largement utilisés pour valoriser les recherches entreprises dans le domaine des sciences de la vie.

Le régime ouvert par la loi de 1999 pour faciliter la participation des chercheurs des organismes publics à des sociétés²²⁴ a été ainsi investi à 50% par des chercheurs intervenant dans le domaine des sciences de la vie. Au cours de l'année 2002, sur 123 dossiers agréés, 60 relevaient du domaine des sciences de la vie. Sur la période 2000/2002, on a assisté à une augmentation dans les domaines des sciences de la vie et de la biologie, dont la part représente pour cette période 41% (95 dossiers pour les sciences de la vie et 25 en biologie), tandis que le

²²² Ainsi, par exemple, au sein des réseaux de recherche et d'innovation technologiques, la gestion des droits de propriété intellectuelle reste essentiellement du ressort des acteurs engagés dans les projets de R-D ; Cependant, dans le réseau Génoplante, la gestion de ces droits a été confiée à une entreprise privée, Génoplante Valor, créée pour commercialiser les résultats des activités de recherche.

²²³ « Mesures de soutien à l'innovation et à la recherche technologique - Bilan au 31 décembre 2002 », « Les Réseaux de recherche et d'innovation technologiques – Bilan au 31 décembre 2002 », Ministère délégué à la Recherche et aux Nouvelles Technologies – Direction de la technologie – avril 2003.

« Les partenariats public-privé pour la recherche et l'innovation – Une évaluation de l'expérience française » - OCDE- 2004.

« Evaluation à mi-parcours des incubateurs d'entreprises innovantes liés à la recherche publique » - Rapport de synthèse final 10 septembre 2003 – Ernst & Young.

²²⁴ Trois modalités ont été définies : la participation d'un fonctionnaire civil à titre d'associé ou de dirigeant à la création d'une entreprise (art. 25.1), la participation à l'activité de l'entreprise en apportant son concours scientifique et/ou en participant au capital social dans la limite de 15% (art. 25.2) et enfin la participation à un conseil d'administration ou à un conseil de surveillance d'une société anonyme (art. 25.3).

nombre de dossiers présentés par les personnels spécialisés en informatique a nettement régressé (93 dossiers sur la période, soit 32%).

Pour les incubateurs d'entreprises innovantes liés à la recherche publique, on observe aussi une participation supérieure des sciences de la vie par rapport aux autres disciplines, sachant que deux incubateurs ont été exclusivement dédiés aux biotechnologies (Paris-Biotech en Ile de France et Eurasanté dans le Nord-Pas-de-Calais)²²⁵. En août 2002, le nombre des projets incubés dans le domaine des Sciences de la vie/Biotechnologies représentait 36% du nombre total de projets incubés, contre 30% pour les TIC/Télécommunications et 27% pour les Sciences et technologies de l'ingénieur. S'agissant des entreprises créées, pour la même période, les Sciences de la vie-Santé-Biotechnologies dominaient également, avec 35%, contre respectivement 31% et 27% pour les deux autres disciplines précédemment citées, sur un total de 277 entreprises.

S'agissant de l'activité des fonds d'amorçage liés à la recherche publique, les statistiques ne permettent pas d'identifier les entreprises relevant du domaine des biotechnologies. Il convient cependant de noter que sur les trois fonds nationaux créés, l'un, le fonds BIOAM²²⁶, est dédié aux biotechnologies ; au 31 décembre 2002, les fonds souscrits à ce titre s'élevaient à 44 millions d'euros et les participations étaient au nombre de sept.

La place des biotechnologies est également importante dans le concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes. Mais on note un léger « décrochage » entre la part des lauréats intervenant dans cette discipline et celle des entreprises créées. Le domaine « biotechnologies/santé/pharmacie » a représenté environ le quart des dossiers retenus par le jury national²²⁷, légèrement derrière l'informatique. Pour les entreprises créées, la part du secteur de la biopharmacie ne représente que 19,7%, contre 36,1% pour l'informatique, mais à la différence de ce dernier secteur dont la part a régressé, sa position est restée stable entre 2001 et 2002. Il convient par ailleurs de noter que le secteur de l'environnement est très peu présent (3% des dossiers en 1999).

Ainsi, dans le domaine de la création d'entreprises innovantes, le secteur des biotechnologies a démontré son dynamisme, en dépit des difficultés financières rencontrées. Dans cette discipline, les nouveaux dispositifs créés ont donc répondu à un besoin.

S'agissant des instruments mis en place pour favoriser les partenariats entre la recherche publique et les entreprises, ceux dédiés aux biotechnologies ont bien

²²⁵ Il convient aussi de mentionner Biotop, l'incubateur de l'Institut Pasteur de Paris.

²²⁶ Les partenaires du fonds sont CDC PME, AXA Private Equity, la Caisse d'Épargne et de Prévoyance Rhône-Alpes-Lyon, le CNRS, l'INRA, l'INSERM, l'Institut Pasteur, Natexis, ainsi qu'APICIL, Aventis, Banque de Vizille, Creago/Agroplus, le Crédit Lyonnais AM, le Fonds européen d'investissement, Médéric, Sofinow, Ventech.

²²⁷ 26% des 244 dossiers en 1999, 20% des 296 dossiers en 2000, 24% des 238 dossiers en 2001, 25,4% des 224 dossiers en 2002 et 22,3% des 193 dossiers en 2003.

entendu été utilisés mais il est plus difficile d'évaluer l'intérêt qu'ont pu représenter pour les biotechnologies, les autres cadres de partenariat ouverts à des champs disciplinaires plus diversifiés, tels que les équipes de recherche technologique, les services d'activités industrielles et commerciales ou les centres d'appui technologique aux PME-PMI (centres régionaux d'innovation et de transfert de technologie, centres de ressources technologiques, plates-formes technologiques, réseaux de développement technologique). Il faut reconnaître qu'il est presque impossible d'identifier une stratégie nationale dans cette « nébuleuse » de programmes dont les objectifs, les financements et les ressorts territoriaux sont multiples et se recourent parfois.

Parmi les dix-huit centres nationaux de recherche technologique labellisés²²⁸ en activité à la fin de l'année 2002, il convient de mentionner le centre d'Evry consacré à la génomique, la bio-informatique, la vectorologie et la thérapie génique notamment, mais aussi le centre de Grenoble qui intervient dans les domaines des micro et nanotechnologies et des technologies du numérique. Ces centres ont pour vocation de créer les conditions d'une collaboration entre les laboratoires de recherche publique et les centres de recherche des grands groupes industriels et des PME de haute technologie pour développer conjointement des activités de recherche et de développement technologique de qualité internationale.

Sur les seize réseaux de recherche et d'innovation technologique (RRIT) en activité en 2002 et qui ont pour but de favoriser sur des thèmes prioritaires, la collaboration entre la recherche publique et la recherche industrielle, quatre interviennent dans le domaine des sciences de la vie, le réseau Génoplante créé en 1999, le réseau GenHomme créé en 2000, le réseau des technologies de la santé (RNTS) créé en 2000 et le réseau Alimentation Références Europe (RARE) créé en 2001. S'est ajouté en 2003 le réseau GenAnimal, dédié à la génomique des animaux d'élevage.

Sur la période 1999/2002, Génoplante a reçu du ministère de la Recherche 22,3 millions d'euros, pour 281 projets. De 2000 à 2002, GenHomme a bénéficié d'un financement public représentant 59% de son financement total et provenant du ministère de la Recherche (27,19 millions d'euros pour 57 projets) et du MINEFI (29,4 millions d'euros). Le financement public du RNTS s'est élevé en 2002 à 12,2 millions d'euros, dont 6,1 millions au titre du ministère de la Recherche ; de 1999 à 2002, celui-ci a accordé 23 millions d'euros pour 92 projets. Le financement de RARE a été assuré par le ministère de la Recherche à hauteur de 5,48 millions d'euros de 2001 à 2002, pour 14 projets.

Si l'on tente d'identifier les spécificités des réseaux Génoplante et GenHomme, deux particularités se dégagent.

²²⁸ La mise en place d'un CNRT se fonde sur deux critères, l'un territorial (compétences existant à l'échelle régionale) et l'autre thématique (selon les « technologies clés » et la masse critique de chercheurs).

D'une part, le financement privé représente une part moindre que dans les autres réseaux en règle générale et il présente une certaine instabilité.

Sources de financement de Génoplante (millions d'euros)

	1999-2000	2001	2002
Financement public	16,60	10,95	10,71
Financement privé	18,64	20,58	10,4
Total	38,24	31,53	21,11
Part du financement privé	47,7 %	65,3 %	49,3 %
Nombre de projets labellisés	166	30	85

Sources de financement de GenHomme (millions d'euros)

	2000	2001	2002
Financement public	22,68	32,38	8,49
Financement privé	10,09	12	4,18
Total	32,77	44,38	12,67
Part du financement privé	30,8 %	27,5 %	33,0 %
Nombre de projets labellisés	32	43	12

D'autre part, la répartition des financements octroyés par le FRT montre que, dans les sciences de la vie, la part des PME et des organismes de recherche est plus importante que pour l'ensemble des RRIT, avec respectivement 43% pour les PME, contre 29% pour l'ensemble des RRIT et 42% pour les organismes de recherche, contre 36%, aboutissant ainsi à réduire la part des grands groupes (1%, contre 10% pour l'ensemble de RRIT) et des établissements d'enseignement supérieur (5%, contre 14%) notamment.

Encore aujourd'hui, le secteur des biotechnologies subit les effets des hésitations des pouvoirs publics sur le choix des moyens à mettre en œuvre pour assurer son développement.

Dans le domaine de la génomique, les actions publiques ont été tardives²²⁹ en France et on a assisté à la création répétée de structures nouvelles au sein du paysage institutionnel déjà morcelé de la recherche. Alors que dans les années quatre-vingt, des initiatives privées ont vu le jour, grâce notamment au Centre

²²⁹ Comme le notait Jacques HAIECH, Directeur du réseau national des génopoles, « pendant de nombreuses années, l'Etat et les organismes nationaux de recherche ont été absents du développement de ce champ disciplinaire (celui de la génomique) » - BIOFUTUR 232 – Avril 2003.

d'Etudes du Polymorphisme Humain (CEPH) et au Généthon²³⁰, laboratoire privé créé par l'AFM, en association avec le CEPH, ce n'est qu'en 1988 que la première action concertée a été mise en place par le ministère de la Recherche, avec des moyens sans commune mesure avec ceux consentis aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne. Le GIP « Groupement de recherches et d'études sur les génomes » (GREG) ne fut créé juridiquement qu'en janvier 1993, puis dissous en 1996. Le groupement d'intérêt scientifique Infobiogen fut créé en 1995. Puis, en 1997, le GIP Génoscope (Centre National de Séquençage) et, en 1998, un autre GIP, le Centre National de Génotypage, ont vu le jour. En 2002, un nouveau GIP a été créé, le Consortium National de Recherche en Génomique (CNRG)²³¹, regroupant le Génoscope, le Centre national de Génotypage et le réseau national des génopoles.

Le défaut majeur des structures et des dispositifs mis en place réside dans l'absence de garanties concernant leur pérennité, soit que leur existence soit subordonnée à la participation d'autres acteurs (RRIT), soit que leur durée soit limitée par les statuts adoptés (GIP), soit que leur maintien dépende d'évaluations reposant sur des critères eux-mêmes aléatoires (incubateurs, génopoles).

On ne peut pourtant assurer le développement des biotechnologies, sans une stratégie construite sur le long terme et engageant l'ensemble des acteurs.

c) La valorisation du métier de chercheur

Lors des déplacements effectués dans le cadre de la préparation du présent rapport, de nombreux laboratoires ont été visités tant en France qu'à l'étranger ; ils étaient installés dans des structures les plus diverses, grandes entreprises, jeunes pousses, universités, instituts publics ou privés de recherche. Si des différences existent, en ce qui concerne notamment les locaux, plus ou moins spacieux, modernes ou « confortables » et les équipements mis à la disposition des chercheurs, tant en quantité qu'en qualité, elles ne sont pas aussi tranchées que l'on pourrait *a priori* le supposer. Tous les laboratoires industriels ne sont pas nécessairement mieux ou moins bien lotis que les laboratoires publics, certains laboratoires de pays économiquement plus déshérités ne sont pas forcément moins bien pourvus qu'ailleurs. Finalement, les situations sont extrêmement diverses et ne doivent pas être stigmatisées.

²³⁰ GENETHON I avait pour objectif de produire la cartographie du génome humain ; il fut remplacé en 1993 par GENETHON II chargé de détecter les gènes responsables des maladies génétiques et, depuis 1997, GENETHON III travaille au développement de thérapies destinées à remplacer le gène déficient.

²³¹ Ce GIP a été créé pour une durée de 12 ans par trois ministères (recherche, santé, industrie) et quatre établissements de recherche (CEA, CNRS, INRA et INSERM). A ces structures, se sont ajoutés divers Groupements d'intérêt scientifique, comme l'Institut de la génomique marine, et les cancéro-poles.

L'élément le plus marquant réside dans la grande unité de la communauté des chercheurs impliqués, quels que soient leur âge, leur nationalité, leur champ d'investigation, la structure dans laquelle la recherche est effectuée.

Les chercheurs du MIT à Boston, du Biozentrum de l'université de Bâle, de l'Institut Riken à Yokohama, du laboratoire de Sanofi à Labège, du Centre de recherche de Biotechnologie de Szeged en Hongrie, de GeneProt en Suisse, de l'Institut Max Planck à Postdam, de l'Institut des Sciences de la vie de Mitsubishi, de l'Institut Pasteur ou des laboratoires publics français ne sont pas foncièrement différents.

Cette unité favorise les échanges.

Un certain nombre de chercheurs français, jeunes post-docs, responsables d'unités de recherche, professeurs ou « managers » de sociétés de biotechnologies, grandes ou petites, exercent à l'étranger, notamment en Allemagne, en Suisse ou aux Etats-Unis. Inversement, des chercheurs étrangers travaillent dans des laboratoires français.

Par ailleurs, comme nous l'avons souligné précédemment, des chercheurs « publics » n'hésitent pas à créer leur société ou à exercer des responsabilités dans le domaine industriel, voire dans des sociétés de capital risque. Parallèlement, on trouve quelques exemples de mouvements inverses, du secteur industriel vers le secteur public, même si ils restent rares en France.

Cette mobilité géographique et professionnelle est propice au développement des biotechnologies, dès lors qu'elle est équilibrée et maîtrisée par les gouvernants et qu'elle n'est pas subie par les chercheurs.

Or les auditions ont montré qu'il existe aujourd'hui en France une véritable crise de l'emploi scientifique dans le domaine des biotechnologies, dont il convient d'analyser les causes.

Cette crise se manifeste par le départ des chercheurs vers les Etats-Unis en particulier, alors que d'une part, les études scientifiques attirent de moins en moins d'étudiants et que d'autre part, les biotechnologies sont appelées à se développer et sont donc susceptibles de susciter des créations d'emplois qualifiés.

Aux Etats-Unis, les actions entreprises pour renforcer le domaine académique des sciences de la vie, le développement des sociétés de biotechnologies et l'implantation de nouveaux centres de recherche par les grandes firmes industrielles ont accru les besoins en main d'œuvre qualifiée et les universités américaines ne parviennent pas à former en nombre suffisant des chercheurs dans ces disciplines. Ainsi, selon une étude de la NSF datant de novembre 2003, le nombre d'américains diplômés de l'enseignement supérieur

dans les sciences de la vie ne cesse de diminuer. En outre, lors de l'audition des représentants de cet organisme, a été évoqué le phénomène aggravant résultant de l'implication de plus en plus forte de chercheurs dans la gestion des sociétés de biotechnologies et conduisant à détourner un nombre croissant de chercheurs des activités de recherche en sciences de la vie. Les besoins sont dès lors couverts par le recours à des chercheurs étrangers. En 2000, selon BIO 10% des emplois qualifiés des sociétés de biotechnologies, soit 15 000 postes, étaient occupés par des titulaires d'un visa H1B, qui est un visa temporaire accordé aux professionnels hautement qualifiés. Les instituts de recherche tels que les NIH font appel à des chercheurs étrangers. Les titulaires d'un doctorat d'une université française, dont le dossier est suffisamment probant, n'éprouvent semble-t-il pas de difficultés pour y faire reconnaître leur valeur. Les universités ont mis au point des stratégies de « recrutement » des étudiants disposant déjà d'un bon niveau de formation. Ainsi, par exemple, le MIT limite à 8% le « quota » d'étudiants « *under graduate* » mais porte ce taux à 38% pour les étudiants « *graduate* », la sélection s'opérant sur la base d'un dossier comportant des tests, des relevés de notes et des informations sur les types de recherches entreprises. Toutes disciplines confondues, si les étudiants étrangers représentent 4% de la population étudiante américaine, 51% des post docs sont étrangers et le nombre de post docs français aux Etats-Unis est estimé à 2 000, dont la moitié appartiendrait au domaine des sciences de la vie. A Boston, les Français représenteraient entre 15 et 20% des professeurs de médecine.

En Suisse, le nombre de chercheurs français est également assez important, tant dans les organismes académiques que dans le secteur privé. La Suisse cherche aussi à attirer les chercheurs étrangers, notamment dans les sciences de la vie, pour maintenir son potentiel scientifique et industriel. Mais la localisation à Boston d'un grand centre de recherche de Novartis tend à montrer que les conditions ne sont pas forcément réunies, en dépit des rémunérations plus élevées offertes, du très bon niveau d'équipement dont bénéficient les laboratoires et de la qualité de l'encadrement administratif destiné à faciliter le travail des chercheurs.

Les auditions ont permis d'identifier les principales raisons de cet exode des cerveaux, la situation actuelle semblant à cet égard se distinguer des périodes précédentes. Si la mobilité des chercheurs a en effet toujours caractérisé la communauté scientifique dans le domaine biomoléculaire notamment, le système actuel est marqué par un très fort déséquilibre des « échanges » - il s'agit plus d'une fuite à sens unique des cerveaux que d'un « *brain exchange* » - et par des perspectives de retour de plus en plus étroites.

Il y a en premier lieu un problème de débouchés dans la recherche industrielle et dans la recherche académique. La multiplication des stages de post docs à l'étranger, aux Etats-Unis en particulier, reflète en soi d'ailleurs une crise de l'emploi scientifique en France. Dans beaucoup de cas, l'expatriation est plus subie que voulue.

Il s'agit en second lieu d'une question de conditions de travail. Les rémunérations offertes, les moyens mis à disposition pour effectuer et/ou piloter les recherches, les mécanismes d'intéressement ont ainsi été évoqués au cours des auditions de Français installés aux Etats-Unis notamment.

Il s'agit aussi pour certains d'une question de mentalité. Mais c'est une simple préférence qui trouve alors à s'exprimer : tel système paraît à certains meilleur que tel autre et ils optent pour celui-là. Plus préoccupante est la difficulté ressentie par certains à se réinsérer dans un système national quitté pour des raisons variées et ne présentant plus aucun attrait parce qu'il ne semble pas avoir évolué. C'est ainsi que des chercheurs, partis aux Etats-Unis pour trouver un poste ou pour travailler dans de meilleures conditions (expérimentation sur les gros animaux par exemple), jugent le système français figé, par opposition à la fluidité disciplinaire et professionnelle du système américain, ou considèrent que leur parcours sera plus facilement valorisé aux Etats-Unis qu'en France.

Il s'agit **enfin d'un problème de reconnaissance** sociale. Cette reconnaissance s'exprime essentiellement au travers des politiques publiques mises en œuvre. Or, l'Europe montre certaines faiblesses par rapport à ses concurrents.

Comme cela a été souligné précédemment, les moyens accordés par les pays européens à la recherche dans le domaine des sciences de la vie et à la valorisation des résultats issus de celle-ci ont été beaucoup moins importants qu'aux Etats-Unis et les efforts consentis ont été moins constants. Des espoirs ont pu naître mais ils ont été vite déçus.

En outre, le poids de la réglementation s'y est considérablement alourdi, sans véritablement convaincre l'ensemble des parties prenantes. L'acceptation sociale est encore loin d'être acquise, notamment dans le domaine agricole. Les résultats des évaluations sont parfois contradictoires, renforçant l'incompréhension du public. Les positions des différents Etats européens restent divergentes et ne permettent de dégager un consensus. La multiplication de textes européens et nationaux nuisent à la visibilité du processus engagé. Le travail des chercheurs s'en trouve dévalorisé. Aux Etats-Unis, des débats aussi ont lieu, mais ils sont plus circonscrits et concernent essentiellement aujourd'hui la question du financement public des recherches sur les cellules souches embryonnaires et, dans un nombre très réduit d'Etats, celle de la coexistence des cultures.

Enfin, alors qu'aux Etats-Unis, les politiques industrielles, dans les domaines d'application des biotechnologies, sont clairement identifiables et offensives, beaucoup d'Etats européens restent sur la défensive ou adoptent des politiques très sectorisées en fonction de leurs intérêts nationaux. Une stratégie industrielle cohérente des biotechnologies fait encore défaut en Europe, aggravant le problème des débouchés des jeunes chercheurs.

Pour contrecarrer cette évolution, plusieurs Etats, comme l'Allemagne, ont mis en place des politiques de « réimportation des cerveaux », pour favoriser le retour de leurs chercheurs, en leur offrant notamment de meilleures perspectives de carrière ou pour attirer sur leur sol des chercheurs étrangers, ces politiques n'étant d'ailleurs pas cantonnées au domaine des sciences de la vie.

Au niveau européen, diverses actions ont aussi été engagées pour soutenir l'effort de recherche et favoriser les transferts technologiques.

Les politiques globales en faveur de la recherche et de l'innovation sont déterminantes, mais il faut aussi que, dans le domaine des sciences de la vie et des biotechnologies, l'Etat français se montre exemplaire au sein de l'Europe, tant en ce qui concerne les moyens accordés à sa recherche publique pour poursuivre ses travaux et les valoriser, que dans ses activités de régulation et au cours des négociations futures.

Conclusion

Au terme de cette étude, une première conclusion peut être formulée : dans le domaine des biotechnologies, l'Europe, et plus particulièrement la France, ont plus édicté de règles contraignantes, plus créé de structures de contrôle, plus publié de rapports, qu'elles n'ont mis sur le marché de produits ; elles ont plus consacré d'efforts à évaluer les risques, qu'elles n'ont accordé de moyens pour faciliter la preuve du concept qui constitue une étape essentielle vers la démonstration d'un bénéfice tangible.

En second lieu, les enjeux des biotechnologies n'ont pas été correctement analysés.

Jusqu'à maintenant, dans le domaine concerné, le dynamisme de l'Europe et des pays européens a été apprécié sur la base de quelques indices : nombre de sociétés de biotechnologies, nombre de salariés de ces sociétés, montant des fonds investis, notamment par le capital risque, mais aussi, économie fondée sur la connaissance oblige, nombre de brevets, nombre et taux d'impact des publications, toutes ces données faisant ensuite l'objet de comparaisons.

Cette démarche a démontré son intérêt ; elle a permis de prendre conscience du retard de l'Europe et de la France et de s'apercevoir que ce retard, par rapport aux Etats-Unis notamment, pouvait être comblé. Mais elle s'est avérée très insuffisante.

La situation de l'Europe et de la France est en effet plus préoccupante encore. Leurs industries intervenant dans les domaines d'application des biotechnologies, « anciennes » ou « modernes », ont probablement perdu plus de parts de marché qu'elles n'en ont gagnées ; leurs balances commerciales, pour les produits issus des biotechnologies, est vraisemblablement déficitaire (elles consomment plus de produits importés qu'elles n'en exportent) ; les flux migratoires des chercheurs en sciences de la vie sont aussi sans doute tout autant déséquilibrés (moins d'entrées, plus de sorties). On peut craindre également que les investissements européens dans les biotechnologies étrangères, notamment celles des Etats-Unis, soient élevés et que leur montant dépasse celui des investissements étrangers dans les biotechnologies européennes et françaises en particulier.

On manque cruellement de données chiffrées pour apprécier non seulement le poids des biotechnologies dans l'économie, mais aussi l'évolution des secteurs industriels utilisant les technologies du vivant, comme les mouvements de capitaux dans ces domaines.

Le cheminement vers une « économie de la connaissance » ne s'est pas accompagné d'un progrès dans les connaissances de « l'économie du vivant », la « bioéconomie », pour reprendre le concept créé par la Commission européenne.

Alors que 70 millions d'hectares d'OGM sont cultivés dans le monde, alors que les produits biotechnologiques représentent d'ores et déjà 10% du marché pharmaceutique mondial, qu'on estime qu'ils en représenteront le quart dans dix ans, alors que les procédés biotechnologiques sont devenus des outils de recherche pratiquement incontournables dans la bioindustrie, alors qu'elles offrent des solutions crédibles et constituent à bien des égards l'ultime recours pour répondre aux préoccupations environnementales, comme l'a souligné M. Patermann, lors de l'audition publique, alors que Craig Venter prospecte les fonds marins du globe à la recherche de microorganismes encore inconnus, alors que les Etats-Unis accordent plusieurs dizaines de milliards de dollars à la recherche publique dans les sciences de la vie, que l'Asie se montre de plus en plus entreprenante, alors que l'intérêt des biotechnologies pour la sécurité alimentaire a été reconnu par la FAO et les Nations Unies, en Europe, certains gouvernements et groupes industriels se montrent hésitants, préfèrent ne pas trop en parler ou espèrent qu'une barrière de papiers et un labyrinthe de couloirs procéduraux les protégeront du déclin.

Pour un pays comme la France, ce n'est pas parier sur les biotechnologies qui est risqué, c'est parier contre elles.

On peut toujours douter des résultats d'un pari gagnant sur les biotechnologies, sans trop s'inquiéter ; dans le cas où il est perdu, il n'engage pas vraiment l'avenir d'un pays ; au pire risque-t-on de « dilapider » l'argent investi – après tout, les erreurs de ce type se sont déjà produites dans le passé -, mais en tout état de cause on gardera la satisfaction d'une amélioration des connaissances. On aura donc progressé. En revanche, perdre un pari fondé contre les biotechnologies produira des conséquences autrement plus graves, non seulement sur le plan industriel, mais aussi scientifique, politique et social.

A bien des égards la démarche prudente de l'Europe et de la France se justifiait. Les enjeux des biotechnologies ne sont pas uniquement économiques et scientifiques, ils sont aussi politiques, sociaux, éthiques. Mais un affaiblissement économique dans les secteurs d'application des biotechnologies et scientifique dans le domaine des sciences de la vie amoindrirait irrémédiablement la force des principes qu'elles entendent défendre et qui leur sont largement communs.

Les éléments d'information dont nous disposons aujourd'hui plaident pour l'élaboration d'une stratégie cohérente en faveur des sciences de la vie et des biotechnologies et montrent qu'il n'est pas encore trop tard pour réagir. Mais il faut faire vite et se donner les moyens de relever ce véritable défi.

Dans le cadre de cette étude, votre Rapporteur s'est intéressé particulièrement à la situation de l'industrie pharmaceutique qui risque de connaître une crise sans précédent dans les prochaines années si elle ne réagit pas aux évolutions inquiétantes que nous constatons.

Un nombre croissant de médicaments de synthèse, et même aujourd'hui de protéines recombinantes fabriquées par des procédés biotechnologiques, tombent dans le domaine public. Parallèlement, un autre constat a pu être vérifié : il y a moins de candidats médicaments dans le *pipeline* des « *big pharmas* » que de produits fabriqués par les génériqueurs à l'expiration du brevet. Une double concurrence s'exerce donc sur les entreprises pharmaceutiques : d'une part celle des sociétés spécialisées dans les biotechnologies, principalement américaines, qui les concurrencent sur des produits spécifiques, dont certains, comme l'insuline et l'hormone de croissance, sont devenus de véritables « *blockbusters* », et d'autre part celle, en bout de course, des génériqueurs.

Le contexte très concurrentiel actuel et le souci de ne pas déplaire aux investisseurs gestionnaires de fonds de pension ont conduit les sociétés à réduire leurs coûts et à rentabiliser au plus vite leurs investissements. L'augmentation des coûts de R&D, la baisse de la productivité du secteur avec l'arrivée des génériques, l'assèchement des *pipelines* de médicaments, la concurrence des sociétés de biotechnologies et la pression exercée par les organismes de sécurité sociale sur les prix ont favorisé l'éclatement des activités de production, de commercialisation et de R&D. Les « *big pharmas* » ont seulement conservé la propriété des brevets et se sont focalisées sur les activités de ventes. Si les grands groupes pharmaceutiques continuent à faire de la recherche principalement aux Etats-Unis, - SERENO à Genève est une exception – « ils font leur marché » dans les sociétés de biotechnologies en Europe, quand le candidat médicament est devenu suffisamment attractif et qu'il est prêt à entrer en phase clinique. En outre, les grands groupes ne produisent plus eux-mêmes directement les molécules qu'ils vendent, même quand les étapes de fabrication deviennent de plus en plus techniques. La purification de molécules à haute valeur ajoutée devient un goulet d'étranglement. Quand on observe que les concentrations successives n'ont laissé qu'un seul grand groupe en France, que des erreurs stratégiques ont conduit à la disparition de centres de recherche, que des pans entiers de la recherche pharmaceutique ont disparu, que des chercheurs quittent notre pays, on ne peut que conclure qu'il est temps de réagir.

Le seul moyen de reconquérir le terrain perdu est de soutenir la consolidation du réseau européen des biotechnologies, de l'adosser aux grands groupes qui ont subsisté et d'avoir une politique ambitieuse d'innovation. Si l'on veut rattraper notre retard, il est impératif d'agir vite.

Recommandations

Au cours de l'élaboration du présent rapport deux initiatives sont intervenues, l'une, gouvernementale, visant à présenter une loi d'orientation et de programmation de la recherche, à la suite de laquelle plusieurs études ont été engagées par le Parlement²³², l'autre, parlementaire cette fois, consistant à créer au sein de l'Assemblée nationale une mission d'information sur les enjeux des essais et de l'utilisation des organismes génétiquement modifiés²³³.

Le rapporteur a souhaité, autant que possible, dans ses recommandations, éviter des chevauchements avec les travaux parlementaires en cours. Il n'a donc pas exploré tous les sujets relatifs à la recherche en France se concentrant sur les sciences de la vie et les biotechnologies. Selon la même démarche, il n'épuise pas les conclusions de la mission d'information de l'Assemblée nationale sur les enjeux des OGM, mais a ouvert quelques pistes sur les modifications réglementaires sur les OGM qu'il estime nécessaires.

Quinze grandes recommandations sont définies. Elles comprennent 63 propositions :

- 1 - Combattre l'immobilisme et lutter contre l'obscurantisme.
- 2 - Définir et afficher au niveau national une stratégie scientifique et industrielle en faveur des sciences de la vie et des biotechnologies.
- 3 - Valoriser les atouts scientifiques, économiques et socio-politiques de la France.
- 4 - Se soucier enfin de l'impact réel des réglementations édictées au niveau national.
- 5 - Encourager la formation en biotechnologie par une meilleure valorisation des métiers des sciences de la vie et une pluridisciplinarité accrue.
- 6 - Accroître les moyens de la recherche publique dans le domaine des sciences de la vie.

²³² Notamment, travaux de l'OPECST sur les freins au développement de la recherche, avec en particulier les déplacements dans les régions françaises et à l'étranger (Jean-Yves Le Déaut s'est rendu en Alsace et en Lorraine dans le cadre de cette étude en juin 2004), rapport d'information de M. Jean-Pierre Door, pour la Commission des Affaires culturelles de l'Assemblée nationale, sur « la recherche publique et privée en France face au défi international », rapport de M. Daniel Garrigue, pour la Délégation de l'Assemblée nationale pour l'Union européenne, sur « l'organisation de la recherche publique en Europe », constitution d'un groupe de réflexion du Sénat sur l'avenir de la recherche, rapport d'information de M. Joël Bourdin, pour la Délégation du Sénat pour la planification, sur « les incidences économiques d'une augmentation des dépenses de recherche en Europe ».

²³³ Cette mission d'information, dont le rapporteur est M. Christian Ménard, est présidée par M. Jean-Yves Le Déaut, auteur du présent rapport. Elle fait suite à la mission d'information de la Commission des affaires économiques du Sénat relative aux enjeux économiques et environnementaux des OGM, présidée par M. Jean Bizet et dont le rapport a été rendu en mai 2003.

7 - Se préoccuper de la gestion des droits de propriété intellectuelle issus des travaux de recherche financés sur fonds publics.

8 - Offrir aux chercheurs souhaitant acquérir des compétences entrepreneuriales des formations adaptées.

9 - Soutenir davantage la création et le développement de nos sociétés de biotechnologies.

10 - Créer un environnement favorable au maintien sur le territoire national et à l'implantation de centres de recherche et de production de groupes industriels.

11 – Donner une impulsion nouvelle aux essais cliniques en France.

12 - Agir dans le cadre européen, pour l'affermir et renforcer la position française.

13 – Engager de grands programmes dans le domaine des biotechnologies.

14 – Mieux organiser le système d'évaluation des bénéfices et des risques dans le domaine de la biologie végétale.

15 – Assurer au niveau parlementaire un suivi de la politique gouvernementale dans le secteur des sciences de la vie et des biotechnologies.

1 - COMBATTRE L'IMMOBILISME ET LUTTER CONTRE L'OBSCURANTISME

Le présent rapport a abordé des thèmes abondamment traités par la classe politique et les médias – la santé, l'alimentation, l'environnement, la sécurité. Or, le décalage existant entre l'approche habituellement retenue pour en discuter et la démarche empruntée lorsqu'on évoque les perspectives offertes par les biotechnologies est saisissant.

D'un côté, les positions, notamment celles des consommateurs, sont presque toujours exclusivement défensives – limiter les dépenses de santé, éviter les crises alimentaires, interdire toute activité susceptible de menacer l'environnement –, d'un autre, *incarnées par les chercheurs* elles sont plus volontaristes, plus prospectives – trouver de nouveaux traitements pour des maladies pas ou mal soignées, subvenir aux besoins alimentaires, en quantité et en qualité, découvrir de nouveaux procédés plus respectueux de l'environnement ou capables de réparer les dommages causés, se doter des moyens nécessaires pour protéger la population contre des attaques biologiques, fabriquer de nouveaux produits renouvelables, biodégradables, produire de l'énergie à partir de la biomasse.

D'un côté, on observe une France plutôt immobiliste et plutôt frileuse, méfiante vis-à-vis du progrès sans en mesurer réellement les bénéfices, de l'autre une frange en mouvement, consciente que le progrès doit être maîtrisé mais

confiante dans l'avenir, car elle pense que c'est par le progrès que l'on améliorera la santé, la nutrition, l'environnement ou la sécurité.

Ce repli sur soi d'une partie de la population, conforté par l'absence de débat public et l'inertie des gouvernements, constitue l'une des causes du retard enregistré par la France et l'Europe, qui sont d'ailleurs en train de se faire rattraper par des pays dont le niveau de vie est très inférieur au leur et pour lesquels le développement économique et le progrès scientifique constituent une ardente obligation. C'est une des causes du déclin de la vieille Europe.

Dans beaucoup de cas, les craintes, souvent compréhensibles, de nos concitoyens reposent sur une méconnaissance des mécanismes du vivant, des technologies et des produits qui en sont issus ou qui lui sont appliqués. Il ne s'agit pas ici de reprendre un argumentaire que votre rapporteur a lui-même développé dans une communication « OGM ni tout blanc ni tout noir », mais il n'est peut-être pas inutile de citer deux opinions formulées lors des auditions organisées pour la préparation du présent rapport et qui sont susceptibles d'ébranler quelques idées reçues bien établies. « L'agriculture constitue une activité qui produit des effets négatifs, quelle que soit la technologie utilisée » (Julia A. Moore, de la National Science Foundation). « Un médicament efficace n'est jamais inoffensif » (Noël Renaudin, Président du comité économique des produits de santé).

Comme l'a fort justement souligné M. Jean-Paul Betbèze, « on ne peut justifier l'immobilisme par l'incertain ». La précaution ne peut justifier l'inaction.

Les responsables politiques doivent inverser un discours uniquement basé sur le risque et la précaution. En matière de santé, d'environnement, ou d'agroalimentaire, le plus grand risque serait de ne rien faire. Les biotechnologies constituent une technique qui n'est en soi ni bonne, ni mauvaise et son utilité dépend des applications qui en sont faites. Elles peuvent donc constituer un progrès, puisqu'elles peuvent contribuer à résoudre certains enjeux sociaux, économiques, ou sanitaires.

La concrétisation de ce vœu repose avant tout sur une prise de conscience collective de l'ensemble des responsables politiques, sociaux, économiques et médiatiques. Les actions pouvant être entreprises par le système éducatif sont aussi déterminantes. L'existence de structures, telles que l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques au sein du Parlement français, comme d'un Haut Conseil Scientifique dont la création est actuellement envisagée au sein de l'Exécutif peuvent également y contribuer. Mais à l'heure où des réflexions sont engagées sur la réforme de l'Etat, où aussi est affirmé l'objectif d'une « économie fondée sur la connaissance » dynamique et, dans la mesure où le retard français dans le domaine des biotechnologies reste en partie imputable à une insuffisante prise en compte des enjeux scientifiques et technologiques, les trois propositions suivantes méritent d'être formulées.

PROPOSITION 1 :

Dans une société inquiète de son avenir, il faut réaffirmer le principe de progrès, assorti d'une maîtrise par l'homme de l'utilisation des technologies et renouveler la base du dialogue entre expert, politique et citoyen.

PROPOSITION 2:

Votre rapporteur propose que soient nommés dans les cabinets ministériels un ou plusieurs conseillers scientifiques, la présence d'un conseiller en sciences de la vie devant de surcroît être assurée dans les ministères « horizontaux », tels que, outre celui de la Recherche bien évidemment, le ministère de l'Economie et des Finances ou de l'Industrie par exemple, ainsi que dans les ministères à compétences spécialisées, comme ceux de la santé, de l'environnement, de l'agriculture et de l'alimentation.

PROPOSITION 3 :

Il propose également l'ouverture selon une voie spécifique du concours de l'Ecole normale d'administration (ENA) aux enseignants chercheurs et aux chercheurs.

2 - DEFINIR ET AFFICHER AU NIVEAU NATIONAL UNE STRATEGIE SCIENTIFIQUE ET INDUSTRIELLE EN FAVEUR DES SCIENCES DE LA VIE ET DES BIOTECHNOLOGIES

L'élaboration du présent rapport a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs d'échec des politiques mises en œuvre, en France et dans d'autres pays européens.

En France, la première cause d'échec est liée aux hésitations des politiques industrielles et gouvernementales dans ce domaine. Le diagnostic de votre rapporteur rejoint celui de M. Jean-Louis Beffa. La définition d'une stratégie industrielle et d'une politique de l'innovation a cruellement fait défaut. La France, dans le domaine des biotechnologies, doit créer des emplois à haute valeur ajoutée et adopter une véritable stratégie de création d'entreprises biotechnologiques.

L'intérêt des biotechnologies n'a pas pu être clairement identifié par l'opinion publique. Pour celle-ci, l'objectif général de croissance économique et la prise en compte des enjeux de l'économie de la connaissance ne suffisent pas. Pour qu'une technologie soit acceptée, il faut que le consommateur en perçoive les bénéfices. Les premiers domaines d'application des biotechnologies – santé, alimentation, environnement et sécurité – montrent que le développement de ces nouvelles technologies est étroitement dépendant des stratégies mises en œuvre en faveur de l'innovation. La France a pris du retard et, alors que d'autres pays ont su assurer la promotion de leur territoire par l'affichage d'une politique volontariste au

niveau national, l'absence en France d'une impulsion gouvernementale soutenue au cours des dernières années a fortement dégradé son image à l'extérieur qui était celle d'une nation à la pointe de l'innovation dans les technologies émergentes. Or force est de constater qu'en France, les politiques de transfert de technologies et d'innovation manquent de constance et de consistance, alors même que notre pays peut, dans les domaines de la pharmacie et de l'agroalimentaire, encore compter sur une recherche et une industrie nationales qui tiennent leur rang au niveau international. Le constat est unanime. Si l'on veut rattraper ce retard, ce potentiel scientifique et économique doit impérativement être sauvegardé et valorisé, pour **éviter une « perte de substance » de la recherche et de l'industrie françaises, dans des domaines où la France possède encore des atouts et auxquels les Français attachent une grande importance.** Il faut désormais prendre conscience que toute régression industrielle et scientifique dans ces domaines affaiblira la France économiquement et politiquement sur le plan international. La situation de l'Europe est comparable, même si la Grande-Bretagne a sans doute mieux anticipé que les autres pays membres de l'Union la révolution des sciences de la vie.

Lorsqu'une volonté politique a été affirmée, comme dans les années 1960-1970 où ont démarré les grands programmes aéronautique, spatiaux, nucléaire, ou dans les années 1981-1986 avec l'impulsion donnée par François Mitterrand, des progrès ont eu lieu. Mais, dans le cas des biotechnologies, le « *mal français* » s'est à chaque fois manifesté par :

- une *insuffisante continuité* de l'action publique, alors que les biotechnologies exigent du temps et un soutien qui s'inscrive dans la durée,

- un *manque de visibilité* des politiques mises en oeuvre, liée à la fois à l'absence de stratégies industrielles dans les domaines d'application concernés, à une confusion entre la définition d'objectifs stratégiques et la simple énumération de moyens disparates, une multiplication de structures et une prolifération de règles pesantes et handicapantes, notamment en matière de passation de marchés publics et de contrôle budgétaire,

- une *cohérence mal assurée des instruments mis en œuvre par l'Etat*, aux niveaux budgétaire, financier et réglementaire (à l'échelon national et européen) et un *suivi pratiquement inexistant* alors qu'une évaluation des politiques publiques permet de vérifier les résultats des stratégies engagées,

- une *vision trop cloisonnée du système* ne permettant pas de prendre en compte l'ensemble des acteurs et l'importance des relations devant se nouer entre eux, en particulier entre les universités, les institutions publiques de recherche, les directions chargées de la recherche et du développement, les groupes industriels, et les sociétés de biotechnologies créées.

Il convient dès maintenant de définir une stratégie nationale engageant l'Etat et inscrite dans la durée en faveur des sciences de la vie et des biotechnologies.

La politique de la recherche et du développement en matière de biotechnologie, comme pour l'ensemble de la recherche, doit être marquée par une méthode associant continuité, visibilité et intégration. Deux écueils classiques doivent être combattus : les politiques sinusoïdales, de type « stop-and-go » et le maillon faible. L'engagement de toute politique en matière de recherche doit être pluriannuel et la parole de l'Etat respectée. La survalorisation des maillons forts ne fait que fragiliser encore plus les maillons faibles, et aucune chaîne de création allant de la formation à la recherche fondamentale, de la recherche fondamentale à la recherche finalisée, de la recherche finalisée à la recherche et développement, puis un retour vers une demande de formation et de recherche fondamentale, ne peut-être réalisée sans une politique globale, intégrée et de long terme. La manifestation d'une telle volonté politique par le gouvernement constituerait un puissant vecteur de mobilisation de tous les acteurs, scientifiques, industriels et financiers, et offrirait l'occasion de mettre en valeur les atouts de la France.

PROPOSITION 4 :

La formation, la recherche et l'innovation doivent devenir la première priorité politique de la France. Ce continuum est indispensable pour préparer l'avenir ; un maillon faible suffit à rendre toute politique publique incohérente.

PROPOSITION 5 :

Un programme pluriannuel doit être voté au parlement, précisant les crédits et les emplois sur plusieurs années et déterminant les moyens mis en œuvre pour soutenir la formation universitaire, la recherche, l'innovation et le développement technologique.

3 - VALORISER LES ATOUTS SCIENTIFIQUES, ECONOMIQUES ET SOCIO-POLITIQUES DE LA FRANCE

PROPOSITION 6 :

L'élaboration d'une nouvelle stratégie en faveur des sciences de la vie et des biotechnologies doit reposer sur la prise en compte, le soutien et la valorisation des atouts que possède la France.

Les atouts de la France sont nombreux mais malheureusement méconnus, cette méconnaissance résultant en partie de la diversité des domaines d'application des biotechnologies et donc du caractère très éclaté des activités concernées. Elle s'explique aussi par des imperfections de notre système de gouvernance.

La France bénéficie tout d'abord, dans les domaines des biotechnologies, d'*atouts scientifiques*. Ils résident dans son système de formation et dans ses organismes publics et privés de recherche, dans ses étudiants, ses professeurs et ses chercheurs. Ceci n'a pas été démenti lors des visites à l'étranger où nos étudiants et nos chercheurs sont appréciés et où certaines de nos universités et plusieurs de nos organismes de recherche sont reconnus, même si, au niveau international, il est difficile d'identifier des pôles d'excellence français disposant d'une masse critique comparable à ceux des Etats-Unis. Alors que les comparaisons internationales sont de plus en plus prisées, beaucoup d'incertitudes demeurent lorsqu'on aborde un secteur aussi foisonnant que celui des sciences de la vie et des biotechnologies. La plupart des informations collectées pour la préparation du présent rapport émanaient en effet soit d'études ponctuelles effectuées sur la base de contrats ministériels, soit de statistiques internationales, notamment celles de l'OCDE, retraçant parfois de manière très incomplète la situation de la France, soit d'organismes privés. C'est seulement en 2004, que l'observatoire des sciences et techniques a produit un rapport sur les biotechnologies.

La France dispose aussi d'*atouts économiques et industriels* dans les secteurs utilisant les sciences de la vie et les biotechnologies en particulier. Mais encore une fois, les statistiques ne permettent pas d'avoir une vision exhaustive de la situation. Si nous disposons d'informations régulières sur le secteur de la pharmacie, encore que beaucoup d'éléments émanent d'organismes privés, en particulier pour les produits en développement, il est très difficile d'obtenir des informations sur les secteurs de l'environnement, ou même ceux touchant à l'agriculture ou à l'alimentation, en raison notamment de la répartition des compétences statistiques entre les ministères. Cette situation nuit à la prise de conscience du poids des sciences de la vie et des biotechnologies en particulier dans l'économie française. Au cours de la préparation du présent rapport, certains éléments ont pu être glanés ici ou là, par exemple sur les produits étiquetés OGM importés pour l'alimentation animale ou certains produits de santé issus des biotechnologies, mais aucune étude exhaustive n'a été trouvée.

PROPOSITION 7 :

L'Etat doit se doter d'un outil statistique lui permettant d'avoir une vision à peu près claire du poids des sciences de la vie au sein du dispositif public et privé de recherche, y compris celui des groupes étrangers implantés sur le territoire national, du nombre d'étudiants et de chercheurs partis à l'étranger, de la localisation de ces activités de recherche et de leurs « retombées » (publications, brevets, produits en développement, produits commercialisés), lui permettant d'en suivre les grandes tendances. Cet outil devrait également analyser les différents secteurs industriels susceptibles d'utiliser les biotechnologies et l'utilisation de ces technologies par les secteurs industriels et les services, comme la consommation en France des produits issus des biotechnologies. L'observatoire des sciences et des

techniques doit pouvoir remplir cette mission en lui donnant des moyens accrus pour jouer ce rôle.

La France devrait aussi mettre en valeur ses **atouts socio-politiques** qui, loin de constituer des handicaps, peuvent soutenir le développement des biotechnologies et doivent le prendre en compte. **Sa conception d'un système de santé ouvert à tous et reposant sur une médecine de qualité**, ses préoccupations environnementales, son engagement en faveur des pays du Sud, sa volonté de sauvegarder sa richesse agricole, son désir d'indépendance, non limitée au domaine de la défense, militent pour qu'elle **favorise les technologies innovantes**. A défaut, il est fort à craindre que ce développement qui, en tout état de cause, aura lieu, serve d'autres fins et produise des effets que l'on ne pourra plus maîtriser. **De l'étranger, on a trop souvent le sentiment que les préoccupations sociales et politiques françaises sont perçues comme des freins dirimants au progrès scientifique et au développement économique**. Ceci dessert la cause que la France entend défendre et affaiblit sa position. C'est notamment le cas dans le domaine de la santé où le principe de l'accès des malades aux technologies et produits innovants n'est pas suffisamment affirmé, ce décalage résultant pour partie d'une insuffisante transparence des procédures d'autorisation de mise sur le marché, de fixation des prix des médicaments et de prise en charge des soins, comme des essais cliniques. **Il serait judicieux de défendre ces atouts, relevant quelquefois de l'exception française, en s'appuyant sur le potentiel positif des biotechnologies et en définissant des orientations politiques qui intègrent désormais le principe d'un développement de ces nouvelles technologies.**

PROPOSITION 8 :

Créer une « force de proposition » sur l'attractivité de la France dans les biotechnologies et sur la maîtrise des technologies clés réunissant deux fois par an les ministres concernés, quatre parlementaires de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, quatre présidents d'université ou directeurs d'organismes et quatre industriels des secteurs de la pharmacie, de l'environnement ou de l'agroalimentaire.

4 - SE SOUCIER ENFIN DE L'IMPACT REEL DES REGLEMENTATIONS EDICTEES AU NIVEAU NATIONAL

De nombreuses critiques émanant d'acteurs français comme étrangers ont été formulées à l'encontre des réglementations édictées.

Il faut avoir conscience que les différences de réglementations, même au sein de l'Europe, déterminent en grande partie la localisation des activités de recherche et de production.

Les propositions émises apparaissent en contrepoint des critiques formulées à l'encontre des règles françaises, étant observé que des améliorations portant sur les procédures européennes sont prévues par le traité établissant une Constitution pour l'Europe. Ces règles générales s'appliquent bien sûr aux biotechnologies.

PROPOSITION 9 :

Le processus d'élaboration des textes nationaux doit être plus rapide qu'il ne l'est actuellement. Tout pays qui tarde, notamment au sein de l'Union européenne, à se doter d'un cadre réglementaire clair subit un handicap. Les directives européennes devraient être mieux préparées en amont par une discussion dans les parlements nationaux et transposés en droit interne dans un délai de deux ans.

PROPOSITION 10 :

Les réglementations nationales transposant des textes européens doivent faire l'objet systématiquement d'une étude d'impact prenant en compte les différences entre les réglementations nationales des pays de l'Union (délais par exemple) et évaluant les effets de ces différences sur les activités de recherche et de développement. Tout écart d'un pays membre de l'union par rapport aux textes européens devrait être justifié.

PROPOSITION 11:

Le Parlement doit assurer une évaluation régulière des dispositifs mis en place en veillant à ce que les structures créées ne soient pas redondantes ou ne soient pas devenues inutiles par l'effet du progrès des connaissances ou du fait de l'adoption de nouveaux textes européens, qu'elles disposent des moyens nécessaires pour exercer les tâches qui leur sont confiées et que leur mode de fonctionnement soit totalement transparent.

Il faut enfin tenter de retrouver un équilibre entre la gestion des risques éventuels et la prise en compte des bénéfiques potentiels. Toute décision sur l'utilisation d'un produit ou d'une technique devrait être prise après évaluation de la balance entre bénéfiques et risques. Le gouvernement devra, dans les domaines sensibles liés à la sécurité alimentaire, à la sécurité environnementale, à l'autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques ou de procédés thérapeutiques, se baser sur une échelle des risques connus.

Sur ce point, le secteur des biotechnologies a cumulé tous les handicaps, ce qui explique d'ailleurs la revendication d'une « loi fondatrice sur les biotechnologies ».

5 - ENCOURAGER LA FORMATION EN BIOTECHNOLOGIES PAR UNE MEILLEURE VALORISATION DES MÉTIERS DES SCIENCES DE LA VIE ET UNE PLURIDISCIPLINARITÉ ACCRUE

Des mesures visant à attirer de nouvelles vocations dans les disciplines scientifiques, à rendre les carrières plus attractives, à revaloriser les statuts, doivent être prises. Sur ces points, il convient de souligner l'importance des mesures d'amélioration qui pourront être apportées au secteur des sciences de la vie où la crise de l'emploi scientifique, les multiples difficultés rencontrées pour disposer des moyens nécessaires à l'engagement ou à la poursuite de travaux de recherche, le manque de reconnaissance incitent des chercheurs, jeunes ou confirmés, à s'expatrier ou à se réorienter.

PROPOSITION 12 :

Attirer de nouvelles vocations en développant, dès l'école primaire, l'initiation à la biologie, à l'écologie, aux sciences expérimentales, aux grandes questions de protection de l'environnement.

PROPOSITION 13 :

Former les collégiens et lycéens au débat contradictoire sur les bénéfices et les risques liés aux avancées de la science.

PROPOSITION 14 :

Soutenir les associations assurant la diffusion et la formation de la culture scientifique et technique, les exposciences, les cafés des sciences, les conférences régionales de citoyens, les semaines de la science... afin d'assurer cette diffusion à tous les échelons du système de formation.

PROPOSITION 15 :

Développer la médiation scientifique en permettant la transmission de l'information académique, en vulgarisant la recherche pour permettre à tout citoyen d'avoir accès à la connaissance. Il convient de doter les pôles régionaux de recherche et d'enseignement supérieur de structures de communication interne et externe avec l'appui de professionnels.

La question de l'attractivité des carrières scientifiques est majeure, car la France et l'Europe viennent d'entrer dans la spirale du déclin scientifique. Les applications des technologies sont montrées du doigt, les ressources des laboratoires sont insuffisantes, les bons éléments, docteurs ou managers, vont partir, tandis que les nouvelles vocations se tarissent. Il faut revenir à un cercle vertueux. Comme nous l'indiquons dans la première recommandation, la science doit être replacée au centre de la société. Pour cela, il faut revaloriser les carrières scientifiques. C'est la France qui paye le moins ses doctorants et ses post-

doctorants. De surcroît, la coupure entre formation d'ingénieurs et formation par la recherche en France, aboutit à ce que, dans de très nombreuses entreprises, il n'y a aucun lien avec la recherche publique, à cause notamment d'une culture différente.

Le rapport que j'avais rédigé en 1999 avec Monsieur Pierre Cohen, député de Haute-Garonne, comportant 60 recommandations, pour la plupart reprises lors des Etats Généraux de la recherche, faisait déjà ce constat ; votre rapporteur ne reprendra pas toutes ces propositions, mais pour renforcer l'attractivité des carrières scientifiques, notamment dans les sciences de la vie, il nous apparaît nécessaire de formuler la proposition suivante :

PROPOSITION 16 :

La thèse est le début de l'activité professionnelle. Tout doctorant doit bénéficier d'un statut et d'une protection sociale. Tout doctorant inscrit dans une école doctorale doit bénéficier, sauf dérogation justifiée, d'une allocation de recherche. Les montants des allocations doctorales doivent être unifiés et ne doivent pas être inférieurs à 1 500 € par mois net, ce qui doit induire, dès 2005, une hausse de 50 % des actuelles allocations.

La création de PRES, proposée dans le cadre des Etats Généraux de la Recherche, offre une opportunité intéressante pour valoriser les métiers liés aux sciences de la vie, renforcer les emplois scientifiques de haut niveau et favoriser la multidisciplinarité.

PROPOSITION 17 :

Ces PRES pourraient ainsi constituer la structure d'appui permettant

- de « mixer les cultures d'ingénieur et de docteur »,*
- d'intégrer des enseignements de biologie dans les filières de formation des chimistes, des mathématiciens, des « managers » et des commerciaux,*
- d'adjoindre des formations complémentaires pour les biologistes, les médecins et les pharmaciens,*
- d'inscrire une expérience pratique, sous la forme d'un stage d'initiation scientifique, dans tout cursus de formation au sein d'un PRES.*

6 - ACCROITRE LES MOYENS DE LA RECHERCHE PUBLIQUE DANS LE DOMAINE DES SCIENCES DE LA VIE

La recherche publique doit être le moteur du **développement de la connaissance**, notamment dans les sciences de la vie. La France s'est engagée, il y a quarante ans, dans de grands programmes aéronautiques, nucléaires, spatiaux,

mais les efforts financiers n'ont pas suivi dans les nouvelles disciplines émergentes (intelligence logicielle, biotechnologie, nanotechnologies, écotechnologies...). Tous les pays développés visent à atteindre 50 % de l'effort de recherche dans les différents secteurs relevant des sciences de la vie et de l'environnement.

Si l'on veut rattraper le retard actuel et créer une nouvelle dynamique, l'Etat devra dégager les moyens nécessaires à un niveau suffisant et pendant une durée assez longue.

Des mesures seront proposées dans le cadre de la future loi d'orientation et de programmation de la recherche, visant notamment à revaloriser les statuts, à assouplir les règles de gestion des organismes de recherche, à assurer une meilleure efficacité aux systèmes d'évaluation, à éviter un émiettement excessif des financements. Il convient ici d'insister sur quelques points particuliers nécessitant l'engagement de moyens supplémentaires

La préparation du présent rapport n'a pas permis de définir des solutions « clés en mains » et il est difficile de transposer au système français certains dispositifs étrangers, compte tenu notamment des différences de statuts des organismes. Mais les enjeux sont suffisamment importants pour justifier l'organisation d'une réflexion, associant les différentes structures de recherche intervenant dans le domaine des sciences de la vie, pour tenter de donner un contenu précis et un cadre pratique à des notions qui restent encore très floues et qui sont pourtant essentielles, comme la mobilité des chercheurs, l'interdisciplinarité, la valorisation, le transfert de technologies, la transparence vis-à-vis de l'opinion publique et les collaborations.

PROPOSITION 18 :

Le soutien à la recherche fondamentale, toutes disciplines confondues, doit être accru et ce n'est qu'à cette condition que les chercheurs accepteront sans méfiance une meilleure coordination entre recherche publique et politique de soutien à l'innovation. Le « plan de rattrapage du retard français » impose d'y consacrer un milliard d'euros supplémentaire par an jusqu'en 2010 (l'équivalent d'un point de TVA).

PROPOSITION 19 :

Il faut rééquilibrer l'effort national de recherche en faveur des sciences de la vie, dans le cadre d'un rattrapage budgétaire.

PROPOSITION 20 :

Votre rapporteur propose de lancer sur trois ans un programme spécial de retour de 1000 chercheurs ou jeunes entrepreneurs spécialisés dans les biotechnologies ou les sciences de la vie, favorisant leur intégration dans les universités ou les organismes de recherche publique ou leur embauche dans le

secteur privé ou la réalisation de leurs projets de création d'une société de biotechnologies.

PROPOSITION 21 :

Favoriser par des incitations fortes (prise en compte dans l'évaluation, promotions...) la mobilité entre les secteurs publics et privés.

PROPOSITION 22 :

Soutenir la création dans le domaine des sciences de la vie, d'équipes multidisciplinaires tenant compte de la diversité des nouvelles thématiques (protéomique, génomique fonctionnelle, imagerie, criblage rapide, biomatériaux...).

PROPOSITION 23 :

Aider à la publication des travaux de recherche en anglais par la mise en place dans les universités et les PRES de laboratoires de langues dignes de ce nom, de systèmes d'aide à la traduction, de véritables services de communication. Le niveau médiocre de performance révélé par certains indicateurs scientifiques internationaux s'explique en partie par des barrières linguistiques.

PROPOSITION 24 :

Favoriser la visibilité des sciences de la vie en soutenant les réunions et les colloques scientifiques en France, en encourageant les meilleurs scientifiques à participer en tant qu'orateurs invités à des conférences dans les grands congrès, en encourageant la présence de scientifiques français et européens dans les bureaux éditoriaux des grandes revues scientifiques. Nos chercheurs et nos directeurs d'équipes doivent être des ambassadeurs des sciences de la vie, l'administration doit revoir les indemnités misérables de déplacement qui condamnent nos chercheurs à des voyages de « routards » ou à supporter des coûts personnels trop élevés.

7 - SE PREOCCUPER DE LA GESTION DES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE ISSUS DES TRAVAUX DE RECHERCHE FINANCES SUR FONDS PUBLICS

Lorsque l'on évoque les partenariats, les collaborations, la valorisation, le transfert, on est nécessairement conduit à examiner cette question. Un savoir-faire dans ce domaine existe; il est alors nécessaire de s'inspirer des mécanismes les plus performants mis en place et de diffuser ce savoir-faire.

PROPOSITION 25:

Votre rapporteur propose de créer une « force de proposition » (task force), associant chercheurs, gestionnaires d'organismes de recherche et d'universités, entrepreneurs, investisseurs et représentants des ministères concernés pour définir les conditions d'une organisation et d'un meilleur suivi du transfert technologique et de la valorisation.

PROPOSITION 26:

Créer des PRES, à visibilité européenne et mettre en place des structures communes de valorisation de la recherche (propriété intellectuelle, dépôt de brevets, protection juridique). L'objectif est d'arriver à la constitution d'équipes de professionnels performants et en nombre suffisant. Il convient par ailleurs de favoriser la mutualisation des structures de valorisation publiques, afin de rassembler l'ensemble des professionnels concernés, atteindre une masse critique suffisante, simplifier le dispositif actuel en garantissant une meilleure « visibilité » aux différents interlocuteurs.

L'exemple de l'INSERM est significatif. Sur environ 5 000 personnes y travaillant, moins de 1 % en fonction sont chargés de la valorisation (20) et du transfert de technologie (25). C'est nettement insuffisant.

Un système d'aide à la défense des brevets (ou au contraire de soutien aux actions contentieuses contre les abus liés à l'exploitation de brevets) devrait être mis en place.

Le Parlement français doit se saisir de la question de la valorisation qui se trouve au cœur du principe de « transfert technologique », lequel constitue l'une des faiblesses du système français d'innovation dans le domaine des biotechnologies.

PROPOSITION 27:

Parallèlement à cette réflexion, une réévaluation des dispositions de la loi de 1999 sur la participation des chercheurs dans des sociétés de biotechnologie, comme des règles d'intéressement pourrait être envisagé, précisant la partie des dividendes perçus par les universités, les établissements de recherche, les incubateurs ou pépinières, les financiers engagés dans les premiers travaux menés pour vérifier la preuve du concept.

8 - OFFRIR AUX CHERCHEURS SOUHAITANT ACQUERIR DES COMPETENCES ENTREPRENEURIALES DES FORMATIONS ADAPTEES

L'une des propositions du rapport britannique « Bioscience 2015 » porte sur la préservation et le renforcement des emplois scientifiques de haut niveau et des talents « manageriaux » ; il souligne l'impérieuse nécessité de développer la multidisciplinarité.

Les auditions organisées révèlent que des progrès sont encore nécessaires pour former des « managers » qualifiés à la fois dans le domaine des « affaires » et des sciences. Dans certains pays visités, comme le Japon par exemple, de telles formations ont été mises en place. Un certain nombre de responsables de groupes industriels ont aussi regretté l'insuffisante connaissance par les chercheurs du secteur public des procédures d'homologation et des processus de développement des produits, notamment dans le domaine de la pharmacie. Des critiques ont aussi été parfois formulées à l'encontre de dirigeants de sociétés de biotechnologies issus de la recherche publique ou même de certaines structures d'évaluation de projets innovants. Les conditions de gestion des licences ne semblent pas non plus optimales, ce qui suscite des reproches, d'organismes de recherche, de sociétés de biotechnologies ou de groupes industriels.

Il est temps de se préoccuper de cette question, en recensant tout d'abord ce qui existe déjà et en renforçant au besoin le dispositif actuel.

PROPOSITION 28 :

Votre rapporteur propose de mettre en place une formation managériale, permettant d'acquérir des compétences de gestion, de management et de marketing, associant des connaissances théoriques et un savoir-faire pratique, et délivrée par des agents publics (universitaires, agents des administrations et des agences, notamment) et par des professionnels du secteur privé (industriels, gestionnaires, financiers, consultants, avocats, par exemple), avec un regard sur les dispositifs étrangers les plus performants. La mise en place de formations associant technologies, gestion et marketing, design et communication, comme le propose la nouvelle formation ARTEM²³⁴ à Nancy, doit être encouragée.

PROPOSITION 29 :

Il convient également d'inciter tout étudiant à effectuer un stage de 4 mois en entreprise, avant la délivrance d'un diplôme de Master ou de Docteur.

²³⁴ Formation et recherche communes à l'Ecole des Mines de Nancy (INPL), à l'Institut Commercial de Nancy (ICN-Nancy 2) et à l'école des Beaux-Arts

9 - SOUTENIR DAVANTAGE LA CREATION ET LE DEVELOPPEMENT DE NOS SOCIETES DE BIOTECHNOLOGIES

La création et le développement d'une société de biotechnologies, notamment lorsqu'elle développe un médicament, exige des financements importants. Sur 10 000 molécules potentielles, une seule franchira les différentes étapes pré-cliniques et cliniques. C'est donc tout au long de la chaîne, de l'idée à la mise en place du médicament, qu'il faut, par des financements adaptés, soutenir les recherches.

Un maillon faible suffit à bloquer l'ensemble du système. Toute solution de continuité freine l'innovation. Votre rapporteur propose donc des modifications s'appuyant sur l'existant, notamment la « loi Allègre » de 1999, et recommande de faciliter le financement public des premières étapes de l'innovation qui vont de la preuve du concept au produit. C'est la véritable signification d'un partenariat public-privé. On ne peut pas à la fois demander des créations d'emplois et ne pas mettre en œuvre un système efficace apte à les favoriser.

La sensibilisation à la création d'entreprise est la première étape.

La démonstration de la preuve du concept est l'étape suivante. Le soutien à cette étape est quasi inexistant en France. Pour passer du brevet au candidat médicament, il faut prouver, dans un stade pré-clinique, que ce produit peut être bénéfique, ce qui permettra d'entrer en phase I.

Cette étape pourrait certes être menée dans de grosses sociétés pharmaceutiques ; l'expérience nous montre qu'elles restaient hésitantes ou avaient délocalisé leurs centres de recherche principalement vers les Etats-Unis. Il faut donc être pragmatique et soutenir la valorisation de la recherche menée dans les laboratoires publics.

PROPOSITION 30 :

*Il faut que les pouvoirs publics soutiennent la preuve du concept de 150 dossiers par an pour les sciences de la vie dans les incubateurs, les pépinières ou des instituts d'innovation thérapeutique qui, sur le modèle de celui qui vient d'être créé avec le soutien du CNRS et de l'INSERM et a précisément pour but de cibler les candidats-médicaments, pour passer de 150 brevets à vocation thérapeutique à 10 projets qui entreront en phase clinique, permettant ensuite de parvenir au médicament susceptible d'être commercialisé au niveau mondial. La dotation annuelle allouée à ce programme doit être de 100 millions d'euros. **Le financement de la preuve du concept** pourrait être géré par la nouvelle structure associant l'ANVAR et la BDPME, en utilisant le système d'avances remboursables en cas de succès de l'entreprise.*

La création de l'entreprise innovante est l'étape suivante. Le développement est conditionné par l'accès aux capitaux d'amorçage et au capital risque.

Les bilans établis par le ministère de la Recherche sur les mesures de soutien à l'innovation montrent que le secteur des biotechnologies a fait preuve d'un certain dynamisme, notamment en ce qui concerne les créations d'entreprises innovantes, mais que peu de sociétés ont atteint une taille critique suffisante.

PROPOSITION 31 :

Votre rapporteur suggère que la création d'entreprises biotechnologiques soit facilitée par un abondement des prix octroyés lors du concours de la jeune entreprise innovante. Il propose notamment que les dossiers évalués positivement par l'ANVAR puissent être co-financés par l'Etat et les régions où s'installeraient les entreprises. La région Lorraine vient de mettre en place, dans le budget 2005, un dispositif venant abonder les dotations d'Etat. Les mesures générales destinées à favoriser l'innovation sont essentielles.

PROPOSITION 32 :

Votre rapporteur propose la création d'un programme de soutien à l'innovation des petites entreprises (SIPE), grâce à la mise en place d'un dispositif d'aides directes à la création d'entreprise. Les plafonds pourraient atteindre des montants de 100 000 € en émergence et de 500 000 € pour la création qui seraient accordés sur trois ans. Les lauréats seraient évalués conjointement par des scientifiques et des experts industriels ou commerciaux, couvrant tous les domaines d'application des biotechnologies (santé, mais aussi agriculture et alimentation, environnement, sécurité) et permettant de sélectionner les projets de telle sorte qu'un équilibre puisse être trouvé entre ceux à haut risque et ceux, moins risqués, mais à fort potentiel commercial, sans exclure les services liés notamment aux activités de recherche.

Ce dispositif s'inspire du dispositif fédéral mis en place aux Etats-Unis. Il devrait être validé par la Commission Européenne. Les auditions organisées ont révélé que si le dispositif français donne généralement satisfaction, il reste insuffisant, notamment en ce qui concerne le pré-amorçage, et doit être amélioré. Les questions qui restent en suspens concernent le type de contreparties pouvant être exigées et la prise en compte d'un critère territorial.

PROPOSITION 33 :

Mettre en place des mécanismes incitatifs favorisant l'établissement de relations entre les petites entreprises et les organismes de recherche académique. Les systèmes du « Small Business Technology Transfer Programm » aux Etats-Unis reposent ainsi sur le principe d'une affectation d'un pourcentage du montant

des dépenses externalisées de R&D des agences fédérales vers les petites entreprises. L'attribution de moyens supplémentaires à la recherche publique, évoquée précédemment, doit ainsi inciter à la commande publique vers les petites sociétés de biotechnologies. Des appels d'offres pour la fabrication de molécules ou de vaccins de recherche, de bactéries dégradant les hydrocarbures par exemple, devraient permettre de soutenir les PME par la commande publique. Il faut aussi favoriser la valorisation, par les sociétés de biotechnologies, des résultats de la recherche académique, sans se limiter à la seule création de sociétés par des chercheurs des organismes concernés.

PROPOSITION 34 :

Mettre en place des mécanismes incitatifs favorisant l'établissement de relations avec les groupes industriels implantés sur le territoire français. S'il est difficile d'orienter les stratégies de recherche des groupes industriels, il est possible de concevoir un instrument d'incitation fiscale leur permettant de nouer des relations avec des sociétés de biotechnologies dans des secteurs ou pour des activités de recherche qu'ils délaissent ou qu'ils n'entendent pas prendre en charge directement.

PROPOSITION 35 :

Introduire dans les mécanismes fiscaux tendant à favoriser le financement privé du capital risque dans les sociétés innovantes, des incitations plus fortes lorsqu'une partie de ce financement est orientée vers des activités de recherche finalisée à haut risque.

PROPOSITION 36 :

Améliorer le financement de l'amorçage et du développement en étudiant la possibilité d'instituer « un système d'impôt choisi » en faveur de sociétés de biotechnologie labellisées. Compte tenu du caractère très novateur d'un dispositif de ce type, des difficultés financières rencontrées par les sociétés de biotechnologie implantées sur le territoire français, des premiers domaines d'application des biotechnologies qui ont un caractère d'intérêt général et sont très encadrés réglementairement, et de l'existence de mécanismes fiscaux (FCPI et FCPR en particulier) destinés à favoriser leur financement sur une base mutualisée, il est proposé de mettre en œuvre à titre expérimental cette mesure pour favoriser le développement de sociétés de biotechnologies préalablement labellisées par un organisme indépendant, comme l'ANVAR afin d'éviter un éclatement des financements vers des projets mal évalués.

L'impôt choisi sera, bien sûr, plafonné, mais il devrait permettre de diriger des flux financiers importants vers les petites entreprises, dans les domaines de la santé, de l'environnement, de la sécurité alimentaire...

Lors de l'audition publique, plusieurs participants ont souligné la nécessité de disposer d'un **marché boursier européen**.

L'idée n'est pas nouvelle. Ainsi dans son rapport remis en 1997 au Ministre de la Recherche M. Pierre CHABBAL, du Conseil Général des Mines, observait que l'absence en Europe d'un marché de type NASDAQ, constituait « le handicap majeur de notre système européen de financement de l'innovation ».

La constitution d'un marché de valeurs spécialisé « paneuropéen » est absolument nécessaire pour fournir des capitaux suffisamment abondants au développement des sociétés innovantes, pour offrir aux « capitaliseurs » une sortie « vers le haut » et soutenir les investissements dans les PME innovantes.

Diverses initiatives ont depuis été prises mais elles n'ont pas donné les résultats attendus. Le retard de l'Europe dans les biotechnologies, et de la France plus particulièrement, mesuré en termes de nombre de sociétés, de taille de ces sociétés et de potentiel de développement, résulte en grande partie de l'éclatement et du cloisonnement des marchés boursiers européens. Les européens, dans ce domaine aussi, ont plus de vingt-cinq ans de retard par rapport aux Etats-Unis qui bénéficient désormais d'un réseau efficace soutenant le développement du capital-risque et des PME innovantes.

PROPOSITION 37 :

Il faut aujourd'hui que s'affirme une volonté politique suffisamment forte pour mobiliser les différents acteurs et susciter des démarches convergentes vers la fédération des différents marchés qui permettrait de dépasser les réglementations et les traditions différentes des Etats européens.

10 – CREER UN ENVIRONNEMENT FAVORABLE AU MAINTIEN SUR LE TERRITOIRE NATIONAL ET A L'IMPLANTATION DE CENTRES DE RECHERCHE ET DE PRODUCTION DE GROUPES INDUSTRIELS

Votre rapporteur propose de trouver des solutions efficaces pour faciliter un partenariat gagnant/gagnant entre les secteurs publics et privés.

Si nous essayons de répertorier les différents facteurs de localisation/délocalisation qui ont été évoqués lors des différentes auditions organisées en France et à l'étranger, la liste se résume principalement aux questions suivantes :

- charges de personnel (ne constituant pas un élément déterminant dans le secteur pharmaceutique),
- mobilité et flexibilité du personnel,
- compétence du personnel,

- fiscalité,
- réglementation sectorielle et contrôles,
- lieu d'implantation des instances d'homologation,
- conditions dans lesquelles les « essais » peuvent être effectués,
- système de recherche (financement, compétences, souplesse des transferts),
- marchés financiers et commerciaux et prix,
- politiques publiques, nationales ou locales.

Dans le domaine des biotechnologies, les stratégies de localisation ou de délocalisation sont plus difficiles à analyser que celles du secteur textile par exemple. Il s'agit d'opérations qui s'effectuent essentiellement d'un pays à un autre de niveaux de développement très voisins.

Les délocalisations des centres de recherche des groupes industriels vont à l'encontre des objectifs de Lisbonne en diminuant l'effort privé de recherche. A l'inverse, la localisation de telles activités sur le territoire national contribue à la réalisation de ces objectifs.

Mais le facteur d'attractivité le plus fort est sans conteste le soutien de la puissance publique à la recherche amont. La stratégie de « débordement financier » réalisé par le NIH est des plus efficaces. L'argent public attire les centres de recherche privés et le résultat est au rendez-vous. Il y a six fois plus d'emplois créés dans les biotechnologies aux Etats- Unis qu'en Europe. La recherche se fait là où l'entreprise a son siège social. Dans les domaines d'application des biotechnologies, un aménagement du crédit d'impôt recherche n'est pas suffisant, **il faut mettre en place de véritables politiques industrielles adaptées à chaque secteur, arrivant à concilier, dans des domaines fortement concurrentiels, l'objectif d'une consolidation des sociétés « françaises » et celui d'un renforcement de l'attractivité de la France.**

Dans le domaine de la pharmacie, le Royaume-Uni est parvenu à définir une stratégie de ce type.

Quelques mesures concrètes devraient donc être prises.

PROPOSITION 38 :

Le crédit d'impôt recherche doit être modifié pour faciliter le recrutement des jeunes docteurs. Toute grande entreprise bénéficiant du crédit d'impôt recherche devrait justifier du recrutement d'un pourcentage de docteurs dans les années précédentes.

PROPOSITION 39 :

Créer un fonds de partenariat public/privé de 150 millions d'euros avec une contribution des industriels pour soutenir les projets de recherche mixte. Votre

rapporteur est favorable à une baisse de la fiscalité spécifique pour les entreprises du médicament qui s'engageraient dans ces partenariats ou qui soutiendraient la création de sociétés de biotechnologies ainsi qu'à l'abondement du crédit impôt recherche du montant des collaborations avec les « jeunes pousses ».

PROPOSITION 40 :

Favoriser la mise en place, dans les régions où émerge un pôle reconnu de sciences de la vie, la création de grandes plateformes technologiques de type Génopole où la protéomique, la génomique fonctionnelle, la bioinformatique, les biomatériaux, le criblage rapide des molécules, la glucomique seraient développés avec les techniques les plus récentes. Ce programme de grandes plateformes devrait être doté d'un fonds de 150 millions d'euros.

11 - DONNER UNE IMPULSION NOUVELLE AUX ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE

Les « big-pharma » étrangères n'investissent pas en France en R&D parce que la régulation des prix leur paraît imprévisible et qu'en matière d'essais cliniques la compétitivité de la France s'amenuise. Les dépenses relatives aux essais cliniques représentent un milliard d'euros. Alors que nous avons deux atouts majeurs, notre système d'assurance-maladie et notre facilité d'accès aux soins d'une part, des centres de ressources biologiques très performants d'autre part, la dérive vers des procédures administratives de plus en plus lourdes, le recrutement lent et la difficulté d'accès aux patients, la mauvaise pratique de la langue anglaise des médecins font qu'aujourd'hui les grandes sociétés pharmaceutiques internationales s'adressent aux pays d'Europe de l'Est pour les essais cliniques. Le système handicape d'ailleurs de plus en plus les petites sociétés qui se créent et qui n'ont pas les moyens financiers de répondre à ces lourdes exigences. La réglementation empêche l'innovation. Le « théorème du parapluie » joue à plein. On ne prend plus de risques, même pour des maladies dangereuses comme pour les infections nosocomiales, pour lesquelles le pire est pourtant de ne rien faire.

PROPOSITION 41 :

Ne pas accroître le délai d'autorisation de démarrage des essais cliniques, réduire la complexité administrative, simplifier la réglementation européenne.

PROPOSITION 42 :

Utiliser les bases de données de la CNAM dans le respect de la loi informatique et libertés pour mieux comprendre l'efficacité des médicaments et les corrélations entre les effets secondaires et la prise de certaines molécules.

La question de l'habilitation des biogénériques pose un problème inédit. Des molécules comme l'insuline ou l'érythropoïétine (EPO) ne sont plus

aujourd'hui protégées par des brevets mais chacun s'accorde à reconnaître que le savoir-faire biotechnologique peut différer suivant les méthodes de préparation de la molécule. Alors que les procédés de synthèse chimique sont reproductibles, il est difficile de garantir qu'une molécule de haut poids moléculaire présente exactement les mêmes propriétés. Sans redemander des essais cliniques longs et coûteux, un mécanisme spécifique de contrôle qualité et de vigilance s'impose.

Alors, que des débats ont lieu au Parlement européen et dans divers Etats, en particulier aux Etats-Unis, mais aussi en Suisse, sur les conditions d'autorisation sur le marché des biogénériques, alors aussi que les génériques constituent un véritable enjeu pour les groupes industriels pharmaceutiques - sociétés titulaires de brevets de produits biotechnologiques, comme « groupes suiveurs » dans ce domaine – mais également pour les gestionnaires des systèmes de santé, on ne peut qu'être surpris par le retard de la France dans la réflexion menée sur ce point ou par l'opacité du processus de décision.

La question des biogénériques est complexe. Elle fait intervenir des considérations commerciales, notamment en ce qui concerne la possibilité d'utiliser certaines données, scientifiques, avec le principe de « bioéquivalence » et juridiques, liées à la définition des produits biotechnologiques et la portée des brevets déposés.

PROPOSITION 43 :

Il est recommandé de créer un groupe de travail sur les biogénériques, associant les administrations concernées, y compris les organismes d'assurance maladie, les groupes industriels, et des scientifiques pour définir dans la transparence une position française sur cette question dont les enjeux sont à la fois économiques et sanitaires.

12 – AGIR DANS LE CADRE EUROPEEN, POUR L’AFFERMIR ET RENFORCER LA POSITION FRANÇAISE

La définition d'une stratégie européenne en faveur des sciences du vivant et des biotechnologies ne constitue nullement un argument justifiant que l'Etat n'en élabore pas, bien au contraire. Plusieurs pays européens, en particulier l'Allemagne et le Royaume-Uni, ont mis au point des stratégies nationales ; on peut bien entendu contester la pertinence des moyens utilisés, on ne peut toutefois manquer d'observer qu'elles ont produit des effets certains, l'Allemagne ayant rattrapé son retard par rapport à la France et le Royaume-Uni ayant augmenté son avance. De manière plus fondamentale, l'élaboration d'une stratégie nationale permet de peser sur les orientations européennes en amont et de se fixer un « ordre de marche » cohérent au niveau européen ; inversement, l'existence d'une stratégie nationale permet de mieux mesurer les conséquences des réglementations adoptées au niveau européen et de s'y adapter pratiquement « en temps réel ». L'absence de

stratégie nationale explique les multiples balbutiements qui ont jalonné le processus de transposition des directives européennes.

Toutes les initiatives susceptibles de renforcer l'action de l'Union européenne doivent être soutenues par le gouvernement. Les principales propositions de votre rapporteur en matière de politique européenne sont les suivantes :

PROPOSITION 44 :

Il convient de tripler les financements du 7^{ème} PCRDT si l'Europe veut d'une part contrôler les technologies clés, et d'autre part développer la recherche dans les pays entrants. La part insignifiante du financement de la recherche au sein de l'Union européenne (5 % des crédits octroyés par les Etats membres) ne permet pas de développer une politique ambitieuse d'innovation. Le 6^{ème} programme cadre de recherche et de développement technologique (PCRDT) a seulement consacré 3,5 milliards d'euros par an au financement des programmes européens.

PROPOSITION 45 :

Augmenter l'enveloppe consacrée aux sciences du vivant et aux biotechnologies, et particulièrement à la biologie végétale.

PROPOSITION 46 :

Votre rapporteur suggère depuis plusieurs années de sortir les dépenses publiques de R&D des critères du pacte de stabilité et de croissance.

PROPOSITION 47 :

Votre rapporteur est favorable à l'institution d'un impôt européen permettant de financer le 7^{ème} PCRDT et à plus long terme la totalité des dépenses de recherche de l'Union.

Plusieurs autres mesures doivent s'imposer au niveau européen :

PROPOSITION 48 :

Il faut se préoccuper de l'insuffisance des capitaux, de la fragmentation des marchés européens des valeurs mobilières, organiser un relais entre le capital risque et les entrées en bourse au niveau européen.

PROPOSITION 49 :

Faire évoluer le statut de la jeune entreprise innovante en modifiant l'encadrement communautaire des aides à l'innovation et à la recherche développement, en prévoyant une harmonisation des exonérations sociales et fiscales, des dérogations aux règles de minimis.

Dans le domaine de la recherche en biotechnologies, la recherche est internationale. Aussi, peut-on se demander si l'application stricte des règles visant à réguler la concurrence au sein de l'Union européenne n'affaiblit pas les entreprises innovantes qui y sont implantées et si le régime est suffisamment attractif vis-à-vis des entreprises innovantes désirant s'installer en Europe.

L'Europe n'a pas suffisamment pris en compte la nécessité de défendre sa législation spécifique en matière de propriété intellectuelle. La convention UPOV sur le certificat d'obtention végétale existe toujours mais ce dispositif risque d'être menacé par les nouvelles règles de brevetabilité des inventions biotechnologiques.

PROPOSITION 50 :

Demander la renégociation immédiate de la directive de 1998 sur la protection des inventions biotechnologiques.

13 – ENGAGER DE GRANDS PROGRAMMES DANS LE DOMAINE DES BIOTECHNOLOGIES

Comme nous l'avons indiqué, il est devenu commun de distinguer, lorsqu'on évoque les biotechnologies, les biotechnologies « rouges », « vertes », « blanches » et même les biotechnologies « bleues », en dépit des imperfections d'une telle classification. On pourrait même lancé le concept de biotechnologies « bleu-blanc-rouge », s'agissant des biotechnologies mises en œuvre pour lutter contre les menaces bioterroristes.

On s'est jusqu'à maintenant beaucoup intéressé aux biotechnologies appliquées au domaine de la santé humaine (les « rouges ») et au domaine agricole (les « vertes »), même si les moyens accordés à ces domaines de recherche n'ont pas été à la mesure des enjeux.

Pour préparer l'avenir, votre rapporteur propose de :

PROPOSITION 51 :

Soutenir la recherche dans le domaine des biotechnologies bleues. Au cours de la préparation du présent rapport cette question a été, il convient de le reconnaître, peu étudiée. Mais lors de son déplacement aux Etats-Unis, votre rapporteur a pu prendre la mesure des enjeux que recèle l'exploitation du monde biologique marin. Il convient donc de ne pas sous-estimer ces possibilités, surtout que nous disposons d'organismes de recherche performants dans ce domaine.

PROPOSITION 52

Favoriser le développement des écotechnologies, en mettant en place plusieurs programmes nationaux prioritaires de recherche et de développement

technologique, afin de soutenir l'innovation et le transfert technologique dans le domaine des « biotechnologies blanches ». Un tel soutien pourrait s'appuyer sur le prochain septième PCRDT qui devrait comporter un volet consacré à cette thématique et des collaborations avec d'autres pays européens pourraient être avantageusement recherchées.

Ces programmes technologiques dotés de 50 millions d'euros par an et par programme seraient consacrés notamment aux questions de fourniture d'énergie à partir de la biomasse, à la recherche de matériaux à propriétés nouvelles, ou biodégradables à partir des plantes, à la filière hydrogène et à la pile à combustible, aux puits de carbone et à la transformation biologique du CO₂ en carbone.

Dans le domaine de la santé, il faudrait :

PROPOSITION 53 :

Engager une concertation approfondie avec l'Union européenne pour permettre le développement des traitements des maladies négligées et peu rentables pour l'industrie pharmaceutique : maladies nosocomiales, maladies orphelines, mais aussi maladies tropicales.

PROPOSITION 54 :

Votre rapporteur propose notamment d'engager en France un grand programme sur la traçabilité des produits qui devrait permettre de répondre à beaucoup de questions qui se posent dans le secteur de la pharmacie, de l'agroalimentaire ou de l'environnement.

PROPOSITION 55 :

S'agissant des recherches engagées pour lutter contre le bioterrorisme, il est suggéré que, pour les activités de la DGSE, des parlementaires membres de l'OPECST et des Commissions de la Défense du Parlement soient agréés à recevoir des informations classées « confidentiel défense » afin de pouvoir contrôler le système de riposte à ce type de menaces.

Des grands programmes technologiques prioritaires devraient bien sûr englober les questions non résolues en matière de santé (cancer, sida, paludisme, maladies neuro-dégénératives) ainsi que l'amélioration des pratiques agricoles ou de sécurité alimentaire.

Le baron Haussmann avait à la fin du XIX^{ème} siècle engagé un programme de grands travaux, ce sont de grands travaux technologiques que nous devons aujourd'hui proposer au niveau européen pour le XXI^{ème} siècle.

14 - MIEUX ORGANISER LE SYSTEME D'EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES DANS LE DOMAINE DE LA BIOLOGIE VEGETALE

Votre rapporteur résume ici les différentes propositions qu'il a formulées dans la partie de son rapport consacrée aux OGM dans l'agriculture et dont certaines d'entre elles dépassent le cadre de cette seule problématique, puisque certains dispositifs traitent des OGM susceptibles d'être utilisés dans différents secteurs d'application, comme celui de la santé, et dans la mesure où la gestion de certains risques, comme les risques allergiques et toxiques, prend en compte différentes sources potentielles, sans se limiter aux seuls OGM.

Dans le domaine de la gestion des **risques sanitaires potentiels**, les propositions suivantes ont été émises :

PROPOSITION 56 :

Créer en France, sous l'égide de l'AFSSA, un centre d'allergovigilance comprenant une sérothèque de référence qui existe déjà au CHU de Nancy.

PROPOSITION 57 :

Réformer en France le dispositif d'évaluation des risques toxiques des OGM en élargissant les compétences de l'AFSSA à la dissémination volontaire des OGM et en proposant le regroupement, dans une même instance, de l'AFSSA et de la commission des toxiques.

PROPOSITION 58 :

Soutenir les recherches sur la précision d'insertion d'un transgène et sur les interactions entre l'insertion d'un gène et l'expression du génome des plantes pour étudier en particulier l'activation des gènes dormants.

PROPOSITION 59 :

Les questions d'« assurabilité » et de responsabilité juridique du « risque de pollution génique » devraient faire l'objet d'un examen attentif, en excluant le principe d'une responsabilité sans faute pour les produits autorisés.

La gestion du risque économique lié aux contaminations fortuites, doit conduire à être extrêmement vigilant sur les répercussions économiques de la fixation de seuils trop bas qui, de fait, feraient obstacle à la mise en œuvre du principe de coexistence des filières et qui aurait mécaniquement un effet sur le coût des productions agricoles.

PROPOSITION 60 :

Le même seuil devrait être appliqué pour toutes les contaminations fortuites sur les produits autorisés, que ce soit pour l'étiquetage des produits ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché, les produits alimentaires importés, les autorisations de disséminations volontaires, ou les contaminations fortuites de l'agriculture biologique. Les denrées et aliments pour le bétail doivent être étiquetés dans les mêmes conditions mais il n'est pas souhaitable que la viande ou les œufs issus de ces animaux soient étiquetés. La réglementation sur l'étiquetage des substances extraites de plantes génétiquement modifiées et pour lesquelles aucune présence d'ADN n'est détectée devrait être revue par la nouvelle Commission européenne.

PROPOSITION 61 :

Votre rapporteur souhaite que le cahier des charges européen sur l'agriculture biologique soit également revu et qu'il fixe les taux de présence fortuite d'OGM dans les produits issus de l'agriculture biologique. Celle-ci doit aussi être soumise à des obligations de résultat en matière de taux résiduels de pesticides, d'herbicides, d'insecticides, et surtout de mycotoxines. Il lui apparaît en effet paradoxal que la seule obligation de résultat exigée concerne les produits transgéniques.

Pour les essais, et plus particulièrement les essais en plein champ, votre rapporteur souhaite :

PROPOSITION 62 :

Réaffirmer le principe d'une analyse au cas par cas des dossiers de disséminations volontaires et d'autorisations de mise sur le marché des plantes génétiquement modifiées. Il suggère de procéder à la fusion, au sein d'une même commission, de la commission du génie génétique, de la commission du génie biomoléculaire et du comité de biovigilance, pour assurer un suivi tout au long de la chaîne (confinement, expérimentation en plein champ, suivi après les essais). Les autorisations des essais devraient reposer sur une expertise pluridisciplinaire, collégiale, transparente et indépendante, prenant en compte les bénéfices attendus et les risques potentiels. La nouvelle commission comporterait deux sections, l'une technique, se fondant sur les connaissances scientifiques en génétique et biologie moléculaire, mais aussi en botanique, biologie des populations, physiologie et écologie, l'autre, socio-économique, qui aurait pour rôle d'évaluer l'intérêt de ces technologies pour la société mais ne procéderait pas à un examen au cas par cas des autorisations. Les avis de cette commission seraient publiés. L'expérimentation aux champs serait autorisée sous le triple principe de précaution, de parcimonie et de transparence. Il pourrait être envisagé d'étendre les compétences de cette commission à l'examen de la localisation des sites.

15 - ASSURER AU NIVEAU PARLEMENTAIRE UN SUIVI DE LA POLITIQUE GOUVERNEMENTALE DANS LE SECTEUR DES SCIENCES DE LA VIE ET DES BIOTECHNOLOGIES

La politique conduite dans le domaine des sciences de la vie et des biotechnologies a manqué cruellement de continuité.

Diverses propositions précédemment exposées visent à doter l'Etat des moyens nécessaires pour mieux apprécier les effets des mesures qu'il prend dans ce domaine (élaboration d'une stratégie et programmes de recherche, mise en place d'outils statistiques, présence dans l'administration d'agents ayant suivi des cursus scientifiques ou médicaux au sein des organes placés « au sommet de l'Etat », réalisation d'études d'impact lors de la transposition de textes européens).

Mais il convient aussi de s'assurer que le Parlement dispose des instruments de contrôle et d'évaluation nécessaires à l'exécution de ses missions, notamment lors du vote du budget, afin qu'il puisse mieux orienter l'action du gouvernement.

PROPOSITION 63 :

Il est donc proposé que l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques élabore annuellement, dans le cadre de l'examen par le Parlement de la loi de finances initiale, un avis sur les crédits destinés à soutenir la recherche dans les sciences de la vie et l'innovation dans le secteur des biotechnologies.

Examen du rapport par l'Office

L'Office a procédé à l'examen du rapport de **M. Jean-Yves Le Déaut, député**, sur « *la place des biotechnologies en France et en Europe* » lors de sa réunion du 26 janvier 2005.

M. Jean-Yves Le Déaut a indiqué qu'après seize mois d'étude au cours desquels environ 140 auditions ont été organisées, il était parvenu au constat du retard de la France et de l'Europe dans le domaine des biotechnologies et des sciences de la vie.

Alors que les biotechnologies constituent une technologie clé, la France et l'Europe ont « décroché », tant pour la recherche que pour l'innovation, et ce, en dépit de ses atouts, notamment en ce qui concerne la formation.

La perte de compétitivité de l'industrie pharmaceutique française et européenne est perceptible. Le secteur de l'agroalimentaire subit une perte de crédibilité à cause de l'épineux dossier sur les OGM. Les positions ont été hésitantes sur des sujets difficiles et actuellement, alors que 80 millions d'hectares d'OGM sont cultivés dans le monde, le paysage européen est presque inexistant et les expérimentations y sont même contestées. Les biotechnologies restent par ailleurs peu utilisées dans l'environnement et dans de nouveaux secteurs, alors que, dans le cadre du 7^{ème} PCRDT, une impulsion est attendue pour favoriser l'utilisation de la biomasse, la mise au point de matériaux nouveaux à partir de végétaux et de nouveaux outils de dépollution de l'air, du sol et de l'eau.

Mais si la situation est sérieuse, elle n'est pas irrémédiable. Si l'on s'en donne les moyens, on peut la redresser. Sinon, une « facture recherche » s'ajoutera à la « facture pétrolière » et la France et l'Europe devront acheter les brevets, les nouveaux médicaments et les nouvelles technologies. L'économie du XXI^{ème} siècle sera en effet une économie de la matière grise. Les rapports récents de MM. Lionel Fontagne et Hervé Lorenzi sur la désindustrialisation, de M. Jean-Paul Betbèze sur le financement de la R&D, de M. Jean-Louis Beffa sur la politique industrielle convergent sur ce point et abordent la question des biotechnologies.

La dimension stratégique des sciences de la vie et des biotechnologies doit être rapidement reconnue. A la différence de nombreux Etats, la France ne semble pas avoir pris conscience des enjeux d'un développement des connaissances et d'un soutien à l'innovation dans ce domaine, et a privilégié une démarche excessivement défensive sans se doter de moyens d'action adaptés à un secteur aussi « foisonnant ».

Il faut prendre en compte le *continuum* reliant la formation, la recherche et l'innovation ; les biotechnologies en sont le résultat et si un « chaînon » est manquant, les politiques resteront inefficaces.

Les biotechnologies ont vocation à être utilisées dans de nombreux secteurs et une même technologie peut avoir une application multisectorielle. Ainsi la biotechnologie végétale peut s'appliquer non seulement dans les domaines agricoles et alimentaires, mais aussi dans le domaine médical ou dans d'autres domaines industriels, pour la production de textiles ou de produits biodégradables. Les biotechnologies reposent aussi sur une série de disciplines, comme la physique, les mathématiques, la biologie et la chimie.

Les bénéfices pouvant en résulter sont très variés, tant dans le domaine de la santé, que dans ceux de l'alimentation, de l'environnement et de la sécurité, notamment pour lutter contre le bioterrorisme. Les biotechnologies se sont largement diffusées, notamment dans le domaine de la pharmacie.

En dépit de leurs atouts, notamment scientifiques, la France et l'Europe se sont affaiblies.

Le secteur de la pharmacie est sur le point de connaître une véritable crise liée à l'arrivée d'un nombre croissant de génériques, supérieur au nombre de nouveaux produits. Il subit une double concurrence, celle des « génériqueurs », certains pays se spécialisant dans ce domaine, et celle des sociétés nouvelles spécialisées dans les biotechnologies qui sont très majoritairement américaines. La politique des investisseurs, l'augmentation des coûts de R&D et la pression exercée sur les prix conduisent les grandes sociétés pharmaceutiques à se spécialiser sur la propriété intellectuelle et la vente de médicaments, même si elles maintiennent des centres de recherche qu'elles concentrent d'ailleurs aux Etats-Unis. Leur R&D est de plus en plus sous-traitée à des sociétés de biotechnologie. Si ces sociétés ne se développent pas – et en Europe, peu de sociétés de biotechnologie ont atteint la masse critique nécessaire, sauf au Royaume-Uni – le mouvement de concentration va s'exacerber, comme on l'a observé en France. La production est également de plus en plus sous-traitée. Or, dans le domaine des biotechnologies, les procédés de production sont très lourds et exigent une spécialisation technique. Dans ce secteur également, la France compte trop peu de sociétés. Face à cette situation, il convient de réagir.

Dans le domaine agricole, la France et l'Europe sont confrontées à la lancinante question des OGM. Les polémiques et les controverses perdurent et la question n'a pas été tranchée. Le rapport des « quatre sages » avait formulé des propositions il y a deux ans, en préconisant les principes de parcimonie, de précaution et de transparence, et en demandant la poursuite des recherches. Aujourd'hui, les recherches elles-mêmes sont contestées, comme le montrent la diminution du nombre d'essais entrepris et le nombre de destructions. Les

chercheurs sont de plus en plus démoralisés et les vocations s'étiolent. Sur 80 millions d'hectares de cultures OGM, l'Europe est pratiquement inexistante.

Il faut aujourd'hui prendre conscience des enjeux économiques et des contraintes pesant sur les biotechnologies et définir les voies d'un redressement nécessaire pour favoriser l'innovation dans ce domaine, en examinant plus particulièrement la question cruciale du financement et celle des relations entre les secteurs public et privé.

Le rapporteur a ensuite présenté ses quinze recommandations comportant soixante-trois propositions.

M. Pierre Laffitte, sénateur, a mis l'accent sur les différentes applications possibles des biotechnologies. Ayant souligné l'impact des réglementations, il a observé que la non-transposition de textes européens et le maintien de textes nationaux spécifiques entraînaient des délocalisations, comme ce fut récemment le cas d'une usine de fabrication de nutriments qui s'est installée en Italie. C'est ainsi qu'une législation française établie sous le régime de Vichy, contraignante en matière d'herboristerie, limite le développement du secteur de la parapharmacie en France.

M. Louis Guédon, député, a précisé que ladite législation avait, pour des raisons de santé publique, confié aux seuls pharmaciens compétence pour commercialiser certaines substances, en exigeant un diplôme apportant toutes les garanties nécessaires.

M. Pierre Laffitte, sénateur, a considéré qu'un excès de protection n'était pas justifié dans tous les cas et que les formations devaient s'adapter au développement de la phytopharmacie. Il a souligné les potentialités des biotechnologies dans le domaine de l'environnement, notamment pour remplacer les matières plastiques et développer une industrie utilisant les produits végétaux, sachant que la France dispose de compétences dans ce domaine. Il a aussi souligné l'importance des structures de capital risque.

M. Christian Kert, député, a demandé au rapporteur une clarification rédactionnelle de ses conclusions relatives à la technologie des OGM.

M. Jean-Yves Le Déaut, député, rapporteur, a répondu que la technologie de la transgénèse n'était effectivement ni bonne, ni mauvaise ; elle peut être utilisée pour le meilleur comme pour le pire. Il en va de même d'autres techniques, comme dans le domaine de la physique. Les OGM sont issus d'une même technique, mais il en existe une multitude. Certains sont utilisés dans divers secteurs, comme celui de la santé où cela ne soulève pas de problèmes. Dans l'agroalimentaire, renoncer à toute utilisation de cette technologie serait une erreur et les recherches, notamment les expérimentations en plein champ, doivent se poursuivre. Il ne s'agit pas non plus de substituer cette technique aux autres. Il

convient aussi de considérer ses bénéfices potentiels, en prenant en compte les besoins des pays du Sud, tant dans le domaine alimentaire, avec par exemple le riz doré, que dans celui des énergies renouvelables.

M. Claude Saunier, sénateur, a observé que le présent rapport, en développant des arguments sur les enjeux économiques, était bien venu. Mais s'il convient d'alerter l'opinion publique sur certaines évolutions négatives, il faut aussi reconnaître les atouts de la France qui existent, comme l'INRA par exemple, et dire qu'il n'est pas encore trop tard, que la France peut trouver sa place dans cet enjeu. Les OGM constituent certes un élément important mais il ne s'agit que d'un élément parmi d'autres. Dans ce domaine, les connaissances restent encore incertaines, comme le montre l'exemple du riz doré qui a suscité diverses controverses.

Par ailleurs, M. Claude Saunier a suggéré que l'Office dresse un bilan de l'application des recommandations qu'il a formulées depuis deux ou trois ans, afin de contribuer aux réflexions conduites par le Parlement dans le cadre de la future loi de programmation et d'orientation de la recherche.

M. Jean-Yves Le Déaut, député, rapporteur, a souligné que s'agissant des OGM dans l'agriculture, il avait souhaité poursuivre l'étude qu'il avait engagée en 1998 et essayé de faire un bilan. Toutefois ce n'est pas l'objet essentiel du rapport : sur soixante-trois propositions, seules sept leur sont consacrées. En ce qui concerne le riz doré, l'AFSSA a analysé l'ensemble des publications traitant de cette question, ce qui conduit à relativiser les critiques qui avaient été émises.

M. Jean-Claude Etienne, sénateur, a relevé que l'approche retenue par le rapporteur vise à afficher la gravité de la situation, à formuler de nombreuses propositions pour tenter d'y remédier et à essayer de « purger l'hypothèque » des OGM. Il a noté que certaines propositions étaient plus faciles à mettre en œuvre que d'autres. S'agissant plus particulièrement des essais cliniques, le Directeur général de l'INSERM a lui aussi souligné, lors de l'audition publique du 2 décembre 2004, la nécessité de faire évoluer la situation qui se dégrade ; si des mesures immédiates peu compliquées existent, il faut les formuler précisément. Il faut savoir par exemple que, dans les CHU, un essai clinique mobilise des personnels qui ne peuvent plus se consacrer aux soins des malades et se heurte à diverses difficultés.

M. Jean-Yves Le Déaut, député, rapporteur, a suggéré qu'une démarche soit entreprise par l'Office pour signaler certaines difficultés particulières.

Faisant droit à cette observation, **M. Henri Revol, Président**, et **M. Claude Birraux, Premier Vice-Président**, ont à leur tour suggéré diverses démarches de l'Office pour diffuser et suivre l'application des conclusions du rapport.

L'Office a adopté, à l'unanimité des présents, le rapport « *sur la place des biotechnologies en France et en Europe* », ainsi que l'ensemble des recommandations proposées par le rapporteur. (Mme Marie-Christine Blandin, sénateur, empêchée d'assister à la réunion, avait indiqué qu'elle s'abstenait sur ce vote).

Composition du groupe de travail

Le Bureau de l'Assemblée nationale a, le 9 avril 2003, saisi l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques d'une étude portant sur « la place des biotechnologies en France et en Europe ».

M. Jean-Yves Le Déaut, Député de Meurthe-et-Moselle, Vice-président de l'Office, désigné Rapporteur le 6 mai 2003, a conclu à la faisabilité d'un rapport sur cette question, sur la base d'une étude adoptée le 25 juin 2003 par l'Office parlementaire.

Pour l'assister dans son travail, le Rapporteur a formé le comité de pilotage ainsi constitué :

- M. Michel Caboche, Directeur, Laboratoire de Biologie des semences, INRA
- M. Hervé Chneiweiss, MD PhD, Responsable de l'équipe de Neuro-oncologie moléculaire et cellulaire – INSERM U114, Collège de France
- M. Jean-Jacques Doyen, Directeur de la R & D, Suez
- M. François Jackow, Vice-président Recherche et Développement, Air Liquide
- M. Bernard Pau, Directeur des Sciences de la vie, CNRS
- M. Lionel Segard, Directeur général de la société Inserm Transfert S.A., filiale privée de l'INSERM
- M. Charles Woler, Président directeur général de Neuro3d, membre du conseil d'administration de France Biotech

*

Le rapporteur tient à remercier les membres de ce groupe de travail pour leur participation aux auditions et leurs suggestions.

Liste des personnes auditionnées

Le Rapporteur tient à remercier Messieurs les Ambassadeurs de France en Allemagne, au Japon, au Royaume-Uni, en Suisse, aux Etats-Unis, en Hongrie et auprès de l'Union européenne, Messieurs les Consuls de France à Munich, Osaka et Boston, pour la qualité de leur accueil, ainsi que leurs collaborateurs, pour le concours très efficace qu'ils ont apporté à l'organisation des missions.

Ses remerciements s'adressent également aux élus locaux des deux régions visitées, ainsi qu'à l'ensemble des personnes qui ont participé aux auditions à Paris et en province.

Missions à l'étranger effectuées par le Rapporteur :

- **Allemagne** (septembre/octobre 2003) :
 - o Berlin (29 et 30 septembre 2003) :
 - Professeur Marcel BERVEILLER, Conseiller pour la Science et la Technologie à l'*Ambassade de France en Allemagne* et Mme Gabrielle FRELAUT.
 - **BMBF (Ministère fédéral de la formation et de la recherche)** : M. Wolf-Michael CATHENHUSEN, Secrétaire d'Etat.
 - **Max-Delbrück-Centrum (MDC) de Berlin-Buch** : Professeur Detlev GANTEN, Professeur Jens REICH, Dr Christof TANNERT, Dr Günter PEINE, Dr Pavel STROHNER, Mme Christine GERNAT, Mme Anette KRAUSE, M. Ali BEN SALEM. Visite du site.
 - **Institut Max Planck pour la physiologie moléculaire végétale – MPI Golm (Potsdam)** : Dr Rainer HOFGEN et Dr Jens FREITAG.
 - **Ministère fédéral de la Justice** : M. Raimund LUTZ.
 - **Schering AG** : Dr Klaus BOSSLET, Directeur de la recherche oncologique, Dr Dominik MUMBERG et M. Bernard HAENDLER.

○ Munich (1^{er} octobre 2003) :

- *TVM* : M. Hubert BIRNER, *General Partner*.
- *Office européen des brevets* : M. Manuel DESANTES, Vice-Président, Mme Siobhan YEATS, M. Jean-Pierre BOUTRUCHE, M. Pierre TREICHEL, M. Jean-Christophe MARTINONI et M. Bart CLAES.
- *Ministère bavarois de l'Economie* : M. Klaus JASPER, Sous-Directeur et M. Ronald MERTZ, en charge des biotechnologies.
- *Pépinière d'entreprises de biotechnologies de Martinsried* : Dr Horst DOMBEY, Directeur de BioM (*Munich Biotech Development*). Visite du site.

- **Japon** (novembre 2003)

○ Tokyo (17, 18, 19, 20 novembre 2003) :

- M. Koji OMI, Député et M. Shuichi FUKUDA, Directeur du *Japan International Science & Technology Center*.
- M. Michel ISRAEL, Conseiller pour la Science et la Technologie à l'*Ambassade de France au Japon*.
- *MEXT (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology)* : M. Masayuki INOUE, *Senior Deputy*, Directeur Général *Science and Technology Policy Bureau*, M. Kasuo TODANI, Directeur, *Life Sciences Division, Research Promotion Bureau*, M. Fumiyasu HIRASHITA, Directeur, *International Science and Technology Affairs Division*.
- *METI (Ministry of Economy, Trade and Industry)* : M. Keiji TAKITA, Directeur, *Bio-Industry Division*, M. Hiroji KATO, *Deputy Director, Bio-Industry Division*, M. Katsuaki NAGANO, *Assistant Director, Bio-Industry Division*, M. Jun MAEDA, *International Coordination Division*.
- *AIST (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)* : M. Naoto KOBAYASHI, *Trustee*, M. Kotoku KURACHI, *Director Age Dimension Research Center*, M. Keizo HASHIMOTO, *Deputy Director, Coordinator for International Affairs, International Affairs Department*, M. Hirotaka UZAWA, Chef d'équipe (*Glyco-Informatics*) au *Research Center of Advanced Bionics*, M. Kouichi YOSHINARI, *Senior Research Scientist, Cell*

Proliferation Research Team, Gene Function Research Center. Visite de laboratoires.

- **Japan Health Sciences Foundation** : M. Soichi IKEGAYA, *Director, Human Science Technology Transfer Center (HSTTC).*
 - **Office japonais des brevets** : M. Yoshiaki AITA, *Director, Examination Standards Office*, M. Susumu HIKICHI, *Deputy Director, Technology Research Division*, M. Koji MANAKA, *Deputy Director, Technology Research Division*, M. Yoshiyuki TAKAYAMA, *Deputy Director, Technology Research Division*, M. Koji MANAKA, *Deputy Director, Examination Research Office, Third Patent Examination Department.*
 - Professeur Ryuichi IDA, de l'Université de Kyoto, Vice-Président du **Comité d'éthique japonais**, ancien Président du Comité International de Bioéthique (CIB).
 - **Mitsubishi Kagaku Life Science Institute (MITILS)** : M. Takao SEKIYA, *Vice-Président* et M. Hirokazu FUJIMOTO, *Manager, Information and Public Relations Section.* Visite des laboratoires.
- Chiba (18 novembre 2003) :
- M. Michio OISHI, *Directeur Général du Kazusa DNA Research Institute.* Visite du Centre et des laboratoires.
- Yokohama (19 novembre 2003) :
- **Riken Yokohama Institute (RYI)** : M. Sadayuki TSUCHIYA, *Director, Research Promotion Division*, M. Masaru TSUNODA, *Manager, Research Promotion Division*, M. Masami TAKAHASHI, *Chief, Planning Section, Research Promotion Division.* Visite des laboratoires.
- Osaka (21 novembre 2003) :
- Professeur Ryuichi MORISHITA, *Université d'Osaka, Faculté de Médecine, Fondateur d'AnGes MG Inc.*
 - **Préfecture d'Osaka** : M. Masayuki NAKAGAWA, *Director, Department of Planning and Coordination, Saito Bio Cluster Promotion Division*, M. Kazuhiro NISHIMURA, *Assistant Director*, M. Yoichi SAITO, *Senior Executive Staff*, M. Kiyoji TAKESHIBA, *Senior Executive Staff, New Industry Promotion Division.*

○ Kobe (21 novembre 2003) :

- **Ville de Kobé** : M. Masami KATO, *Director of Medical Industry Development Project*, M. Yukio TAKENAKA, *Directeur Général en charge du Medical Industry Development Project, Planning and Coordination Bureau*, M. Testsuya HATTORI, *Assistant Manager, Project Research Office, Planning and Coordination Bureau*.
- **Riken Kobe Institute** : M. Michio SEKI, *Deputy Director* et M. Toshio NAKAJIMA, *Director, Research Promotion Division*. Visite du site et de laboratoires.

- **Royaume-Uni** (mai 2004) :

○ Londres (5 et 7 mai 2004) :

- M. Ian YOUNG, *Business Relations Manager* et M. David MASINO, *Senior Policy Adviser, Bioscience Unit du Département du Commerce et de l'Industrie (DTI)*.
- M. Simon B CUTLER et M. Andy N CURETON, *Innovation Programme Managers*, du **BBSRC (Biotechnology and Biological Sciences Research Council)**.
- M. John BURT, *Head, Medical & Life Sciences, Imperial Innovations* de l'**Imperial College de Londres**.
- MM. Simon CARTMELL, *Directeur Général* et Peter LAWES, de la société **APATECH**.
- Mmes Diana GARNHAM, *Chief executive*, et Lee-Ann COLEMAN, *Head of Policy Research*, de l'**AMRC (Association of Medical Research Charities)**.
- Dr Philip WRIGHT, *Director of Science and Technology*, de l'**ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry)**.
- Mme Valerie JOLLIFFE, de **JAVELLIN VENTURES**.

○ Norwich (6 mai 2004) :

- Visite du Norwich Research Park, sous la conduite de Mme Belinda CLARKE, *Science Liaison Manager*.
- Entretiens avec M. Roger FENWICK, *International Co-ordinator* de l'**IFR (Institute of Food Research)**, Mme Sue SOUTHON, *Directrice du Bureau Recherche et Innovations*

et Mme Nicola STOCKMAN, *Technology Licensing Manager* de l'**IFR Entreprises**.

- Entretiens avec le Professeur Andrew HART, de **Norwich University Hospital** et M. Gerald CLANCY, *Business Development Officer* du Centre d'Innovations de **University of East Anglia**.
- Visite du **bio-incubateur de Norwich**, sous la conduite du Dr Jon CARTER, *Business Development Manager* au **John Innes Center**.
- Entretiens avec M. Jan CHOJECKI, *Managing Director* de **PBL**.
- Entretiens avec M. Ian GIBSON, Membre de la **Chambre des Communes**.

- Suisse (juin 2004) :

○ Genève et Lausanne (21 juin 2004) :

- M. Marc AUBERT, Directeur de la Communication de **Serono International SA**.
- M. Bertrand DAMOUR, Président directeur général de **GeneProt**.
- Professeur Ernest FEYTMANS, Directeur de l'**Institut suisse de bioinformatique** (ISB).
- M. Benoît DUBUIS, Doyen de la Faculté des Sciences de la Vie de Lausanne de l'**Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne** (EPFL) et M. Laurent-Dominique PIVETEAU, chargé des liaisons industrielles au Centre d'appui scientifique et technologique ; visite du laboratoire de M. Yann BARRANDON.

○ Berne (22 juin 2004) :

- **Berna Biotech** : M. Reinhard GLUECK, Directeur scientifique et dirigeant de Berna, Président de l'Association Swiss Biotech, M. Jean-François VIRET, Directeur de la recherche sur les vaccins à Berna Biotech. Visite de laboratoires.
- **Groupement de la Science et de la Recherche** : M. Claudio FISCHER, Directeur de la Section politique Scientifique internationale.
- **Commission pour la Technologie et l'Innovation** (CTI) : Mme Jeannie CASEY, Responsable du pôle « Biotechnologie » et le Professeur Beda STADLER, Chef

du groupe d'experts « Sciences de la Vie » à la CTI et Directeur de l'Institut d'Immunologie de l'Hôpital de l'Île de Berne.

- **Fonds national suisse de la Recherche** : Mme Heidi DIGGELMANN, Présidente du Conseil national de la Recherche du FNS et M. Jürg PFISTER, Directeur des Relations internationales.
- Lors du dîner organisé à l'Ambassade, entretiens avec M. Félix ADDOR, Chef de la Division Droit et Affaires internationales de l'*Institut fédéral de la Propriété intellectuelle*, Mme Heidi DIGGELMANN, Présidente du *Fonds national Suisse de la Recherche scientifique*, M. Benoît DUBUIS, Doyen de la *Faculté des Sciences de la vie de l'Ecole Polytechnique fédérale de Lausanne*, M. Eric FUMEAUX, Directeur de l'*Office fédéral de la Formation professionnelle et de la Technologie*, M. Klaus HUG, Président de *TA-SWISS Management Committee*, M. Hervé de KERGROHEN, Président du *Forum BioData*, M. Robert KUSTER, Délégué au développement économique du *Canton de Genève*, Coordonnateur suisse du projet de création d'une Fondation franco-suisse pour la Recherche et la Technologie, M. Willy ROOS, Président de l'*Académie des Sciences Techniques*, M. Werner STAUFFACHER, Président de l'*Académie des Sciences Médicales*.

○ Bâle (23 juin 2004) :

- **Acté lion** : Mme Martine CLOZEL, Vice Présidente et Cofondatrice et M. Louis de LASSENCE, Vice Président.
- **Novartis Suisse** : M. Heinz BOLLER, Directeur et M. Rudolf GYGAX, Directeur de *Novartis Venture Fund*.
- **Association BioValley** : M. Peter RABER, Membre du Directoire.
- **Biozentrum de l'Université de Bâle** : les Professeurs Guy CORNELIS et Michael PRIMIG. Visite de laboratoires.

- **Etats-Unis** (3 au 9 octobre 2004) :

○ Boston (3 au 5 octobre 2004) :

- Mme BENARD, Conseiller, Chef de la mission pour la science et la technologie à l'*Ambassade de France aux Etats-Unis*.

- Mme Bérengère BOUZON, post-doctorant au département de Biologie au MIT, puis au département de Neurologie au *MGH* (Massachusetts General Hospital) et M. Matthieu PIEL, post-doctorant au département MCB de l'*Université d'Harvard*.
 - M. Guillaume COTTAREL, Directeur du département de la génomique fonctionnelle de la société Genome Therapeutics (jusqu'au mois de septembre 2002), puis VP Biologie de la société *Cellicon Biotechnologies* depuis 2003.
 - M. Alexis WALLACE, Principal de *PureTech Development*.
 - M. Christian LEGUERN, Associate Professor, Harvard Medical School, *Centre Transplantation Biology Research du Massachusetts General Hospital*.
 - Mme Irène ABRAMS et Mme Shawna VOGEL, *Technology Licensing Office, Massachusetts Institute of Technology (MIT)*.
 - Pr Patrick S. Doyle, *laboratoire « dynamics of Biopolymers and Complex Fluids », du département d'ingénierie chimique au MIT*.
 - M. Sylvain FERRARI, Coordinateur du Programme MIT-France, *MIT International Science and Technology Initiatives (MISTI)*.
 - Mme Carine SALOFF-COSTE, Manager USA de *BIOTEAM Paris Region*
 - Participation au *séminaire sur l'innovation*, organisé par la mission scientifique de l'Ambassade de France, l'Anvar et le Boston Photonics Center, au cours duquel sont notamment intervenus MM. Ronald COOPER, de la *Small Business Administration*, Jean-Claude POREE, Directeur des Relations internationales à l'ANVAR, Alain GRIOT, de la DiGITIP, M. Jean-François BALDUCCHI, Président de l'Association française des incubateurs (FTEI) et Patrick FAURE, Chef de Projet à la Génopoloe (Paris région).
 - M. Chris CLEMENT, Chef des Opérations Pharmaceutiques, *Millennium Pharmaceuticals Inc.*
 - M. Jacky VONDERSCHER, Vice Président et *Head of Drug Development, Novartis Institutes*.
- Washington (5 au 9 octobre 2004) :
- M. Steve USDIN, *Senior Editor, BioCentury Publications*.
 - MM. Raymond BRISCUSO, *Executive Director*, Michael J. WERNER, *Chief Policy*, Brent ERICKSON, Vice President, *Industrial and Environmental Section*, Mme Caroline

RUGGIERI, *Manager, International Relations, Biotechnology Industry Organization (BIO)*.

- James C. GREENWOOD, Membre du *Congrès des Etats-Unis*.
- Dr Janet WOODCOCK, *FDA Deputy Commissioner of Operations*, Mme Nancy BRADISH MYERS, *Senior Policy Counsel*, M. Thomas W. WELCH, *International Policy Analyst, Food and Drug Administration (FDA)*.
- M. Charles R. ELOSHWAY, *Patent Attorney, Office of International Relations, U.S. Patent and Trademark Office (USPTO)*.
- M. John HOLADAY, *Président d'Harvest Bank of Maryland*.
- Dr Elizabeth MILEWSKI, *Hazard Assessment Coordination and Policy Division, Office of Science Coordination and Policy* et Mme Breck MILORY, *Environmental Protection Specialist, Office of Program Management Operations, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Environmental Protection Agency (EPA)*.
- MM. Michael RODEMEYER, *Executive Director*, et Michael FERNANDEZ, *Director of Science, Pew Initiative on Food and Biotechnology*.
- M. Jonathan SPEAR, *Vice President, Public Policy Global Government Affairs, AMGEN*.
- Mme Julia A. MOORE, *Senior Advisor, Office of International Science and engineering*, Mme Rita A. TEUTONICO, *Program Director, Division of Molecular and Cellular Sciences*, Mme Rose GOMBAY, *Senior Program Manager, Office of International Science and Engineering, National Science Foundation (NSF)*.
- Participation à la Conférence **AGIPHARM** organisée par l'Ambassade, dans le cadre d'une table ronde consacrée à la recherche et à la coopération et réunissant M. J. CRAIG VENTER, *Président de The J. Craig Venter Science Foundation*, Mme Rachel LEVINSON, *Directeur Adjoint pour les Sciences de la vie, Office of Science and Technology Policy*, bureau exécutif du Président des Etats-Unis et M. Stephen W. HUNT, *Directeur Exécutif, Molecular Sciences and Technologies, Pfizer Global Research and Development*.

- **Bruxelles** (27 octobre 2004) :

- *Représentation permanente de la France auprès de l'Union européenne* : M. Jean-Marc BOURNIGAL,

Délégué aux Affaires agricoles, M. Eric ZUNINO, Délégué agricole adjoint, M. Cyril COSME, Conseiller pour la santé, M. Bertrand BOUCHET, Conseiller pour la Science et la Technologie, Mme Lilas BERNHEIM, Conseillère Environnement.

- **Commission européenne – Direction Générale de la Santé et de la Protection des consommateurs** : Mme Paola TESTORI COGGI, Directrice, Sécurité alimentaire, Production et distribution.
- **Commission européenne – Direction Générale de l’Environnement** : M. Hervé MARTIN, Chef de l’Unité « Biotechnologie et Pesticides » et M. Julien MOUSNIER, Administrateur chargé des Biotechnologies.
- **Commission européenne – Direction Générale de la Recherche** : Dr Manuel HALLEN, Chef d’Unité, Directeur de la Stratégie et des Politiques pour les Biotechnologies, l’Agriculture et l’Alimentation.

- **Hongrie** (15 au 17 novembre 2004) :

○ Budapest (15 et 17 novembre 2004) :

- M. Vincent VOLCKAERT, Directeur de **SYNGENTA**, en charge de l’Europe centrale et orientale.
- **NKTH, Office national de la Recherche et de la Technologie** : Mme Ilona VASS, Directrice adjointe, M. István MÁNYI, Chef du Département des Relations internationales, M. Peter JUDÁK, Conseiller, M. Artur WIELAND, Directeur scientifique et Mme Renáta ROMÁN, Chef de Projet.
- M. Norbert KROÓ, Secrétaire Général de **l’Académie des Sciences** de Hongrie.
- M. Frédéric OLLIER, Directeur et Professeur Péter ARÁNYI, Vice-Président R&D du groupe **SANOFI AVENTIS**.

○ Szeged (16 novembre 2004) :

- Entretiens à la **mairie de Szeged**, en présence de M. László BOTKA, Maire de la ville de Szeged, Mme Enikô PITO, Directrice de l’Agence hongroise d’investissement et de développement commercial, M. Dénes DUDITS, Directeur général du Centre de Recherche de Biotechnologie, M. László PÁLVÖLGYI, Directeur de l’Institut de Recherche

sur les Céréales, M. Kornél KOVÁCS, Directeur de chaire de Biotechnologie à l'Université de Szeged.

- M. Miklos KALMAN, Directeur de l'Institut *Fondation Bay Zoltan/Institut de Biotechnologie* et visite des laboratoires.
- Entretiens au *Centre de Recherche de Biotechnologie* : M. Dénes DUDITS, Directeur général du Centre de Recherche de Biotechnologie, M. István MOLNAR, Responsable de *Biopolisz*, Mmes Anna BORSODI, Neurobiologiste et Anikó Páy, M. Pál ORMOS, Directeur de l'Institut de Biophysique, M. István RASKÓ, Directeur de l'Institut de Génétique, M. Kornél KOVÁCS, Directeur de chaire de Biotechnologie à l'Université de Szeged. Visite des laboratoires.

Déplacements en France :

- **Auvergne** – Société *Limagrain* (22 janvier 2004) : M. Pierre PAGESSE, Président, M. Alain CATALA, Directeur Général, M. Daniel CHERON, Directeur Général Adjoint, chargé de l'Agro-industrie et Président de *Biogemma*, M. Jean-Claude GUILLON, Directeur de la Stratégie et de la Communication, M. Renaud LEBLOND, Directeur des Relations extérieures. Visite de laboratoires.
- **Midi-Pyrénées** (3 juin 2004) :
 - **Entretiens au Conseil régional de Midi-Pyrénées**, sous la Présidence de M. Martin MALVY, Président du Conseil régional et avec la participation notamment de M. Pierre COHEN, Député de Haute-Garonne, M. Alain BENETEAU, Vice-Président, chargé de la recherche, Mme Frédérique MASSAT, Vice-Présidente chargée de l'environnement, M. Jean TKACZUK, Président de la commission sectorielle Recherche, M. Jean-Claude CAZAUX, Président du Comité consultatif régional pour la Recherche et le Développement technologique, M. Jean-Claude PECH, Professeur de Biochimie à l'Ecole nationale supérieure Agronomique de Toulouse, M. Mondher BOUZAYEN, Professeur de Biologie moléculaire à l'ENSAT et M. Jean LAUMONNIER.
 - **Visite du Laboratoire de Labège de SANOFI** : Entretiens avec MM. Jean-Claude GUILLEMOT, Jan LUPKER, David SHIRE ; visite des locaux du PLC avec M. Gaëtan Di-Bernardo, du laboratoire de spectrométrie de masse avec M. Denis LOYAUX, de la salle du robot avec Mme Florence PECCEU et démonstration du microscope à force atomique, avec M. Jorge ROSENFELD.

- **Languedoc-Roussillon** (6 juillet 2004):
 - Elus du *Conseil régional* : Mme Anne-Yvonne LE DAIN, Vice-Présidente, chargée de la Recherche et M. Max LEVITA, Vice-Président, chargé de l'enseignement supérieur.
 - *Délégation régionale à la Recherche et à la Technologie* : M. Gérard GRASSY, Délégué régional à la Recherche et à la Technologie et M. François CHALLOT, Délégué régional adjoint.
 - *Centre IRD (Institut de Recherche pour le Développement) de Montpellier* : M.M. Jean-Claude PROT, Directeur, Didier BRUGIDOU (Biotechnologie/Riz), Jean-Loup LEMESRE (Pathogénie des Trypanosomalidés), Didier BOGUSZ (Biologie moléculaire des plantes) et Yves DUVAL (Biotechnologie du développement des plantes tropicales pérennes).
 - *Centre CIRAD (Centre de Coopération internationale en Recherche agronomique pour le Développement) de Montpellier* : Mme Francine CASSE, Professeur de Biologie, M.M. Jacques MEUNIER, Directeur scientifique adjoint, Emmanuel GUIDERDONI, Responsable de la plate-forme de transgénèse, Joël BOCKAERT, Directeur de la Génopole Languedoc-Roussillon, Jacques SOLIER et Michel DELSENY, respectivement Secrétaire général et Directeur adjoint de la Génopole, M. Yvan MATHIEU, Directeur de la société VITROPIC, M. Christian POISSON, Chargé de projets, du Département « amélioration des méthodes pour l'innovation scientifique » CIRAD-amis et M. Jean-Christophe BREITLER, Chercheur CIRAD – Biologie moléculaire.
 - *Agropolis International* : M. Gérard MATHERON, Président.
 - Visite de *l'Hôtel des Biotechnologies* et entretien avec M. André CHOJNACKI, Président Directeur Général de la société MAXMAT ; visite du laboratoire.

Auditions du rapporteur à Paris et réunions du comité de pilotage :

- Réunion du comité de pilotage (9 septembre 2003).
- Dr Philippe POULETTY, Président de *France-Biotech* et Président du *Conseil stratégique de l'innovation* (14 octobre 2003).
- Délégation du *LEEM*, Mme Catherine LASSALE, Directrice des Affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales, M. Marc de GARIBEL, Président d'*AMGEN France* et Président du comité des

- biotechnologies du LEEM, Mme Aline BESSIS-MARAIS, Chargée des relations avec le Parlement (14 octobre 2003).
- M. Gérard MATHIEU, Sous-Directeur chargé des Technologies du vivant, à la DiGITIP du *ministère de l'économie, des finances et de l'industrie* (21 octobre 2003).
 - M. Marc CLUZEL, PDG de *SANOFI-SYNTHELABO-Recherche* et M. Jean-Pierre MAFFRAND, Directeur de la Recherche « Amont » de SANOFI-SYNTHELABO (21 octobre 2003).
 - Mme Hélène CHARRONDIÈRE d'*EUROSTAF* et Mme Chantal HOUZELLE, Directrice en Chef de « *Biotechnologies § Finances* » (21 octobre 2003).
 - M. Laurent ARTHAUD, Président d'*ORGANIBIO*, M. Alain JOUQUEY, ancien Président de cet organisme, M. Jean LUNEL, Conseiller scientifique chez Aventis, et M. Christian MORIN, Directeur de la Communication et des Affaires publiques de SYNGENTA (5 novembre 2003).
 - M. Laurent ARTHAUD, Vice-Président de *Venture Capital Activities* d'*AVENTIS*, M. Jean LUNEL, Mme Marie-Christine DUBROEUCQ, Senior Director des alliances et licences, Centre de recherche de Vitry d'*AVENTIS* (5 novembre 2003).
 - M. Jean-Bernard BORFIGA, Directeur de la coopération scientifique et du *Business Development*, M. Edouard BIDOÛ, Directeur adjoint des Relations extérieures et de la Communication, du groupe *SERVIER* (26 novembre 2003).
 - M. Patrick O'QUIN, Directeur des Relations extérieures et Mme Agnès DAVI, Responsable de la Réglementation, du groupe *DANONE* (4 décembre 2003).
 - M. Jean GAUTHIER-LAFAYE, Directeur scientifique et M. Alain COINE, Directeur de la Communication et des Affaires publiques, du groupe *RHODIA* (4 décembre 2003).
 - M. Jacques FOURNET, Directeur Général et M. Henri PONTAGNIER, Vice-Président, Responsable de la Recherche, des *Laboratoires Pierre FABRE* (4 décembre 2003).
 - M. Thierry JEAN, PDG de *CEREP* (18 décembre 2003).
 - M. Jean DEREGNAUCOURT, Directeur du Département de la Bio-ingénierie, *ministère de la Recherche* (18 décembre 2003).
 - M. Vincent PETIARD, Directeur du centre de recherche *NESTLE* de Tours (8 janvier 2004).
 - M. Pierre TAMBOURIN, Directeur Général de *Génopole* (Evry) (8 janvier 2004)
 - Dr Jean-Baptiste LEAUTE, Chargé des Relations Laboratoires - Entreprises, *Université Paris VII* (28 janvier 2004).
 - M. Philippe GRACIEN, Directeur du *GNIS*, M. François THIBOUST, Directeur des Affaires publiques et gouvernementale de *BAYER*

- CROPSCIENCE**, M. Stéphane PASTEAU, Directeur des Relations Institutionnelles et industrielles de **MONSANTO** (14 janvier 2004).
- Pr Jacques HAIECH, Directeur de *l'IFR 85 Gilbert Laustriat* « Biomolécules et innovation thérapeutique » de Strasbourg (28 janvier 2004).
 - Pr Axel KAHN et M. Jean-Marie EGLY, membre du *Conseil scientifique de l'OPECST* dans le cadre d'une réunion du comité de pilotage (5 février 2004)
 - Mme Elettra RONCHI, Coordinatrice des activités relatives à la Santé et la Biotechnologie, à la Direction de la Science, de la Technologie et de l'Industrie de l'**OCDE**, M. Rob VISSER, Chef de la Division Hygiène et Sécurité à la Direction de l'Environnement, M. Peter KEARNS, Administrateur Principal à la même Division, Mme Brigitte VAN BEUZEKOM, Chargée des Etudes statistiques (2 mars 2004).
 - M. David BARIAU, Responsable des biotechnologies à **ALCIMED** et M. Louis-Marie BACHELOT, Consultant (2 mars 2004).
 - M. François GERARD, Directeur de la Technologie à l'**ANVAR**, Mme Anne-Valère MARIONNET, Chargée d'affaires, secteur santé, Mme Christine TON NU, Chargée d'affaires, secteur agroalimentaire, M. Marc DUFAU, Chargé de l'environnement et de l'énergie (25 mai 2004).
 - M. Denis LUCQUIN, Partenaire associé de **SOFINNOVA Partners** (25 mai 2004)
 - M. Bernard CHEVASSUS-AU-LOUIS, dans le cadre d'une conférence sur le principe de précaution à Nancy (29 mai 2004).
 - M. Bernard PAU, Directeur du Département des Sciences de la Vie au **CNRS** et M. Daniel TINET, Directeur adjoint (8 juin 2004).
 - M. Jean-Hugues TROUVIN, Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de *l'Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)* (8 juin 2004).
 - Pr Didier SICARD, Président du *Comité consultatif national d'éthique* (9 juin 2004).
 - *Agence de développement économique Bordeaux-Gironde* – M. Robert GHILARDI de BENEDETTI, Directeur Général et Mme Marie-Laure DUFAU, Chargée de mission de l'Agence, M. Bruno VALLAYER, Vice-Président du Directoire de l'Agence Aquitaine de Développement industriel et *Operating Manager* de Bertin Technologies, M. Pascal BLEHS, Chef de service, actions sectorielles, du Conseil régional d'Aquitaine, Pr Brigitte LINDET, Directrice adjointe de l'Ecole Supérieure de Technologies des Biomolécules de Bordeaux (ESTBB) et Présidente de Biotechnica, Mme Marie-Laure DUFAU, Chargée de mission à l'Agence de développement économique Bordeaux-Gironde (audition à Paris, le 9 juin 2004).
 - M. Ambroise MARTIN, Directeur à *l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)* (10 juin 2004)

- Pr Marc FELLOUS, Président de la *Commission du Génie Biomoléculaire* et M. Antoine MESSEAN, Vice-Président (20 octobre 2004).
- Mme Hélène MORAUT-PESTANES, Chargée de mission Agriculture et Alimentation, *UFC-QUE CHOISIR* (20 octobre 2004).
- Pr Roland ROSSET, Président de la *Commission du Génie Génétique* (20 octobre 2004).
- *Institut Pasteur de Paris* : M. Philippe KOURILSKY, Directeur Général, M. Alain GOUYETTE, Directeur Général adjoint pour les Affaires Scientifiques et Médicales, M. Jean CASTEX, Directeur Général adjoint pour l'administration et les finances, Mme Michèle GALLARD, Directeur de la Communication, M. Dominique BLOSSIER, du département financier, M. Abdelkader NAMANE, Responsable de la plate-forme protéomique, Mme Pascale ALTIER, Responsable de Pasteur BioTop, M. Jacques HERVIER, Administrateur de l'Incubateur BioTop, Mme Dinah WEISSMANN, PDG de la société Biocortech, Mme Marta BLUMENFELD, Présidente et M. Jean-Michel GAUTHIER, Directeur R&D de la société Anaconda Pharma ; visite de laboratoires (visite de l'Institut le 26 octobre 2004).
- M. Philippe BOUCHERON, Président du Directoire du Fonds commun de placement à risque *BIOAM* (10 décembre 2004).
- M. Noël RENAUDIN, Président du *Comité économique des produits de santé* (10 décembre 2004).
- M. Jean-Paul BETBEZE, Membre du *Conseil d'analyse économique*, auteur du rapport « Financer la R & D » (10 décembre 2004).
- M. Pierre HILAREAU, Directeur Général du groupe NOVASEP (séparateur de molécules biologiques – Pompey (54) – (6 janvier 2005).
- M. Gérard PASCAL, Directeur de recherche honoraire à l'INRA, chargé de l'alimentation humaine à la Commission européenne (18 janvier 2005)
- Réunion du comité de pilotage (18 janvier 2005), en présence du de M. Jean-Marc EGLY, Directeur de recherche, membre du conseil scientifique de l'OPECST.

Audition publique (2 décembre 2004) :

- M. Christian BRECHOT, Directeur Général de l'*INSERM*,
- M. Jean-Claude MULLER, Senior Vice-Président Administration et Ressources, Opérations scientifiques et médicales, *SANOFI AVENTIS*,
- M. Thierry JEAN, Président directeur général de la *CEREP*,
- Mme Marion GUILLOU, Présidente de l'*INRA*,
- M. Pierre PAGESSE, Président de *LIMAGRAIN*,
- M. Guy KASTLER, Membre de la *Confédération paysanne*,
- M. Philippe POULETTY, Président de *France-Biotech*,

- M. Gilles NOBECOURT, Directeur associé *d'Edmond Rothschild Investment Partners*,
- M. Charles WOLER, Président directeur général de *NEURO3D*,
- M. Christian PATERMANN, Directeur à la Direction Générale de la Recherche de la *Commission européenne*.

Audition publique du Jeudi 2 décembre 2004

SOMMAIRE

Introduction de M. le Président, Jean-Yves LE DEAUT, rapporteur de l'OPECST

Table ronde « Santé » 327

M. le Président

Intervention de M. Christian BRECHOT, Directeur général de l'INSERM,

Intervention de M. Jean-Claude MULLER, Senior Vice-Président Administration et Ressources, Opérations scientifiques et médicales du groupe SANOFI-AVENTIS,

Intervention de M. Thierry JEAN, Président Directeur Général de CEREP,

Débats : M. le Président, M. Bernard PAU, ancien Directeur du département des sciences de la vie du CNRS, M. Christian BRECHOT, M. Philippe POULETTY, Président de France-Biotech, M. Jean-Claude MULLER, M. Charles WOLER, Président directeur général de NEURO 3D, M. Lionel SEGARD, Directeur général d'Inserm Transfert, M. le Sénateur Jean-Claude ETIENNE.

Table ronde « Agriculture » 357

M. le Président

Intervention de Mme Marion GUILLOU, Présidente Directrice Générale de l'INRA,

Intervention de M. Pierre PAGESSE, Président de LIMAGRAIN,

Intervention de M. Guy KASTLER, Représentant de la Confédération paysanne,

Débats : M. le Président, M. Guy KASTLER, Mme Marion GUILLOU, MM. Philippe POULETTY, Pierre PAGESSE, Marc

FELLOUS, Président de la Commission du génie biomoléculaire, M. le Sénateur Jean-Claude ETIENNE.

Table ronde « Financement » 388

M. le Président,

Intervention de M. Philippe POULETTY, Président de FRANCE-BIOTECH,

Intervention de M. Gilles NOBECOURT, Directeur associé d'EDMOND ROTHSCHILD INVESTMENT PARTNERS,

Intervention de M. Charles WOLER, Président Directeur Général de NEURO 3D,

Débats : M. le Président, M. Gilles NOBECOURT, M. Charles WOLER, M. Lionel SEGARD.

Intervention de M. Christian PATERMANN, Directeur du directorat Biotechnologie, Agriculture, Alimentation à la Direction générale de la Recherche de la Commission européenne, introduite par M. le Président.....

Conclusion de M. le Président.

La séance est ouverte à 9 h 10 sous la présidence de Monsieur Jean-Yves LE DEAUT, Député, Rapporteur.

M. LE PRESIDENT Jean-Yves LE DEAUT, Rapporteur de l'OPECST– Nous allons débiter cette audition sur les biotechnologies, et un certain nombre de participants nous rejoindront au cours de la matinée.

Cette audition est conçue seulement, même si des thèmes ont été identifiés dans le cadre du sujet traité qui porte sur « *la place des biotechnologies en France et en Europe* ».

Je voudrais déjà remercier Monsieur Christian BRECHOT, Directeur Général de l'INSERM, qui a bien voulu consacrer une partie de son temps à cette audition.

Sont également parmi nous :

- Monsieur Jean-Claude MULLER, Senior Vice-Président Administration & Ressources des Opérations Scientifiques et Médicales dans le Groupe Sanofi-Aventis.

- Monsieur Thierry JEAN, Président Directeur Général de la CEREP.

Dans la première partie de cette matinée, nous aborderons plus particulièrement les questions des biotechnologies appliquées au domaine pharmaceutique et au domaine de la santé.

Pour la deuxième table ronde au cours de laquelle nous parlerons des questions des biotechnologies appliquées à l'agriculture, nous écouterons :

- Madame Marion GUILLOU, Présidente de l'INRA, qui nous rejoindra tout à l'heure,

- Monsieur Pierre PAGESSE, Président du Groupe Limagrain,

- Monsieur Guy KASTLER, Représentant de la Confédération Paysanne.

Dans une troisième table ronde, nous aborderons les questions liées au financement des biotechnologies, sur lesquelles un grand journal du soir a récemment consacré un article. Y participeront :

- Monsieur Philippe POULETTY, Président de France-Biotech,

- Monsieur Charles WOLER, Président d'une jeune pousse, Neuro 3D,

- Monsieur Gilles NOBECOURT, Directeur associé d'une société de venture capital, qui nous rejoindra ultérieurement.

J'ai demandé à Monsieur Thierry JEAN s'il pouvait rester avec nous jusqu'à cette table ronde, car lui et Monsieur Charles WOLER pourront nous indiquer de quelle manière ils ont vécu ces questions de financement des biotechnologies.

Enfin Monsieur Christian PATERMANN, Directeur du Directeurat Biotechnologie, Agriculture et Alimentation à la Direction générale de la Recherche de la Commission Européenne, nous présentera les positions européennes en matière de biotechnologie.

A ces participants, s'ajoutent les membres du comité de pilotage m'ayant assisté tout au long de cette étude.

L'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques a déjà publié 81 rapports.

Créé par la loi de 1983, il discute et donne des informations en amont du processus législatif, sur les grands problèmes scientifiques et technologiques qui se posent à notre société et sur leurs implications en matière législative.

Son premier rapport, qui date de 1985 – l'Office a mis du temps à se mettre en place –, traitait des pluies acides.

Etant Président de l'Office en 1989, j'ai eu l'honneur de faire la première audition publique ouverte et contradictoire à l'Assemblée Nationale, sur l'exploitation des ressources minérales de l'Antarctique.

Le Commandant COUSTEAU a « inauguré » ce type d'auditions publiques et contradictoires. Cela se pratiquait déjà aux Etats-Unis et dans d'autres pays démocratiques ; dans le cadre des travaux d'une commission, des personnalités qualifiées sont interrogées et les séances sont publiques.

Au sein de l'Office, l'étude est confiée à un parlementaire qui, à titre individuel, examine le sujet. Je tiens à saluer la présence parmi nous de mon collègue M. le Sénateur Jean-Claude ETIENNE.

Pour l'aider à réaliser son étude, le parlementaire est assisté par des responsables des milieux scientifiques et industriels.

Ces comités de pilotage constituent aussi une originalité du travail de l'Office, qui a été introduite à l'Assemblée Nationale et au Sénat.

Le comité de pilotage que j'ai mis en place compte en son sein M. Bernard PAU, Directeur des Sciences de la Vie au CNRS qui – et je l'en remercie – en me sensibilisant à ces questions, a été à la base de cette étude.

Font également partie de ce comité de pilotage :

- Hervé CHNEIWEISS, membre du Conseil Scientifique de l'Office.

- Michel CABOCHE, de l'Institut National de Recherche Agronomique.

- François JACKOW, Directeur de la Recherche & Développement d'Air Liquide.

- Jean-Jacques DOYEN, Directeur de la Recherche Développement du Groupe Suez, qui nous a éclairés sur les problèmes de biotechnologie et d'environnement.

- Charles WOLER, ici présent.

- Lionel SEGARD, ici présent, qui est le responsable d'INSERM Transfert.

Dans le cadre de cette étude, des auditions ont été organisées en France, aussi bien à Paris que dans quelques régions françaises, et sept missions ont été effectuées à l'étranger. Au total, 150 personnes environ ont été entendues.

Il s'agit donc d'une étude de fond, commencée il y a plus d'un an. Ces longues études sont, à mon sens, nécessaires pour la compréhension de sujets complexes.

Aussi bien lors des auditions à Paris qu'au cours de trois déplacements en Auvergne, dans la région Midi-Pyrénées et dans la région Languedoc Roussillon, les avis des acteurs des biotechnologies dans les domaines de la recherche, de l'industrie, d'associations, des administrations et des organismes de financement, mais aussi d'élus régionaux, ont été recueillis.

Les sept missions à l'étranger nous ont permis d'étudier la situation en Allemagne, au Royaume-Uni et en Suisse, mais également en Hongrie pour voir la manière dont un pays nouvellement entré dans l'Union européenne traitait cette question, ainsi qu'aux Etats-Unis et au Japon, et des représentants de la Commission européenne ont été interrogés.

Nous aurions pu aller dans d'autres pays comme la Chine ou des pays émergents, mais le temps nous a manqué. Au cours de ces déplacements à l'étranger nous avons rencontré de nombreux représentants des administrations, des instituts de recherche, des groupes industriels, des sociétés de biotechnologie, des organismes de financement, des offices japonais, américain et européen des

brevets, et des chercheurs, en particulier des chercheurs français installés à l'étranger.

Ce travail était, je crois, nécessaire, même si les biotechnologies ont déjà fait l'objet de travaux parlementaires, notamment au sein de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, et si plusieurs textes de loi sont intervenus récemment dans ce domaine.

Je voudrais d'ailleurs vous dire que le texte qui transpose en droit interne la directive de 1998 sur la protection des inventions biotechnologiques a été voté lundi dernier à l'Assemblée Nationale, avec des positions européennes différentes des positions américaines ou japonaises. La semaine dernière lorsque nous en avons parlé avec Monsieur KASTLER ce n'était pas encore fait, maintenant le texte est voté.

Dans le cadre de l'examen de la loi du 6 août 2004 sur la bioéthique un certain nombre de sujets traitant de la biomédecine et des essais cliniques ont également été abordés.

Les textes sont donc en train d'évoluer.

D'autre part, il reste à transposer la directive européenne 2001-18 sur la dissémination volontaire des OGM dans l'environnement; nous aborderons ce sujet ce matin bien qu'il ne représente qu'une partie du thème qui nous réunit aujourd'hui.

J'ai déjà eu l'occasion d'en parler avec les organisations syndicales et une autre initiative a été prise par le président de l'Assemblée nationale, M. Jean-Louis DEBRE, qui a, pour la quatrième fois, mis en place ce qu'on appelle des commissions pluralistes où majorité et opposition se retrouvent sur des sujets. La présidence de la mission constituée est confiée à un membre de l'opposition et le rapport à un parlementaire de la majorité, ou inversement. En l'occurrence, j'ai été choisi comme Président de la nouvelle mission sur les organismes génétiquement modifiés et les premiers travaux ont été engagés.

Il peut y avoir une certaine confusion dans les esprits puisque je termine le travail sur les biotechnologies et que nous avons déjà démarré un travail sur la dissémination volontaire des OGM et la préparation de la transposition de la directive 2001-18.

Mon rapport sur la place des biotechnologies en France et en Europe sera rendu en janvier - nous fixerons la date dans les prochains jours - alors que les travaux sur la dissémination volontaire des OGM se termineront en avril. Nous aurons donc deux rapports sur ce sujet.

Nous avons, là aussi, décidé de fonctionner, à partir du 15 décembre, je le dis, en tables rondes publiques ouvertes et contradictoires.

Pour l'instant, nous avons fait beaucoup d'auditions « privées » d'organismes de recherche, d'organisations syndicales et nous allons poursuivre ces auditions privées.

Ces auditions seront d'abord organisées par thème, nous pouvons dire « non-contradictoires » si par exemple nous recevons les Académies ou les organisations agricoles, encore que dans un certain nombre de cas, il peut y avoir des positions très divergentes.

Ensuite nous fonctionnerons en tables rondes contradictoires avant de rendre le rapport et la presse sera invitée. Chacun pourra y assister.

J'ai terminé cette introduction et voudrais maintenant ouvrir la partie qui traite de la santé en quelques mots.

TABLE RONDE « SANTÉ »

M. LE PRESIDENT – Je voudrais d'abord souligner l'intérêt et l'importance des biotechnologies qui constituent une technologie clé. Les sciences de la vie se sont en effet beaucoup développées au cours des dernières années.

En guise de brève introduction - c'est aux témoins de parler - nous pouvons dire que le développement des sciences de la vie ne se fait pas de manière identique dans tous les pays du monde aujourd'hui.

Dans un certain nombre de pays, les impulsions ont été beaucoup plus fortes qu'ailleurs en faveur de la recherche et du développement industriel dans ce domaine, dont le marché est celui de la « biopharmacie », comme l'a souligné M. Bernard PAU qui, dans le cadre des travaux du comité de pilotage, a souhaité retenir cette dénomination.

Le marché pharmaceutique repose aujourd'hui sur des médicaments de synthèse encore à 90 %, Monsieur MULLER nous en parlera. Mais déjà des vaccins, des protéines recombinantes et des procédés de biotechnologie sont utilisés pour la fabrication. Et cette évolution s'amplifie.

La Food and Drug Administration, où je me suis rendu en octobre dernier, a indiqué qu'en 2004, parmi les médicaments nouveaux et les thérapies nouvelles agréés, ceux provenant des biotechnologies étaient plus nombreux que ceux issus des procédés traditionnels de synthèse.

Même si nous en restons encore à un nombre qui peut apparaître faible au niveau des apports des biotechnologies dans le domaine de la biopharmacie, des changements importants sont en cours.

Ces technologies appellent l'intégration de techniques différentes : la pharmaco-génomique, la bio-informatique, le criblage à haut débit.

Elles sont devenues l'un des premiers secteurs industriels mondiaux tant en volume qu'en progression annuelle et en perspectives de développement à long terme.

Lors d'un récent colloque aux Etats-Unis auquel j'ai participé avec notamment Craig VENTER et Mark B. Mc CLELLAN, qui est actuellement le responsable de Medicare et qui a dirigé la Food and Drug Administration, l'idée s'est dégagée – je la reprendrai après au cours des questions, mais je vais dès maintenant essayer de traduire ce qui s'est dit – qu'il pourrait y avoir une crise globale du secteur dans les prochaines années.

Il pourrait y avoir une crise, dans la mesure où un nombre croissant de médicaments de synthèse vont tomber dans le domaine public, alors que de moins en moins de produits nouveaux arrivent sur le marché. C'est une tendance lourde, mais je vous laisserai donner vos avis à ce sujet.

La concurrence des génériques se fait de plus en plus forte et si jamais on est absent dans le domaine des biotechnologies et des nouveaux médicaments relevant de ce qu'on appelle la biopharmacologie, la crise ne pourra pas être évitée.

Deuxièmement, les concentrations successives d'un certain nombre de groupes, - nous l'avons vu au niveau national et nous pouvons peut-être nous en féliciter si cela renforce leur position – conduisent à la disparition dans certains pays de pans entiers de la recherche-développement.

Si dans le même temps, de nouvelles sociétés ne se développent pas et si elles n'arrivent pas à trouver les financements longs nécessaires au difficile « parcours du combattant » qui permet de passer de la molécule, du candidat potentiel au médicament ayant franchi toutes les étapes pour être mis sur le marché, si jamais nous ne soutenons pas cette partie de l'industrie, nous risquons d'avoir un certain nombre de problèmes.

Il y a donc une problématique et des enjeux qui sont importants ; ils commencent à être analysés, mais nous avons un peu l'impression qu'il n'y a pas de stratégie nationale et européenne pour essayer de bien identifier ce qu'il faut faire en matière de recherche-développement, dans le secteur public, comme dans le secteur privé, pour renforcer les partenariats entre le public et le privé et pour financer les jeunes pousses tout en confortant les sociétés industrielles qui existent dans notre pays.

Ce sont des enjeux majeurs. En tout cas les analyses qui sont faites aujourd'hui ne sont pas plus optimistes que ce que je viens de vous dire.

J'ai ainsi remarqué qu'il y avait un décalage entre les conclusions du rapport remis par M. Antoine MASSON, Ingénieur en chef des Mines qui a rendu un rapport sur l'attractivité de la France dans le secteur pharmaceutique, et les propos tenus par Les Entreprises du Médicament l'année dernière lors de la conférence de presse de Monsieur LE SOURD.

Je crois qu'il faut clarifier toutes ces choses et le but de l'Assemblée Nationale aujourd'hui n'est pas de faire des réquisitoires, mais d'essayer de faire une analyse de la manière la plus claire possible pour que nous puissions formuler des propositions au niveau du Parlement.

Des avancées ont déjà eu lieu. Monsieur POULETTY a fait des propositions qui, pour certaines, commencent à se concrétiser, même si pour certains cela ne va pas suffisamment vite.

J'aborderai pour terminer les Etats Généraux de la Recherche qui viennent d'avoir lieu à Grenoble. Notamment dans le domaine des sciences de la vie, un fantastique signal d'alarme a été lancé par la communauté des chercheurs sur la nécessité de soutenir la recherche publique.

Ces chercheurs ont voulu indiquer, d'abord par des manifestations puis par leurs propositions, qu'il était important de réagir. Même si la situation reste difficile pour cette technologie clé, la partie est loin d'être perdue pour l'Europe et notre pays.

Je vais maintenant laisser les trois premiers intervenants faire un exposé initial en leur demandant d'être concis pour que nous puissions débattre entre nous après.

M. Christian BRECHOT, Directeur général de l'INSERM – Etant le premier intervenant, je propose de faire mon exposé en trois points rapides.

Le premier point – et je vous prie de m'en excuser - reprendra une partie de ce que vous venez de dire et sera sans doute présenté par des personnes sûrement plus compétentes que moi par la suite. Il me semble cependant intéressant de reprendre certains chiffres concernant les biotechnologies.

Ensuite je ferai une analyse de nos faiblesses dans la relation recherche publique recherche privée, et enfin je formulerai quelques propositions, à partir de la situation de l'INSERM, mais qui devraient dépasser son cas particulier.

Pour notre compréhension des choses dans le domaine de la santé, il faut rappeler quelques chiffres.

On estime à 24 Mds\$ le chiffre d'affaires des médicaments issus des biotechnologies, avec d'ailleurs des questions de définition qui sont toujours intéressantes. Quand on parle de biotechnologie dans le domaine de la santé, il faut

savoir si on prend uniquement en compte des produits qui viennent des recombinaisons ou pas, c'est-à-dire la notion de modification, ou si on part de l'ensemble des produits et des innovations technologiques qui viennent du domaine des sciences de la vie.

Vous avez :

- 24 Mds\$ de chiffre d'affaires qui représentent environ 6 % des chiffres totaux de l'industrie pharmaceutique, avec des prévisions de doublement sur des périodes de douze ans.

- 400 médicaments générés par les biotechnologies, couvrant environ 200 maladies et produits par environ 144 entreprises. Ce chiffre de 400 médicaments me paraît extrêmement frappant quand nous examinons la courbe au cours des dernières années.

Il y a ensuite les difficultés liées à ce secteur, en particulier les coûts et la durée entre le moment où une cible est découverte et celui où on arrive réellement à un médicament.

En ce qui concerne le secteur du diagnostic, l'INSERM a par exemple un portefeuille de 572 brevets qui a augmenté de 50 % au cours des six dernières années et à mon avis, ce point est souvent sous-estimé. Pour 90 % ce portefeuille de brevets correspond aux biotechnologies pour les médicaments et pour 10 % au secteur du diagnostic.

Ma compréhension des choses - mais je serais intéressé par l'avis d'autres personnes autour de cette table - est que ce secteur est en réexpansion et, du point de vue de l'INSERM, c'est un axe qui se révèle probablement plus important qu'il y a quelques années.

Au niveau des sociétés de biotechnologie puisque c'est bien sûr le sujet, je voudrais là aussi rappeler quelques chiffres.

En France nous avons 625 entreprises qui, dans leurs mots clefs, ont directement ou indirectement le mot *biotechnologie*, mais nous en avons – et on confirmera ou infirmera mon chiffre par la suite - environ 300 qui ont réellement une activité centrée actuellement sur les biotechnologies, qui emploient environ 10 000 personnes, la moitié d'entre elles ayant été créées il y a moins de dix ans.

Un point me paraît très frappant en tant que responsable d'un organisme de recherche publique. D'après mes informations seulement 15 % de ces sociétés bénéficient d'un personnel en mobilité venant d'un organisme de recherche publique. Ce point me paraît important.

Nous savons bien que ce chiffre de 300 doit être comparé au niveau européen à un chiffre d'environ 1 870 entreprises générant 80 000 emplois et aux Etats-Unis à 1 446 sociétés, donc un peu moins, mais 200 000 emplois.

Ayant donné ces quelques chiffres, je voudrais en venir à des questions plus directement liées aux relations entre le secteur public et le secteur privé.

Dans ce partenariat public privé, nous avons des avantages en France qui sont souvent sous-estimés et qui tiennent compte des forces de la recherche publique française.

Nous avons cependant des difficultés et je citerai en premier, les difficultés de carrière.

On peut toujours inventer des structures - et c'est là une démarche assez française -, la réalité des choses est que ce dont nous souffrons le plus, c'est de la faible mobilité et ce, malgré beaucoup de discours, de prises de position de principe entre les deux secteurs et j'y reviendrai dans les propositions.

Le deuxième point qui me paraît vraiment très important est la difficulté que nous avons à faire émerger des projets dans les phases précoces.

Nous avons dans nos laboratoires - et c'est vrai au CNRS, à l'INRA, au CEA comme dans d'autres organismes -, des « trésors » en termes de nouvelles cibles, de nouvelles molécules. Notre difficulté est de les amener, à un niveau qui soit « présentable », à un partenaire industriel pour qu'il y ait prise de risque.

Cette « preuve du concept », cette phase intermédiaire de dix-huit à vingt-quatre mois où, sur projet, on peut stimuler de façon plus rapide la présentation, la mise en forme, la preuve de concept est sûrement une grande faiblesse de notre recherche publique et de sa relation avec le privé.

Donner une visibilité de ce qui se fait dans nos organismes à nos partenaires privés constitue une autre difficulté. Dans nos discussions, je suis toujours frappé par la faible visibilité qu'ont nos partenaires du portefeuille au sens large de ce qui se fait dans un organisme de recherche comme l'INSERM et je pense que c'est vrai pour les autres.

Dans le cadre plus spécifique de la recherche clinique, il y a les essais. Le rapport d'Antoine MASSON dont vous parlez, cite l'enquête de *Quintiles* qui gère environ 10 % des essais cliniques en France et qui montre que, de 1996 à 2003, la part française dans les essais cliniques a diminué en passant de 28 à 13 %, et que nous sommes sur un rythme de pertes de parts de marché de 5 % par an dans les essais cliniques.

Cela conduit à nous interroger sur un certain nombre de procédures réglementaires, le morcellement des prises de décision et, d'une façon générale, le poids d'une bureaucratie souvent insupportable.

Je ne parlerai ni des questions de financement, même si elles sont essentielles, parce qu'elles seront reprises après, ni de la relation financement public financement privé, ni du prix du médicament qui est cependant un point tout à fait clef, ni des questions de cotation sur le marché. Tous ces points seront repris tout à l'heure.

Je voudrais souligner maintenant les avantages et un certain nombre de propositions que nous pouvons faire qui, prises isolément, n'ont évidemment aucun sens, si elles ne sont pas prises dans un effort global du pays dans ce domaine.

Je voudrais d'abord souligner que nous sommes dans une situation où nous avons une recherche publique qui permet de faire une recherche sur le moyen et le long terme, qui s'appuie sur un réseau d'infrastructures de plates-formes technologiques avec l'ensemble des plates-formes qui ont été mises en commun par le CNRS, l'INSERM, l'INRA, le CEA, au cours des trois dernières années dans le programme qu'on appelle RIO pour réunions interorganismes, le Réseau National des Génomèles, et associées au Centre National de Séquençage et au Centre National de Génotypage.

Nous avons là une plate-forme qui, clairement, n'existe pas dans les autres pays européens. Ce n'est pas du tout pour faire de l'autosatisfaction – ce n'est pas notre style -, mais clairement sur ce point, nous avons une assise extrêmement solide.

Nous avons une capacité de faire une recherche à moyen et long terme avec une puissance indiscutable et nous avons une recherche qui a marqué des signes de déclin non moins indiscutables.

Le diagnostic que je ferai personnellement sur cette question, est que s'il est faux de dire que nous avons perdu, il est exact de dire que nous pouvons totalement perdre dans les dix à quinze ans qui viennent.

Ce que nous essayons de faire à l'INSERM – c'est ma troisième partie - et qui s'intègre dans un cadre plus général, peut être décomposé de la façon suivante.

Je pense profondément qu'il faut partir des individus, je ne crois pas à des mesures qui ne placent pas les chercheurs au centre du système.

Dire cela, c'est aborder premièrement - et bien sûr cela nous dépasse, mais d'un autre côté, ça doit être traité -, la réforme de l'université.

Ce n'est pas un sujet que je dois prendre en charge à titre personnel, mais je pense que la réflexion sur les lieux technologiques, passe par la formation et la

capacité d'offrir dès 2005 aux universités la possibilité de faire des expérimentations dans un certain nombre de secteurs.

Deuxièmement, nos modalités de recrutement. La mise en place de contrats précédant le recrutement sur position permanente, de salaires qui soient des vrais salaires à un niveau élevé, permettant d'avoir également de l'argent sur projets, doit se faire en partie, mais pas en totalité, dans le cadre d'un partenariat avec l'industrie qui permette que, d'emblée, un jeune chercheur dans ses premières expériences professionnelles, soit placé dans un contexte de partenariat.

Une fois qu'on a donné des positions permanentes aux chercheurs - il est fondamental de continuer à en donner et c'est tout à fait indépendant de la discussion de fonctionnariat ou pas, qui en est une autre -, il faut leur donner aussi des capacités d'évolution et de flexibilité.

A titre d'exemple nous avons mis en place à l'INSERM - et nous l'avons concrétisé sur environ 200 de nos 2 000 chercheurs -, une formule avec laquelle, lorsqu'on a une position permanente à l'INSERM, sur la rémunération totale du chercheur :

- deux tiers correspondent à sa position permanente de base qui est inchangée ; son salaire de base est inchangé ;

- un tiers correspond à des contrats temporaires de trois à cinq ans en plus de sa rémunération de base, qui représentent une interface – d'où le nom de contrats d'interface - avec les partenaires que sont l'hôpital, l'université, mais aussi l'industrie, des agences sanitaires et des institutions internationales.

Nous avons actuellement un appel d'offres en cours dans le cadre duquel nous avons sélectionné des chercheurs qui ont été proposés à nos partenaires industriels pour bénéficier de ces contrats.

Je me permets d'insister sur ce point, parce qu'en France, je crois que nous avons un système totalement binaire. Soit on est dans la recherche publique, soit on « fait le saut » pour aller dans la recherche privée. Il n'y a aucun problème pour aller dans la recherche privée, on peut être mis à disposition, être en détachement, en disponibilité personnelle, le statut permet tout.

La question n'est pas là, mais réside dans cette dichotomie, et si on fait le saut, on a peur d'être évalué par des commissions qui ne prendront pas réellement en compte le travail effectué, ne serait-ce que l'ancienneté et les formations.

Il faut essayer d'introduire des systèmes intermédiaires dans les carrières.

Le deuxième point porte sur la création de centres de recherche, le regroupement des forces, la construction de nouveaux centres qui sont une occasion

unique de repenser l'organisation de la recherche, d'insérer les biotechnologies au coeur de ces centres de recherche ainsi que l'hôpital dans le cadre de l'INSERM.

Le troisième point concerne la preuve de concepts. Il y a des initiatives et des personnes autour de cette table qui en parleront après, y compris un appel d'offres du ministère qui va dans ce sens.

Je vais simplement reprendre ce que j'ai dit tout à l'heure, comme le soutien sur projet, parallèlement au soutien aux unités de recherche, amenant finalement un certain nombre de cibles, de nouvelles molécules à un niveau de preuves de concept, de faisabilité qui permettent réellement au partenariat public et privé de se développer, et je pense que ces points seront repris.

En ce qui concerne la réorganisation de la prise en charge de la recherche et de la valorisation dans les domaines des sciences de la vie et de la santé, je crois que nous avons un morcellement des intervenants qui est tout à fait extraordinaire. Il y a les universités, les organismes de recherches, les hôpitaux.

Lionel SEGARD est le Directeur de la filiale privée de l'INSERM, INSERM Transfert, il en parlera lui-même.

Je pense personnellement qu'on ne peut plus raisonner de façon totalement morcelée, organisme par organisme, institution par institution, dans un secteur donné et je crois que la tâche d'un intervenant dans le domaine des biotechnologies et en santé, est rendu extrêmement compliquée par la multiplicité des intervenants.

En ce qui concerne les essais cliniques – ce sera mon dernier point- je crois que la situation est tout simplement « folle ».

Nous avons l'AFSSAPS, la DGS, l'INSERM, les hôpitaux. Pour conduire un essai clinique actuellement en France, on passe devant différentes instances. Le dispositif en est rendu plus compliqué, ainsi que par l'effet de certaines mesures d'application de directives européennes.

Il est temps de créer un espace homogénéisé où un investigateur qui souhaite développer un programme innovant impliquant des essais cliniques et thérapeutiques puisse rencontrer en même temps des agences régulatrices, des experts scientifiques, des représentants du monde industriel, mais aussi des associations de patients, et avoir ainsi le moyen d'avancer de façon beaucoup plus rapide dans la définition d'essais.

L'INSERM a mis en place à cet effet une structure, le COSSEC - Comité d'Orientation Stratégique et de Suivi des Essais Cliniques – permettant une rencontre avec l'ensemble des intervenants. Il est cependant clair que c'est insuffisant et qu'il faut tenir compte du contexte, avec l'AFSSAPS, la DGS et les hôpitaux dont j'ai parlé.

Voilà quelques pistes, j'ai conscience qu'elles sont un peu « en mosaïque », mais ce sont les points qui me paraissaient importants dans ce domaine.

M. LE PRESIDENT – Merci Monsieur BRECHOT, nous entamerons la discussion générale lorsque nous aurons demandé aux trois participants de cette première partie, d'intervenir.

Nous dirons peut-être à Monsieur Bernard PAU qui a suivi cette question, de la compléter également en quelques mots pour le CNRS.

Monsieur BRECHOT a bien campé le sujet, il a indiqué qu'il y avait un problème de recherche et que ce sujet était majeur.

C'est d'ailleurs ce que disaient à l'époque les représentants d'Aventis et de Sanofi de manière séparée quand nous les avons interrogés, en déclarant que l'Etat devait faire plus en matière de recherche développement.

Je reviens au rapport de M. MASSON, de 1995 à 2001, les dépenses en R&D au niveau mondial ont augmenté de 80 % dans le secteur pharmaceutique et de 20 % en France.

En 1985 la France et le Royaume-Uni étaient au même niveau en ce qui concerne la recherche et développement dans ce secteur et en 2001, le niveau du Royaume-Uni dans ce domaine est le double de celui de la France.

La part de R&D sur la production de médicaments en France est de 13 % contre 34 % au Royaume-Uni et 43 % en Suède.

Désintéret aussi s'agissant des investissements R&D des entreprises étrangères, des « *Big Pharma* » : les dépenses sont en diminution puisque les dépenses de R&D des Big Pharma représentent 1 325 M\$ au Royaume-Uni et 379 M\$ en France.

En examinant l'ensemble des chiffres, nous voyons que, globalement, les positions françaises s'effritent.

Est-ce que c'est vrai ?

Est-ce que finalement la fusion entre Sanofi et Aventis va permettre de résister à cet effritement ?

M. Jean-Claude MULLER, Senior Vice-Président Administration et ressources, Opérations scientifiques et médicales, du groupe SANOFI-AVENTIS – Monsieur le Député, je vais essayer de répondre à deux ou trois questions de manière précise, mais je vais aussi exprimer quelques affirmations pour planter un peu le décor.

On a raison de dire que, quand on examine la décennie passée - ce qui nous permettra peut-être de nous projeter sur la décennie à venir – de l'évolution des biotechnologies – et comme Bernard PAU, je préfère le mot de biopharmacie dans ce cas parce qu'il rassemble les deux activités -, quand on prend en compte tous les critères ou indicateurs qu'on voudra bien utiliser, on constate qu'aux Etats-Unis, il y a environ deux fois plus d'activité qu'en Europe.

Il y en a deux fois plus, que ce soit pour le nombre de sociétés, le nombre de produits, le chiffre d'affaires, le nombre de produits mis sur le marché, le nombre de produits rentables, etc., c'est un fait et c'est ce qui explique que de nombreuses sociétés européennes se sont d'abord tournées vers les Etats-Unis plutôt que vers des entreprises européennes. Je ne vais pas dire qu'elles y étaient meilleures, mais qu'il y en avait beaucoup plus.

Je pense que, clairement, si le mouvement naturel s'est arrêté, il ne s'est pas encore inversé. C'est pourquoi, on retrouve encore, naturellement, un peu plus de partenaires aux Etats-Unis qu'en Europe et qu'il y a cette tendance lourde à aller voir du côté des Etats-Unis.

Sanofi-Aventis ne se tourne pas massivement vers les Etats-Unis, vous avez entendu son Président dire à plusieurs reprises qu'une des raisons de cette fusion consistait à garder un pôle extrêmement fort en Europe et tout particulièrement en France.

Quand on prend en considération nos effectifs de recherche, on constate que sur environ 12 000 personnes, il y en a un peu plus que 8 000 en Europe dont 5 000 en France. Vous voyez donc bien que, contrairement à certains autres groupes que je ne nommerai pas et que je ne chercherai pas à imiter, nous ne sommes pas dans la tendance consistant à dire que c'est mieux de l'autre côté de l'Atlantique. S'il y a des choses qui y sont meilleures, tout n'est cependant pas mieux aux Etats-Unis.

Deuxième grande affirmation, là aussi on s'est peut-être un peu trompé ou alors on a cru à certaines chimères.

Replaçons-nous encore une fois un peu en arrière. Les fondamentaux de la biologie ont été découverts il y a moins de cinquante ans. Les grandes premières applications qu'on peut identifier, sont arrivées depuis les deux ou trois dernières décennies et elles sont plutôt devant que derrière nous.

J'estime en effet que les grands progrès de la biologie sont plutôt devant que derrière nous. Il faudra s'appuyer là-dessus et tenir compte du temps nécessaire à partir du moment où des progrès de nature fondamentale sont réalisés ; il faut donc qu'énormément de choses fondamentales continuent à fonctionner en Europe, que ce soit à travers des sociétés biopharmaceutiques ou dans des instituts de recherche publics. Je crois qu'il faut qu'on attende un peu et qu'on soit plus patient.

On a tous entendu dire que dès qu'on aurait la connaissance des génomes, quelques semaines, quelques mois après, voire quelques années après, on aurait de nouveaux médicaments. Il faut se détromper, ce sera plus long. Quand on regarde toutes les grandes percées entre le moment où les fondamentaux sont établis et le moment où on a des applications industrielles, il y a quand même une à deux décennies.

Je ne serais pas pessimiste sur le fait qu'il y aura beaucoup de choses à faire dans le futur. Il y a déjà des choses en cours. Je pense qu'on commence à voir les progrès de la biopharmacie, tout particulièrement dans le domaine de l'oncologie, dans les phénomènes inflammatoires ou anti-inflammatoires. Il n'y en aura pas partout, mais ils sont en train d'arriver.

En revanche il est fondamentalement faux de dire que toute innovation vient uniquement de la biopharmacie. Vous disiez tout à l'heure qu'il y a peut-être effectivement moins de progrès qui sont faits dans le temps, moins de produits.

C'est vrai qu'il y a moins de produits qui vont au marché, mais lorsque qu'on s'intéresse au nombre de nouveaux produits qui constituent de véritables avancées thérapeutiques, ils ne sont pas tellement moindres sur les trois décennies qui viennent de s'écouler.

Il y a deux ou trois décennies, il était relativement facile dans l'industrie pharmaceutique de faire des *me too*. Le premier avait fait sa percée, le deuxième avait encore certainement une valeur ajoutée, le troisième on pouvait en débattre, quant au sixième on pouvait franchement se demander s'il y avait encore une percée.

Il ne faut donc pas comparer le nombre de produits qui ont été mis au marché, mais plutôt le nombre de produits qui ont constitué une véritable percée thérapeutique. Lorsqu'on fait cela, la tendance n'est pas aussi lourde que celle qui est publiée partout.

Au cours les vingt dernières années, sur le nombre de produits nouveaux, on compte entre quatre à dix nouveaux produits constituant une véritable percée thérapeutique et arrivant tous les ans.

Quand on est quatre, six, sept, huit, il y a des années creuses et des années pleines, mais la tendance n'est pas aussi lourde que ce que l'on voudrait faire croire partout.

M. LE PRÉSIDENT – Le chiffre que j'ai donné est celui de 2003 et c'est la tendance des deux ou trois dernières années.

Je n'ai pas non plus opposé les deux catégories. Je dis simplement qu'à un moment donné une stratégie qui consisterait à oublier que les biotechnologies sont également importantes dans le dispositif, pourrait s'avérer une stratégie à 50 %.

M. MULLER - Il ne faut pas laisser croire que le développement des produits biopharmaceutiques ou biotechnologiques sera plus simple que le développement de ceux qui sont actuellement sur le marché.

Je crois que les progrès réalisés au sein des biotechnologies vont s'appuyer sur toute une série de techniques ou technologies qui, aujourd'hui, soit ne sont pas validées soit restent à être démontrées de manière précise.

Elles sont finalement plus complexes que ce qu'on croyait. Aujourd'hui on a une bonne maîtrise de ce qu'on appelle les protéines recombinantes ; certains ont une bonne maîtrise de ce qu'on appelle les anticorps. Beaucoup moins encore ont une maîtrise technologique jusqu'à l'industriel.

Je ne parle pas que de la maîtrise de la production, mais de la maîtrise de l'outil industriel, de ce qu'on appelle les immuno-conjugués. On a vu récemment que bien que les antisens soient une technologie connue depuis une trentaine d'années, ils n'ont toujours pas fait leur percée jusqu'au bout.

La thérapie génique reste un domaine difficile, la thérapie cellulaire également. Quant au secteur du diagnostic, il faut effectivement développer les outils.

Vous voyez qu'il va falloir mener de front à peu près toutes ces approches parce qu'aucune d'elles n'est validée aujourd'hui, aucune d'elles n'a fait totalement ses preuves et il est fort possible qu'il faille les mener toutes de front.

Elles sont nettement plus complexes que ce que nous croyions tous. Elles demandent un outil industriel beaucoup plus compliqué que ce que nous croyions. Et là où nous avons eu une très grande surprise, c'est que les autorités de santé sont beaucoup plus exigeantes que nous ne le croyions sur cette maîtrise industrielle, non seulement sur tous les outils d'analyse qu'il faut avoir autour, mais aussi sur la demande des Autorités sur un certain nombre de critères exigés par les autorités sanitaires que nous n'imaginions pas.

Je ne prendrai pas d'exemple précis, mais je peux vous dire que des dossiers sont restés dix-huit mois chez les autorités de santé pour savoir si le paramètre d'eau oxygénée était de 1 ou de 3 PPM.

A ce niveau, la demande des autorités de santé est beaucoup plus exigeante aujourd'hui que nous ne l'imaginions. Il faut donc maîtriser toutes ces techniques.

La solution à tout ceci résidera évidemment dans un partenariat fort avec le secteur public. Quand les progrès, les découvertes et le premier niveau d'innovation seront acquis, il faudra évidemment s'appuyer sur ceux qui auront développé du savoir-faire, lequel sera « semi-industrialisé ». Ceci permettra effectivement de passer de la partie exploratoire du laboratoire à une partie qui permettra d'avoir les premiers lots, lesquels, eux, permettront de faire les essais cliniques, puis à une maîtrise industrielle. Nous n'y arriverons que si nous travaillons dans le cadre de ce partenariat.

Je suis très heureux d'entendre qu'au niveau de l'INSERM vous parliez de notion de projet, je crois que la réponse sera une notion de projet. Ce sera la manière dont des personnes, qui ont de la connaissance, du savoir-faire de l'innovation et qui auront travaillé ensemble, pourront faire progresser ce genre de choses.

Cela voudra dire que, lorsqu'on est dans les notions de projet, dès les phénomènes d'innovation, il faudra que les personnes aient une bonne compréhension de ce que constitue la mise sur le marché d'un produit.

Ces trois fondamentaux sont :

- de découvrir les choses qui ont un caractère d'innovation,
- de vérifier que tous les critères nécessaires pour mettre un produit sur le marché sont connus,
- d'enregistrer ces produits, c'est-à-dire passer toutes les étapes de l'enregistrement, ce qui est une connaissance d'ordre réglementaire.

Je ne dis pas une connaissance parfaite du côté réglementaire, mais je crois qu'il y a une méconnaissance assez importante dans les phases précoces concernant les pré-requis incontournables exigés par les autorités pour enregistrer les produits.

Dans ces approches de projet, il est extrêmement important qu'effectivement il y ait un partage de compétences, de connaissances, entre ceux qui savent innover, ceux qui savent industrialiser et développer et ceux qui savent enregistrer. Ce ne sont en effet pas trois métiers différents, mais un *continuum* ; il n'y a pas de frontières entre les trois.

Très clairement, si nous réussissons à avoir une collaboration forte à ce niveau, il n'y a aucune raison de croire que l'Europe prendra un retard colossal par rapport aux Etats-Unis.

Il y a un retard aujourd'hui, mais il n'y a pas de raison d'être pessimiste et de penser qu'on ne puisse pas le remonter, si l'on prend en compte les percées, les connaissances fondamentales et le réseau tel que vous l'évoquez, qu'il soit français, hongrois, britannique ou scandinave ; je crois qu'il y a là un réseau de connaissances extrêmement important.

Il ne faut pas qu'il y ait trop de saupoudrage des moyens. Il faut qu'il y ait effectivement des pôles forts, des pôles de compétences ou des pôles d'excellence, où on puisse réunir un maximum de personnes ayant une bonne connaissance interdisciplinaire, donc sans s'arrêter à une seule discipline. Et si on réussit à faire cela, je ne suis pas pessimiste du tout sur l'évolution de l'Europe.

Les progrès à venir, oui, ils sont déjà là ; je pense qu'il y a des produits dans les *pipelines*. Encore une fois, c'est tout particulièrement vrai au niveau de l'oncologie, des phénomènes inflammatoires également. Il y a toute une série de choses pour lesquelles je ne suis pas aussi pessimiste que certains collègues ou certaines Cassandra nous prédisant des évolutions assez catastrophiques.

Quant aux moyens financiers, contrairement à ce qu'on peut dire, je crois qu'ils ont toujours plus ou moins existé. Les fonds d'investissements ne sont pas nationaux, mais internationaux. Ces fonds ne vont cependant pas uniquement financer le meilleur projet scientifique, et c'est là qu'il faut faire très attention.

Je crois que pour les financements, il n'y a pas que les projets scientifiques, mais aussi la manière dont le *business* va être conduit autour de ce projet, la capacité qu'auront les personnes non seulement à mener ce projet au niveau scientifique, mais à pouvoir le défendre auprès de partenaires. Il y a eu, là aussi, peut-être un peu d'excès, de la part de personnes croyant qu'à des phases très précoces on pouvait valoriser ce genre de choses à des niveaux fondamentaux et inacceptables.

Comme les coûts – et vous le savez, mettre un produit sur le marché représente des centaines de millions d'euros- , il faut que ces risques soient partagés et qu'ils le soient de manière raisonnable. Si les *business plans* proposés ne sont pas raisonnables, les partenaires seront difficiles à trouver.

Voici un peu les propositions que je voulais vous faire.

M. LE PRESIDENT – Merci beaucoup Monsieur MULLER.

Avant de donner la parole à Monsieur JEAN qui nous parlera des petites sociétés qui démarrent, même si sa société est déjà importante et constitue une *success story* française, je voudrais dire qu'il est certain que les biotechnologies vont révolutionner le domaine de la santé.

Nous allons arriver vers de nouveaux types thérapeutiques et nous les voyons déjà apparaître. Cela ne veut pas dire – et personne ne l'a dit - que les succès remportés par les médicaments de synthèse, vont cesser, bien sûr. Il faut cependant avoir les deux volets et ces deux volets doivent être présents dans l'activité d'une grande entreprise pharmaceutique.

Ce que je ressens aujourd'hui en tant que parlementaire et observateur, c'est qu'au bout du compte la fusion de Roussel, Uclaf, Hoescht avec Rhône-Poulenc

qui a donné naissance à Aventis, les progressions de Sanofi et les acquisitions faites pour donner le Groupe Sanofi-Aventis, ne se traduisent pas globalement par un renforcement de la recherche et développement.

Vous n'avez pas cité vos concurrents, mais quand on voit ce que Novartis – j'étais à Boston –, est en train de faire aujourd'hui en termes d'installations aux Etats-Unis, on a vraiment l'impression que les sommes énormes investies sur fonds publics aux Etats-Unis irriguent le monde de la recherche.

En ce qui concerne cette masse financière énorme investie, on peut citer notamment le chiffre d'environ 27 Md\$ représentés par les fonds du NIH, suite à l'augmentation au cours des cinq années Clinton puis Bush. L'augmentation des crédits annuels du NIH qui n'atteignaient pas 4 Md\$, représentait huit fois le budget de l'INSERM. Cela montre l'importance de ces fonds qui sont vraiment énormes.

La stratégie des grands groupes est d'aller là où il y a de l'argent, car là où il y a de l'argent, il y a une concentration de cerveaux, qui attire un certain nombre de personnes.

Globalement les chiffres parlent : 10 000 emplois dans le secteur R&D au niveau de la France et 40 000 au niveau de l'Europe, un peu plus en Grande-Bretagne que chez nous, un peu plus en Allemagne, encore qu'elle connaisse des problèmes aujourd'hui dans ce domaine, contre 200 000 en 2002 ou 2003 aux Etats-Unis et on parle de 800 000 en 2007 dans ce secteur.

A un moment donné, une technologie clé apparaît et nous reviendrons tout à l'heure sur les deux récents rapports, celui de Monsieur LORENZI et de Monsieur BETBEZE, qui ont dit la même chose.

On est sans doute dans une situation critique pour des technologies clés et les sciences de la vie en sont une. Il faut donc essayer d'en analyser les causes.

Nous allons bien sûr soutenir une grande entreprise nationale dans le domaine du médicament qui apporte des emplois, mais en même temps, il faut quand même essayer de comprendre la situation actuelle.

Deuxièmement, si sur la partie médicaments de synthèse, il n'y a pas de problèmes, je ne suis pas sûr qu'en ce qui concerne la partie strictement biotechnologique, il n'y ait pas eu parfois, dans l'historique des deux entreprises qui viennent de fusionner, des erreurs stratégiques pour l'une des deux – je suis diplomate, politiquement responsable – et que l'importance des deux volets de l'industrie pharmaceutique ait suffisamment été prise en compte.

Je dis toujours ce que je ressens, il ne faut pas prétendre avoir la vérité, mais il faut que, dans un débat, chacun puisse s'expliquer.

Monsieur JEAN, vous avez démarré à Poitiers, ce n'était ni la Silicon Valley ni la Biotech Valley, et petit à petit vous avez monté une entreprise. Vous allez nous dire ce que vous faites, comment vous l'avez fait, les difficultés que vous avez rencontrées. Et dites-nous aussi comment vous feriez pour améliorer les choses si vous étiez aujourd'hui Ministre de l'Innovation.

M. Thierry JEAN, Président Directeur Général de CEREP – Merci de m'avoir invité ; oui, effectivement, vous avez parlé de jeune pousse quoique je n'aie pas vraiment l'impression de représenter une jeune pousse. Je me vois plutôt comme un vétéran de la biotechnologie aujourd'hui.

CEREP a quinze ans ; je l'ai créée en 1989 dans la région de Poitiers et même pas au Futuroscope, mais dans la campagne poitevine, au sud de Poitiers, avec au départ 19 employés. Aujourd'hui nous sommes à peu près 500 dont 350 en France. Nous avons une filiale à l'étranger, en Suisse, et quelques bureaux au Japon.

C'est donc - j'hésite à employer le mot de succès - une certaine réussite, avec une place un peu à part dans le monde des biotechnologies françaises, étant considéré qu'elle est la seule entreprise rentable en France et, à notre niveau, même pratiquement en Europe, et qu'elle est cotée au nouveau marché depuis 1998.

Je vais vous raconter très rapidement ce que nous faisons et comment nous nous sommes développés. Le *business model* que nous avons suivi nous a permis d'être à l'écart de problèmes que rencontrent beaucoup de sociétés de biotechnologie aujourd'hui, à savoir des problèmes de financement.

Nous proposons des prestations de services et des produits issus de nos technologies innovantes. C'est à ce titre, que nous méritons peut-être le titre de biotechnologie bien que ce titre nous soit souvent contesté ; nous ne nous battons cependant pas pour un nom. Nous utilisons des technologies innovantes dans le domaine de la biologie, de la chimie et de l'informatique et nous proposons des prestations.

Nous avons environ 300 clients dans le monde, Sanofi en est un, toutes les sociétés françaises de pharmacie sont nos clients.

Aujourd'hui l'essentiel de notre chiffre d'affaires est réalisé aux Etats-Unis ; seulement 15 % l'est en France et 60 % environ aux Etats-Unis.

Nous nous sommes développés en autofinçant notre recherche et développement, en bénéficiant de l'appui de sociétés capital risque au départ, avec un apport jugé très minime puisque j'ai bénéficié d'un apport de 3 MF – et je parle bien en francs - en 1989 et de 2 MF en 1991. C'est sur cette base que nous nous sommes développés jusqu'à notre introduction en bourse en 1998 sur une valorisation d'environ 60 M€.

Nous nous sommes développés grâce aux liens que nous avons créés avec les industries pharmaceutiques très tôt et en nous développant dans une logique industrielle bien plus que financière au début, en travaillant sur des prestations industrielles et la qualité scientifique des services que nous pouvions proposer, dégagant des bénéfices à partir de ces prestations et réinvestissant ces bénéfices dans une R&D permanente.

Aujourd'hui, nous investissons environ 11 à 12 M€ par an en R&D pour un chiffre d'affaires de 34 M€ l'année dernière ; ce sont donc des investissements importants.

Les problèmes auxquels nous sommes confrontés sont de divers ordres. On parlait des liens avec les organismes de recherche, les choses ont beaucoup changé- je tiens à féliciter l'INSERM et le CNRS -, mais au début ce n'était pas très facile.

Je suis moi-même issu du CNRS et j'étais en disponibilité pour création d'entreprise en 1989. Le CNRS s'est totalement désintéressé de moi et de CEREP pendant de longues années. Je trouve cela dommage, cela ne facilitait pas l'éclosion de CEREP et il y avait certainement quelque chose qui aurait pu être fait en termes de transfert de technologies.

Je disais que les choses avaient changé à ce niveau. Nous avons un excellent contrat avec l'INSERM de valorisation de travaux réalisés dans les laboratoires de l'INSERM. Nous venons de signer le même contrat avec le CNRS et je pense que c'est au bénéfice mutuel des laboratoires académiques comme de CEREP.

Nous avons également eu des problèmes de financement, spécialement au moment de l'entrée en bourse, et c'est un point extrêmement important sur lequel il faudra revenir. Je pense aujourd'hui que le problème de la biotechnologie en France réside dans le vide qui s'est créé entre de nombreuses petites structures et une industrie pharmaceutique mûre ; nous manquons de relais.

Je trouve que CEREP est trop seul ; je ne devrais pas dire cela car nous sommes deux ou trois sociétés cotées d'une taille de maturité, mais nous sommes trop peu. J'ai à peu près les mêmes chiffres que vous, Monsieur BRECHOT, sur la biotechnologie en France. Ils sont un peu plus anciens, mais le résultat est le même.

La grosse différence, le critère qu'il faut regarder, est le nombre d'emplois par société. Aux Etats-Unis et selon les chiffres, nous avons en moyenne entre 110 et 130 emplois dans une société de biotechnologie alors qu'en France le chiffre varie de 18 à 30 selon les statistiques.

En France nous avons énormément favorisé la création de sociétés sans nous intéresser et sans favoriser les conditions pour un développement performant des sociétés qui auraient passé le stade du capital risque.

Que n'a-t-on pas bien fait ?

A mon avis, en ce qui concerne le marché boursier, on ne devrait même pas parler de biotechnologie française, mais de biotechnologie au niveau européen. On devrait avoir un seul marché boursier qui permette aux sociétés innovantes d'être reconnues.

Le marché boursier ne suffit pas. Aujourd'hui, l'ISDAC est mort, le nouveau marché est mourant, le Neuer Markt est mort. Pour essayer d'avoir une structure relais, il nous reste Londres, Zurich étant exclusivement réservée aux Suisses, les marchés scandinaves qui sont totalement isolés, et pourtant il y a d'excellentes sociétés de biotechnologie en Scandinavie.

Je regrette vraiment qu'on n'ait pas créé une structure au niveau européen pour rassembler tout ce potentiel.

Il y a également les investisseurs eux-mêmes. A l'époque, en 2000, 2001 il y a eu ce boom inverse que vous connaissez. Aujourd'hui les investisseurs se sont désintéressés du secteur parce qu'ils ont vécu des expériences malheureuses, des désillusions graves.

En France on a eu le cas de Genset dont on gère encore aujourd'hui les remous avec des investisseurs qui se sont sentis trompés et qui se sont donc désintéressés du secteur. Genset n'est pas isolé dans le monde, simplement il y avait tellement peu de sociétés en France qu'il a créé un trouble qui reste encore.

De l'étranger, la France est vue comme un groupe de sociétés suscitant une certaine méfiance et aujourd'hui, en tant que société cotée, dans nos *road shows* en France, nous nous heurtons à une méconnaissance totale du secteur. Ce désintérêt fait que les gérants, qui ne connaissent pas la biotechnologie, ni les problèmes de la gestion de la R&D, ont donc peur et vont plutôt investir dans des sociétés traditionnelles.

A l'étranger, en Allemagne et en Angleterre, nous avons une tribune plus importante, mais la France apparaît trop isolée dans ce secteur.

Ce sont les principales difficultés auxquelles nous nous sommes heurtés et auxquelles nous nous heurtons encore parfois.

Si j'avais trois propositions à faire, elles seraient les suivantes.

Premièrement, nous devons continuer à travailler sur les liens entre la recherche publique et de la recherche privée.

J'ai été pendant trois ans aux NIH avant de rejoindre le CNRS en France. J'ai vu et je vois comment les NIH favorisent le transfert de technologie vers les petites structures ; c'est leur politique affichée. Nous avons connu nous-mêmes des

refus de collaboration de groupes académiques. Ils disaient qu'ils ne voulaient pas nous transférer cette technologie, même si nous la payions, parce qu'ils préféreraient aller vers les gros groupes qui étaient des sources de financement plus sûres.

C'est dommage et je pense qu'il y a beaucoup à faire dans ce domaine. Je vois par exemple que les NIH nous envoient régulièrement la liste des technologies qui seraient susceptibles de nous intéresser, donc une sorte de « catalogue » de ce qu'ils sont prêts à transférer, que nous avons malheureusement beaucoup de mal à avoir en France.

Deuxièmement, nous n'avons pas parlé des aides aux entreprises, mais je crois qu'en France, nous souffrons d'un manque de cohésion et surtout d'un manque de structures d'évaluation des projets.

Je tiens à dire qu'un projet n'est pas forcément une société ; il peut être porté par une société de taille mûre et nous en sommes un exemple. Ce dont nous manquons en France et en Europe – et je crois vraiment que cette structure devrait être européenne – est une structure d'évaluation qui, à mon avis, devrait être mixte, comporter des personnalités du secteur industriel qui seraient aptes à juger les stratégies de développement des projets, leur durabilité.

J'aimerais, à ce moment-là, qu'on réfléchisse en termes de création d'emplois plutôt qu'en termes de création de richesses immédiates pour l'investisseur.

Il devrait également y avoir dans cette structure des scientifiques de la recherche publique, qui viendraient valider la qualité scientifique de ces projets.

Je tiens à dire qu'un tel réseau existait en France, c'était le réseau GenHomme et je regrette qu'il ait été supprimé l'année dernière pour des raisons de manque de moyens.

Je ne parle pas bien sûr des manques de moyens de la recherche qui sont quand même à la base d'un grand nombre de nos difficultés et même de la difficulté des relations entre la recherche académique et la recherche privée, la recherche industrielle étant souvent vue comme un moyen de financement de la recherche publique aujourd'hui.

Troisièmement, j'évoquerai la création de ce marché boursier et une réelle politique d'éducation des gérants.

Je pense vraiment que la France - et l'Europe, mais parlons de la France – a besoin de réussites. Je pense qu'il faut comprendre que si la biotechnologie américaine est en avance sur nous, elle le doit à des succès, comme AMGEN, GENENTECH, CHIRON, et qu'en France il nous faut absolument favoriser les conditions de réussites similaires pour attirer les jeunes biotechnologies et favoriser l'éclosion des succès futurs.

M. LE PRESIDENT – Merci Monsieur JEAN.

Avant de débattre d'une façon plus large, vous pouvez peut-être, M. Bernard PAU, de manière assez courte, nous donner votre vision de responsable des sciences de la vie au CNRS, peut-être pas pour la période dont vient de parler Monsieur JEAN.

M. Bernard PAU, ancien Directeur du département des Sciences de la vie du CNRS – J'assume et j'adhère complètement à ce que vient de dire Thierry JEAN.

Je voudrais vous remercier, M. le Député, pour votre initiative ; cette étude est transversale, originale et elle apportera indiscutablement sa contribution à la relation entre la problématique sociale qui est l'objet de notre réflexion et la décision politique. Maintenant il faut en effet convertir toutes ces idées en décisions politiques.

Je partage avec Jean-Claude MULLER l'optimisme sur le fait que le meilleur est à venir dans le domaine du vivant et le fait que notre patrimoine français de recherche, de réseau et de tissu industriel est là et bien vivant et qu'on a beaucoup de choses à faire ; rien n'est perdu.

Quand on se penche rapidement sur l'évolution du domaine du vivant en tant que domaine d'exploration, on s'aperçoit qu'on est encore dans un espace peu mûre d'évolution scientifique qui n'a par exemple rien à voir avec l'évolution qu'a connue la physique depuis déjà un siècle où, à grands traits, elle a sinon résolu, en tout cas éclairé énormément notre compréhension du monde.

En ce qui concerne le vivant, nous sommes loin d'être à ce stade. Nous sommes simplement en train de passer de l'ère de la « cueillette » de l'information - aujourd'hui c'est la cueillette à haut débit – à l'ère de la synthèse de ces informations en réelles connaissances.

Nous sommes simplement à l'aube de commencer à comprendre ce qu'est l'émergence de la pensée, la relation à l'autre. Il faudra peut-être encore dix, vingt ans pour transformer tous ces éléments d'informations en connaissance de l'émergence de la conscience par exemple.

Nous sommes dans un champ d'élaboration même des processus de savoir. Il n'est pas étonnant qu'il en soit de même et le parallèle avec la physique reste. Si la physique a développé des applications extraordinaires qui, aujourd'hui, sont les fers de lance de l'industrie, c'est parce que ses bases théoriques de la connaissance du monde étaient bonnes.

Nous pouvons donc présager qu'il en sera de même dans le vivant et que là aussi, comme nous allons passer de la cueillette à la synthèse, nous allons passer finalement de la surprise de la découverte à la professionnalisation de l'innovation. C'est bien ça qui est en cause aujourd'hui, comment condenser, professionnaliser la relation entre ce champ extraordinaire de découvertes qu'est la recherche publique et ce monde d'attente de l'innovation certifiée qu'est l'industrie et derrière elle, les malades, la maladie. L'enjeu est celui-là.

Je reviendrai sur un point de sémantique, merci d'avoir repris le terme de biopharmacie. Nous sommes dans un espace où il ne suffit pas de chercher, il faut trouver, certifier l'innovation, arriver au traitement et au développement industriel. Donc, de toute façon, c'est « pharmaceutique » au sens pur.

Quand on parle de biotechnologie, très schématiquement il y a deux espaces d'activité.

Il y a l'espace de recherche qui se conclut par une production d'un agent biologique, protéine recombinante, un anticorps, ou même un procédé dans le futur de la thérapie cellulaire ou génique. Aujourd'hui c'est un champ fertile, c'est un peu moins de 10 % du marché mondial du médicament. Vous avez un peu plus de 400 Md€ pour le marché mondial en croissance régulière et un peu moins de 40 Md€ pour le marché de la bioproduction.

C'est donc un marché extrêmement prometteur. Mais gardons en mémoire qu'il représente 10 % du marché total, peut-être un peu plus dans l'avenir, et que l'extraordinaire ressource d'innovation réside dans le marché aujourd'hui encore principal, qui est celui des petites molécules.

Je veux dire simplement que la biotechnologie est présente partout, en amont de la découverte de ces substances chimiques où la chimie va jouer de plus en plus un rôle central, de même que la chimie industrielle. La biotechnologie est présente aujourd'hui.

Dans les laboratoires de Sanofi, d'Aventis ou de CEREP, je ne sais pas si on doit dire qu'on fait de la biotechnologie, on fait de la recherche exploratoire sur le vivant qui utilise les principes mêmes de la biotechnologie pour extraire l'innovation certifiée.

Ne perdons pas le cap, nous sommes bien sur deux marchés tous deux intéressants ; il n'y a aucune frontière et ce serait une grosse erreur stratégique de le croire.

Si nous réfléchissons au rapport entre ce monde extraordinairement fertile de la connaissance, pour avoir été pendant deux ans et demi à la Direction du Département des Sciences de la Vie du CNRS, comme le ferait Christian

BRECHOT pour l'INSERM, je peux témoigner que véritablement cette recherche française et européenne est fertile et féconde.

Elle nous montre aujourd'hui la voie pour ces grands paradigmes de connaissances qui seront les grandes applications pharmacologiques du futur, notamment dans la manipulation des réseaux de signalisation cellulaire.

Comment faire pour optimiser, professionnaliser ce transfert, cette innovation encore très fragile, très ténue que représente le premier brevet déposé sur une nouvelle cible potentielle ? Comment, par exemple, empêcher l'effet de dissémination métastatique d'un cancer ? Aujourd'hui des travaux permettent d'identifier quelques pistes.

A ce stade, cette innovation sous forme du premier brevet est encore extrêmement fragile. Ses chances de parvenir sur le marché mondial, si tant est que nous fournissions l'ingénierie scientifique et financière suffisantes, sont à peu près de 1 %. Cela veut dire qu'il faut faire de l'assemblage de brevets, donc en produire d'autres. Les brevets de la recherche publique ne suffisent pas, même si leur production est en progression constante en nombre.

Christian BRECHOT l'a dit, nous avons fait ensemble cette exploration. Le secteur public académique français dans son ensemble, en incluant bien sûr aussi les grandes fondations comme l'Institut Pasteur, produit aujourd'hui, bon an mal an, de 120 à 150 brevets qualifiés pré-thérapeutique, très en amont. Ce sont de plus en plus des brevets extrêmement solides parce que notre astringence dans la sélection est grande aujourd'hui.

M. LE PRESIDENT - Quand on regarde la liste des cinquante grands organismes mondiaux qui déposent des brevets, on voit que les brevets provenant des Etats-Unis représentent la moitié des brevets déposés en Europe, et que l'inverse, c'est-à-dire des Européens vers les Etats-Unis, n'est pas vrai.

Par ailleurs dans les cinquante premiers, il y a peut-être l'Institut Pasteur – et c'est le seul pour l'instant - et il est encore « limite ».

C'est juste pour dire que nous sommes loin...

M. PAU – Je conteste, nous n'allons pas faire de la comparaison inter établissements ici, mais en production de brevets et en valorisation, en ce qui concerne la recherche publique dans son ensemble – et ce sont les chiffres qui parlent –, le vivant est le seul secteur d'activité où la production de brevets du monde académique est largement majoritaire et ce, au niveau mondial et national.

Aujourd'hui le CNRS est le cinquième déposant national de brevets en France, derrière les quelques grandes entreprises qui vivent de leur brevet. Il ne peut donc pas être devancé par l'Institut Pasteur au niveau mondial alors qu'il est le cinquième en France.

En tout cas notre analyse est que la production de brevets aujourd'hui n'est pas suffisante pour donner naissance à un véritable renforcement de la bio-industrie du médicament.

Il faut simplement passer de la surprise de la découverte, comme par exemple celle liée au génie d'un homme, à un autre stade. Prenons le cas de Pierre POTIER qui, il y a quelques années, à travers une association entre une tradition de chimie pharmaceutique et l'élaboration de *process* de synthèse nouveaux, a découvert le Taxotère qui est aujourd'hui un des premiers médicaments mondiaux en oncologie.

C'est ce que j'appellerai la surprise de la découverte faisant qu'aujourd'hui le CNRS se trouve à la tête d'un montant de redevances de près de 50 M€ grâce au génie de cet homme et de cette équipe. Derrière cela, la Navelbine et d'autres molécules venant de la recherche publique arrivent dans la grande industrie.

C'est cependant insuffisant, il nous faut dix fois cela dans l'avenir proche et, pour obtenir ce résultat, il nous faut condenser un effort là même où aujourd'hui, on ne trouve ni l'argent ni l'ingénierie scientifique suffisants, c'est-à-dire à la prise en charge de ces premiers éléments d'innovation encore fragiles, qui n'ont aucune chance d'être reçus par le capital risque et peu de chance d'être perçus en tant que tels par les partenaires pharmaceutiques.

Nous sommes en voie, ensemble, le CNRS, l'INSERM, l'Institut Pasteur et d'autres, de créer un de ces modèles d'activité qui va naître dans les prochains jours et va s'appeler « l'Institut d'Innovation Thérapeutique », société de droit privé et d'intérêt public, « I2T », qui va proposer d'être un partenaire de choix pour le monde de l'investissement à risques.

Les innovations seront détectées et « mûrées » au sein de cette entreprise en partenariat étroit avec la recherche publique de façon à arriver à un stade de développement permettant non seulement le financement à risque raisonné par le monde de l'investissement, mais aussi la possibilité de transmettre à nos amis de l'industrie pharmaceutique des produits qu'elle puisse enfin prendre en charge en préclinique ou en phase précoce du développement clinique.

C'est un pari qui va être fait et, pour finir, je ferai un clin d'œil à Christian BRECHOT qui parlait de mobilité tout à l'heure ou à Thierry JEAN.

Je vous dirai que je ne suis plus Directeur du Département des Sciences de la Vie depuis un mois et demi. J'ai choisi de quitter mon bureau, d'aller « dans les soutes » et de prendre la direction de cette opération de création de l'ITT, société anonyme de droit privé créée par la recherche publique pour développer du médicament.

M. LE PRESIDENT – Avant de laisser brièvement la parole à Philippe POULETTY, je vais souhaiter la bienvenue à Monsieur Christian PATERMANN qui suit les biotechnologies au sein de la Direction de la Recherche de la Commission européenne, avec un nouveau commissaire - vous nous en parlerez en conclusion – et dire qu’aujourd’hui notre problématique s’inscrit – et c’est le titre du rapport - dans un cadre européen.

Nous avons abordé plusieurs questions, nous ne les reprendrons pas toutes, mais je laisserai Philippe POULETTY, qui le souhaite, dire un mot.

Est-ce qu’aujourd’hui, après les états généraux de Grenoble, ce qui est prévu au niveau de la recherche est suffisant ?

Est-ce qu’il faut une loi de programmation de la recherche ?

J’ai tendance à dire - il y a environ dix-huit ans que je suis dans le monde politique, mais auparavant j’ai eu une autre carrière d’universitaire et de chercheur – que le monde politique européen globalement ne considère pas que la recherche est une des toutes premières priorités. Si aujourd’hui nous ne sommes plus numéro un dans certaines technologies clés, c’est parce que la recherche vient après d’autres priorités. Il suffit d’être dans le bureau national d’un parti politique pour pouvoir en témoigner.

C’est ma perception, et je le dis de manière claire ici.

Est-ce suffisant ? Je vous demanderai de répondre rapidement à cette question.

Deuxième question, nous venons de parler pendant une heure et demie, et nous n’avons pas abordé le problème du développement des biotechnologies dans le domaine de la santé. Or quand nous aborderons l’agriculture tout à l’heure, aussi bien avec Monsieur KASTLER qu’avec Monsieur PAGESSE, nous allons tout de suite commencer avec des questions d’inquiétude de la société. Là, comme personne n’en a parlé, cela veut-il dire que ce n’est pas la priorité.

M. BRECHOT - Je me permets de dire que lorsque j’ai parlé d’un comité qui inclut les associations de patients, ce point me paraissait fondamental. Je ne crois pas qu’on pourra valider le développement des biotechnologies si on n’inclut pas les patients dans la réflexion sur leurs applications.

M. LE PRESIDENT – Absolument. Je pense comme vous, mais je me voulais provocateur. Vous l’avez dit, mais ce n’est pas ce qui est apparu comme le thème dominant.

Vous avez cette préoccupation, nous l’avons et je pense qu’un certain nombre de personnes l’ont également, mais la situation est quand même significative.

Le troisième point dont nous n'avons pas parlé est technique, Monsieur MULLER vous le connaissez.

Que vont donner ce que l'on peut appeler les biogénériques ?

Par rapport à une molécule de synthèse, le générique était quelque chose de simple. A un moment, cela passait dans le système public, globalement les procédés de fabrication étaient les mêmes, et l'industrie pharmaceutique savait comment copier. Certains le faisaient d'ailleurs très tôt, avant d'en avoir forcément les droits.

En ce qui concerne le biogénérique, les procédés sont beaucoup plus complexes ; on n'est pas du tout sûr que la technique appliquée pour fabriquer le même médicament sera la même.

Il y a eu un biogénérique en Inde récemment et on a interdit l'autorisation de mise sur le marché d'un biogénérique fabriqué dans un autre pays.

Cette question vous préoccupe-t-elle ?

Même si elle est technique, que pouvez-vous sur cette question compliquée ?

Je salue au passage Madame GUILLOU, Présidente Directrice Générale de l'INRA, qui vient d'arriver.

M. Philippe POULETTY, Président de **FRANCE-BIOTECH** - Il y a deux moteurs à la biotechnologie dans le monde : le marché boursier dont je parlerai tout à l'heure et la recherche en sciences de la vie, notamment la recherche fondamentale.

Ce n'est pas être négatif que de reconnaître les faits. On ne peut pas être schizophrène en permanence en disant que, d'un côté, la France n'a pas de moyens pour sa recherche publique, qu'elle en a trois fois moins que les Etats-Unis et ce, à PIB corrigé et, d'un autre côté, prétendre que la recherche publique est fantastique, que tout va bien.

Nous le savons très bien, les chiffres le montrent, que ce soit les différents indices bibliométriques dont on peut discuter *ad vitam aeternam* ou d'autres.

Si le CNRS, l'INSERM et l'Institut Pasteur sont bons, ils ne sont pas au top niveau mondial par rapport aux universités qui sont au centre des gros clusters. L'excellence scientifique, le très fort dynamisme sont essentiels au transfert de sauts technologiques, à l'attraction d'investisseurs et à la croissance de petites et grosses entreprises.

Si vous regardez les gros clusters dans le monde, vous avez : le centre de la Silicon Valley, avec Stanford, Berkeley, UCS, la Californie du Sud, avec UCSD notamment, Boston, avec le MIT et Harvard, l'Angleterre, avec Cambridge et Oxford.

La France, elle, doit mieux faire sinon nous ne serons pas de grands acteurs.

Bien sûr, il faut plus de moyens et si on ne vise pas un doublement des dépenses en recherche académique en sciences de la vie à cinq ou six ans, on ne sera ni dans la cour des grands ni même dans celle des moyens.

Comme Christian BRECHOT l'a dit tout à l'heure, il faut remettre le chercheur au centre et accepter de dire qu'on va distribuer les crédits surtout aux meilleurs chercheurs, aux meilleurs projets et que ceux qui ne sont pas suffisamment compétitifs sur la base d'une excellence scientifique, n'auront pas ces crédits.

Tout à l'heure nous parlerons peut-être de la réforme et nous verrons si c'est une non-réforme - de nombreux indices pourraient d'ailleurs faire craindre une fausse réforme - ou une véritable réforme qui, forcément, ne pourra pas faire plaisir à tout le monde. Mais si on essaye de ménager la chèvre et le chou, on aura une non-réforme.

M. LE PRESIDENT – Nous reviendrons sur cette question en fin de table ronde.

M. MULLER - Je suis d'accord avec Monsieur BRECHOT sur le fait que pour ces nouveaux produits issus de la biotechnologie, il faudra associer le patient pour sa compréhension.

Je rappelle simplement que dans le volet biopharmaceutique le relais naturel pour parler aux patients, sera le médecin et non pas l'industrie. Il faut donc travailler d'abord avec le médecin et ensuite avec les patients. Or nous n'avons pas d'accès direct ou nous avons difficilement accès direct à des panels de patients, ce n'est donc pas simple.

En ce qui concerne le volet biogénérique, le premier est en train d'arriver puisque nous savons que l'EPO générique va arriver.

Je vous ai indiqué très clairement tout à l'heure que le volet du dossier d'analyse autour des biotechnologies est beaucoup plus complexe, beaucoup plus difficile, beaucoup plus intriqué dans de nombreux paramètres que ne le sont de petites molécules. C'est dû tout simplement au fait que pour des molécules de synthèse, nous avons maintenant et dans beaucoup de cas, cinquante voire cent ans de recul sur la manière d'étudier un dossier d'analyse.

Ma recommandation est que les autorités soient beaucoup plus présentes sur l'étude de ces bio-équivalences qu'elles ne le sont sur les petites molécules parce que, là, le risque est vraiment nettement plus élevé.

Ce n'est pas du tout du protectionnisme. Pendant que les produits sont protégés par des brevets et bien brevetés, il faut qu'il y ait un prix important, une reconnaissance des innovations.

En revanche le biogénérique doit exister comme les autres génériques, mais les paramètres analytiques seront beaucoup plus difficiles à mettre en œuvre.

M. BRECHOT – Je vais malheureusement devoir partir, et par rapport à la discussion qu'il y aura sur la réforme, je voudrais faire un point en deux minutes.

Premièrement, je l'ai énoncé tout à l'heure, je crois que cette preuve du concept – cela a été repris dans un des schémas particuliers par Bernard PAU – est essentielle.

Dans le domaine de la santé, un enjeu est tout à fait majeur, celui de se donner la capacité de production de lots cliniques de façon beaucoup plus performante en France, avec des normes GMP. Si cela peut apparaître comme un point technique, c'est un point tout à fait majeur pour la validation d'un certain nombre d'hypothèses. Cela aurait un effet très significatif dans notre pays sur la réalisation d'un certain nombre d'essais.

Deuxièmement, je voudrais à nouveau insister sur cette notion d'harmonisation entre l'AFSSAPS, la DGS, les hôpitaux, l'INSERM, tous les autres intervenants et bien sûr les partenaires industriels ainsi que sur la manière de prendre en compte très tôt pour un investigateur l'ensemble des pré-requis nécessaires pour qu'un projet puisse aboutir.

Au niveau de la réforme, le point de vue de l'INSERM est que nous ne sommes pas en contradiction avec ce que dit Philippe POULETTY, je crois que le message que nous souhaitons délivrer – et je sais que Bernard PAU est d'accord avec cela – n'est pas un message disant que tout va bien.

Tout à l'heure, j'ai dit ce que je pensais très sincèrement, que nous devons trouver dans notre analyse l'intermédiaire entre le fait que, oui, il y a eu un déclin, il faut le dire et oui, il y a une solidité profonde et des bases pour rebondir.

Je dis cela parce que je crois que, dans la réforme, il faut que nous essayions de résister à la tentation de tout résoudre - et ce, même si cela peut révéler des approches très intéressantes - en créant uniquement de nouvelles structures et ce, sans réformer les organismes.

Nous n'aurons pas de partenariats publics/privés tant que nous n'arriverons pas à faire des choses extrêmement simples consistant par exemple à dire que sur

un raisonnement, sur un projet qui existe déjà dans les organismes, nous devrions pouvoir donner la possibilité aux chefs de projet, d'utiliser une partie des subventions pour un emploi temporaire d'ingénieur-technicien.

S'il peut apparaître curieux à des partenaires privés que cette mesure soit demandée avec autant de force dans ce cénacle par un directeur d'organisme, il s'agit cependant d'une mesure essentielle et qui se heurte à toutes les résistances au niveau des statuts et de l'organisation de notre recherche. C'est une mesure qui ne demande pas de loi, mais une volonté.

Il y a également la possibilité de donner des primes.

Ces deux possibilités sont essentielles, l'utilisation de l'argent sur des contrats, et la possibilité de donner des primes sur ces contrats à des personnes performantes.

Les enjeux financiers majeurs dépassent ce que je suis en train de dire. Mais nous ne devons pas oublier que nous n'aurons aucune relation entre le public et le privé si nous ne donnons pas un minimum d'assouplissement au fonctionnement.

Un troisième point est le contrôle a priori. Tant que la vie d'un organisme sera régie par un contrôleur financier, je pense que tout ce dont nous discutons autour de cette table sera théorique.

M. LE PRESIDENT - Les contrôleurs financiers devraient avoir du souci à se faire, mais pas tout de suite encore, ils ont déjà survécu à de nombreuses attaques. Il est cependant vrai que le contrôle a posteriori par rapport au contrôle a priori, serait déjà...

M. BRECHOT – Ce n'est pas une attaque.

M. LE PRESIDENT – Non mais le contrôle a posteriori serait une bonne évolution, nous l'avons vu sur les marchés publics.

M. Charles WOLER, Président Directeur Général de NEURO 3D – Je résumerai ce que disait Monsieur BRECHOT tout à l'heure par flexibilité. Il y a quelques mots-clefs qui sont importants par rapport au débat de ce matin.

L'industriel se délocalise, il va là où se trouvent les marchés. Etats-Unis, Europe c'est pratiquement équivalent, le problème ne se pose donc pas.

Les marchés sont là où se trouvent les financements, or, à ce niveau, il y a un décalage entre les Etats-Unis et l'Europe, et entre certains pays européens et la France. Et là, nous sommes effectivement en désavantage compétitif majeur.

Quand il y a des financements, il y a des chercheurs parce qu'il faut bien sûr financer les activités de recherche. Là encore, nous sommes probablement – et je reviens à ce que disait Christian BRECHOT – en situation un peu défavorable.

S'il y a des chercheurs, il y a des organismes et s'il y a des organismes, il y a une corrélation ou tout au moins une interface entre public et privé. Sur ce plan, il y a beaucoup de progrès à faire parce que l'excellence découle non seulement des chercheurs, mais aussi des organismes, de l'interaction entre le public et le privé.

M. Lionel SEGARD, Directeur général d'Inserm Transfert – Je voudrais réagir sur ce qu'a dit tout à l'heure Thierry JEAN sur une agence européenne qui évaluerait.

C'est vrai qu'il existe aujourd'hui un programme européen de support à la recherche et au développement, le sixième programme cadre est en cours.

Au niveau de l'INSERM, nous avons inclus toute une partie de la stratégie du rapprochement public privé dans ces logiques, avec des réseaux d'excellence thématiques sur des grandes pathologies comme les pathologies vasculaires par exemple.

On peut critiquer le sixième programme cadre sur certains choix, certaines évaluations, etc., mais je crois qu'au-delà des critiques, il est important de renforcer l'investissement de l'Europe dans le septième programme cadre.

Je crois – et je profite du fait d'être ici – que c'est aussi le rôle de nos élus de demander au niveau européen que l'effort en recherche et développement sur ces programmes cadres soit renforcé et c'est un des points souligné par Thierry JEAN tout à l'heure.

Christian BRECHOT demandait juste que j'ajoute un élément sur INSERM Transfert en ce qui concerne le financement et la création d'entreprises innovantes. Si nous manquons effectivement de financements, il en existe quand même en France.

55 entreprises ont été créées, issues de l'INSERM au cours des cinq dernières années. Nous en avons supporté financièrement dix au sein d'INSERM Transfert, pour environ 600 000 € et elles ont trouvé plus de 80 M€ de financement auprès de capital risqueurs.

Il y a quand même un manque et je crois que Philippe POULETTY parlera aussi du manque de sorties avec des projets d'innovation sur les jeunes entreprises cotées.

Je crois qu'il y a vraiment un manque dans le financement de ce transfert. Nous avons travaillé sur des réflexions sur ce sujet et il faudrait effectivement se garder de dire qu'en faisant un pas, avec par exemple une innovation thérapeutique, on a tout résolu.

M. ETIENNE – Je ferai deux remarques cher Président à propos de ce premier chapitre.

En ce qui concerne le premier aspect, par-delà ce qui peut aller bien ou mal, les sources d'inquiétude, etc., il y a certaines réalités objectives et notamment la problématique dans les biopharmacies de se trouver en bout de chaîne.

Or le bout de chaîne – et là, je parle en tant que médecin plus qu'autre chose – c'est l'essai clinique. Et quand on apprend notamment – Christian BRECHOT l'a souligné – que non seulement en France, mais aussi en Europe, les essais cliniques sont en perte de vitesse totale et que nos parts de marché diminuent considérablement, je crois qu'il serait bon qu'au plan réglementaire, on se demande enfin s'il n'y a pas, là, des mesures à prendre d'urgence pour que, précisément, ces essais cliniques puissent bénéficier d'accompagnements différents plutôt que de supporter des contraintes telles qu'on les connaît.

Comment alléger les contraintes sans faire courir de risques ?

Comment faciliter ces essais cliniques ?

Comment la France et l'Europe peuvent-elle reconquérir des parts de marché ?

Le deuxième aspect qui attire mon attention est le suivant : si, d'après ce que j'ai compris, nous ne manquons pas de brevets, nous avons même un vivier assez considérable, pour mettre tout ceci sur le marché, en revanche les opérateurs de prise de risques sont volontiers absents.

Un certain nombre d'éléments ont été introduits, comme la problématique du patient, du malade et, hier, j'étais avec Luis GARCIA au sujet de la maladie de Duchesne.

Nous voyons ce qui peut être réalisable à partir de l'accompagnement des patients, de la reconnaissance de leur place dans notre société, de ce qu'ils représentent pour dynamiser la recherche, parce qu'ils en sont précisément les premiers bénéficiaires et, en tant qu'élus, nous devons prendre ce fait en compte.

Nous avons des réussites qui viennent de s'enclencher, ça va paraître dans une revue dans huit jours et nous sommes intéressés de savoir comment cela va devenir une réalité dans le domaine du marché pharmaceutique non pas dans dix ans comme cela a été dit ici puisque Luis GARCIA affiche deux ans. Nous le verrons concrètement.

L'autre point dont je voulais parler, porte sur des petites choses comme le « catalogue » des NIH que j'ai regardé il n'y a pas si longtemps.

Pourquoi n'avons-nous pas un équivalent européen ou tout au moins français de ce vivier de brevets dans lequel toute personne intéressée pourrait aller picorer quelque chose pouvant les amener à prendre un risque ?

Ce sont les deux remarques que je voulais faire, cher Président, en vous remerciant d'avoir organisé cette réunion.

M. LE PRESIDENT – Merci beaucoup.

Nous allons faire une petite pause avant de démarrer sur la partie qui traite davantage de la biologie végétale, puis nous terminerons par le financement.

Des sujets importants ont été abordés sur les essais cliniques, la recherche, le partenariat public privé, les chartes éthiques, les discussions avec les associations de malades, la réglementation et son amélioration, et tous ces points, que nous avons déjà entendus, seront intégrés à notre rapport.

La table ronde va se poursuivre maintenant avec une autre thématique, mais tous ceux qui, même s'ils ont déjà parlé, souhaitent rester, peuvent bien sûr le faire.

TABLE RONDE « AGRICULTURE »

M. LE PRESIDENT - Nous redémarrons sur le rôle des biotechnologies dans le domaine de l'agriculture et de l'alimentation.

Au cours de cette audition, nous n'aurons pas tout traité ; nous n'aurons pas notamment abordé le rôle des biotechnologies dans d'autres secteurs. Vous savez que nous avons coutume de parler de biotechnologies verte, rouge et blanche :

- Les biotechnologies vertes sont les biotechnologies en lien avec l'agriculture l'agroalimentaire.

- En ce qui concerne les biotechnologies rouges, nous venons d'avoir un débat sur les biotechnologies et la santé.

- Les biotechnologies blanches sont l'utilisation de biotechnologies pour fabriquer de l'énergie, des produits nouveaux à partir des plantes par exemple, pour utiliser des micro-organismes génétiquement modifiés - nous n'en avons pas encore parlé –, qui interviennent pourtant de manière classique pour produire des protéines recombinantes, des enzymes, des vaccins ainsi que des molécules nouvelles.

Peut-être, Monsieur PATERMANN, nous direz-vous tout à l'heure la manière dont la Commission Européenne va développer ce secteur des biotechnologies.

Pour cette table ronde, nous aurons trois intervenants que mon collègue ETIENNE et moi-même allons interroger :

- Madame Marion GUILLOU, Présidente Directrice Générale de l'INRA,
- Pierre PAGESSE, Président de Limagrain,
- Guy KASTLER, responsable de la Confédération paysanne.

Tout à l'heure j'ai dit que dans le domaine de l'agriculture et de l'agroalimentaire, le sujet était beaucoup plus controversé. Nous nous en apercevons puisque, actuellement, une mission de l'Assemblée Nationale a été créée pour traiter du sujet des OGM, de leurs enjeux et les risques éventuels.

Quand les biotechnologies se sont développées, un certain nombre d'assertions ont été formulées, à savoir qu'il y a des bénéfices liés à la prévention de pathologies, à la réduction de l'allergénicité de certains produits, à la diminution des risques liés aux mycotoxines pour la santé, à la prévention des maladies cardiovasculaires, à l'amélioration de la qualité nutritive des aliments, à l'utilisation moindre de pesticides et de produits phytosanitaires.

On a également indiqué que cette nouvelle révolution verte pourrait constituer une solution aux problèmes de production de denrées alimentaires dans des pays qui en manquent aujourd'hui.

Mais au bout du compte, une contestation importante s'est développée. Elle a démarré dans les années 1996/1997 et je dois dire ici que le débat de la transposition de la première directive européenne en 1991 a eu lieu dans l'indifférence générale. Quand je suis intervenu sur ce texte à l'Assemblée, aucune association, aucun groupement organisé n'était venu nous en parler et nous avons transposé ce premier texte.

A l'inverse de ce qui est dit parfois, il n'y a pas un manque de législation aujourd'hui, puisqu'il y a déjà une législation, laquelle est sans doute imparfaite. J'avais d'ailleurs proposé en 1998 de la modifier, mais cette réglementation existe. Et d'ailleurs le Président de la Commission du Génie Biomoléculaire est ici dans la salle.

En second lieu, on a assisté à la montée de ce débat sur les biotechnologies et l'agroalimentaire depuis les années 1996/1997, à partir de l'arrivée des premières cargaisons de soja génétiquement modifié dans nos ports. A cette époque, il y a eu une « bataille » entre le Ministre de l'Environnement et celui de l'Agriculture, qui n'avaient pas les mêmes appréciations sur ce sujet.

A l'Office, un premier rapport, en 1998, m'a été confié sur les organismes génétiquement modifiés dans l'agriculture et l'alimentation.

Au cours de l'élaboration de ce rapport, j'ai réuni la première conférence de citoyens sur ce sujet, qui a eu lieu ici même. C'était une première en France. Quatorze citoyens qui avaient été choisis au hasard, avaient travaillé sur le sujet, se l'étaient approprié et avaient posé des questions aux experts. Ils avaient rendu un rapport qui est, ô combien, d'actualité aujourd'hui.

A l'époque, la demande visait globalement à parvenir à une identification des bénéfiques, à garantir la transparence, l'étiquetage, la traçabilité et à élaborer une réglementation européenne.

Ceci s'est fait petit à petit, nous sommes arrivés difficilement à une réglementation. Nous avons bien sûr posé la question des seuils à l'époque qui, aujourd'hui, est une question majeure car elle débouche sur la question de la coexistence de plusieurs types de cultures dans un pays, et nous avons répondu à ces questions.

A l'époque aussi les citoyens, le parlementaire que j'étais et l'Office avaient conclu qu'il fallait une liberté totale de la recherche dans ces domaines.

Le sujet qui a ensuite éclos fut celui de l'expérimentation en plein champ contre laquelle se sont déclarées un certain nombre d'organisations et d'associations.

A la fin de 2001, le gouvernement a demandé à un groupe dénommé « quatre sages »- Jacques TESTARD, Président du Commission française du développement durable, Didier SICARD, Président du Comité consultatif national d'éthique, André BABUZIAUX, Président du Conseil national de l'alimentation, et moi-même, en qualité de Président de l'Office- de réfléchir sur le sujet de l'expérimentation en plein champ.

A l'époque, les quatre sages avaient conclu à la nécessité de l'expérimentation à certaines conditions de parcimonie, de transparence et de précaution. Cela a été également balayé par un certain nombre de contestations qui sont venues depuis.

La réglementation européenne donne une définition de l'OGM. C'est compliqué et la définition a été à la fois scientifique, technique et politique.

Est ainsi considéré comme un OGM, un produit extrait d'une plante génétiquement modifiée comme la lécitine. Mais dans le texte européen, n'est pas considérée comme OGM, une enzyme extraite d'une bactérie génétiquement modifiée.

J'ai déjà dit que je ne comprenais pas forcément cette différence, mais dans toute réglementation il y a également de la diplomatie et dans toute négociation, il y a un équilibre auquel on doit parvenir.

Enfin un nouveau sujet est en train de se profiler. Les organismes génétiquement modifiés, du fait de la réticence des consommateurs qui n'en voient pas les bénéfices, ne se développent pas en grande quantité, pour les produits destinés à l'alimentation humaine.

Nous pouvons en avoir en quantité très faible dans un certain nombre de produits ; dans ce cas, il est nécessaire de l'étiqueter et un certain nombre de règles sur les seuils ont été fixées.

Nous en avons cependant beaucoup, et c'est le commerce international qui l'impose, dans l'alimentation animale.

Aujourd'hui, certains souhaitent qu'on étiquette les animaux qui auraient pu consommer des OGM. Il y a là un fossé entre le scientifique d'une part et le citoyen d'autre part, qui ne sait pas si en consommant un animal qui, lui-même, a mangé des OGM, il pourrait en consommer. A côté de la question technique, il y a une question de sensibilisation du public.

Enfin il y a la coexistence des filières. A partir du moment où il y a des OGM, quid de la filière de l'agriculture biologique, de l'agriculture traditionnelle et des OGM si, dans le même pays, on accepte que ces différents types de culture coexistent ?

A ce sujet, je vais d'abord donner la parole à Marion GUILLOU. Là aussi, comme tout à l'heure, se poseront d'autres problèmes et d'autres questions, les problèmes des chercheurs, de leur confiance dans des filières qui sont contestées par la société et de la place de notre pays – Monsieur PAGESSE l'indiquera peut-être - dans le domaine des biotechnologies végétales.

Monsieur KASTLER défendra lui, la thèse de la Confédération Paysanne.

Je souhaite d'abord qu'on reste courtois. Ici à l'Assemblée Nationale - comme au Sénat d'ailleurs - tout doit pouvoir se dire et nous devons pouvoir confronter nos avis et nos idées.

Quand nous aurons terminé cette table ronde, nous passerons à la question du financement.

Mme Marion GUILLOU, Présidente Directrice Générale de l'INRA - Je vais vous parler de biotechnologies verte et blanche et au démarrage, je reviendrai sur la définition des biotechnologies parce qu'il vaut mieux s'entendre sur ce dont nous parlons aujourd'hui.

Je pense en effet que nous parlons de choses beaucoup plus larges que les organismes génétiquement modifiés, c'est en tout cas le parti que j'ai pris en préparant cette courte présentation.

« Technologies utilisant les capacités du vivant », c'est ce que j'ai retenu parmi les nombreuses définitions des biotechnologies, et je vais énoncer quelques-uns des enjeux de ces biotechnologies dans le domaine agronomique.

Vous avez déjà largement parlé de l'innovation pour la santé de l'homme.

Concernant l'innovation pour la santé des animaux, faut-il citer le vaccin contre la rage qui est un vaccin recombinant ayant permis d'éliminer la rage en France ? Faut-il également citer l'utilisation d'anticorps et je vous donnerai au moins un bel exemple tout à l'heure ?

Les biotechnologies permettent aussi de mettre au point des produits de consommation, je ne vais pas répéter le saucisson, le fromage, le vin ou la bière, toutes ces biotechnologies traditionnelles. Au-delà, il y a la mise au point de nouveaux produits, comme les arômes, les fermentations.

En ce qui concerne les nouveaux débouchés pour la production végétale, il faut sans doute que je cite les biocarburants, la fermentation des sucres, les nouvelles voies de fermentation des sucres, tout ce qu'on appelle désormais la chimie verte.

En France c'est un sujet particulièrement important, mais je pense aussi que, pour l'Europe, c'est un sujet particulièrement important et c'est souvent à travers des procédés biotechnologiques que nous arriverons à fabriquer ces nouveaux produits, qu'il s'agisse de dégradations, de ce qu'on appelle dans notre jargon la lignocellulose, à savoir les parois des végétaux qui permettent d'obtenir ensuite des produits énergétiques, ou encore de micro-organismes et d'enzymes. Tout ceci relève des biotechnologies.

En ce qui concerne la réduction des impacts environnementaux des systèmes de production, il y a également de la biotechnologie dans les procédés biologiques d'épuration des effluents, de dépollution des effluents et je pourrai vous donner des exemples si cela vous intéresse.

Quelles sont les questions pour la recherche ?

Il est clair que le développement des biotechnologies nous fait déplacer les types de recherches pratiquées dans nos laboratoires de manière équilibrée. Je crois que dans ces cas, il faut éviter d'être victime des modes, c'est-à-dire d'oublier que la physiologie générale ou la taxonomie sont encore utiles. Cela nous fait cependant développer la biologie intégrative, la génomique, la protéomique, tout ce qui relève des biologies du vivant plus modernes.

Au-delà des types de disciplines pratiquées, cela pose également à la recherche le problème des gros investissements puisque ce sont des recherches biologiques nécessitant de gros investissements.

Cela pose également la question – et là, nous rejoignons, je pense, le débat médical - de la pré-valorisation, car ce qui sort des laboratoires est rarement utilisable tel quel. C'est ce que Christian BRECHOT a appelé la preuve du concept. L'idée est la pré-valorisation ou le développement après la mise au point, la découverte ou l'invention.

Je vais vous donner quelques chiffres sur la place des biotechnologies agricoles, car lorsqu'on parle des biotechnologies, on pense généralement aux médicaments et à la santé.

Je vais vous citer au moins un chiffre qui vous montrera qu'en Europe, si avec 61 % la santé est dominante, l'agriculture, l'agroalimentaire et la santé animale représentent 32 % des biotechnologies.

C'est minoritaire certes, mais aussi bien dans les procédés de fermentation, les mises au point de médicaments que dans les mises au point de nouveaux produits alimentaires, c'est significatif.

Il y a 7 % pour l'environnement et je vous citerai un exemple tout à l'heure puisque les digesteurs sont des bons procédés d'épuration pour un certain nombre de déchets.

Je vous donnerai maintenant quelques chiffres pour replacer les enjeux - et je pense que Monsieur PAGESSE reviendra largement sur ce sujet. J'ai voulu citer quelques chiffres pour que nous nous rendions compte de la disproportion de ce qui se passe dans le monde.

Les investissements en recherche de grandes firmes agrochimiques, qui représentent pour les biotechnologies agricoles entre 75 et 150 M\$.

J'ai également mentionné quelques chiffres sur les engagements du Gouvernement Fédéral Américain sur un des programmes, le programme génome végétal, qui est doté d'un budget de 1,3 milliard d'euros de 2003 à 2008 (contre 80 millions d'euros par an accordés au total sur fonds publics par l'Europe des 15 et un budget annuel de l'INRA de 580 millions d'euros, le budget annuel de Génoplante étant de l'ordre de 45 millions d'euros).

Cela me permet de regretter au passage - et je profite lâchement de la présence de Monsieur PATERMANN - que l'Union Européenne soit très peu engagée sur ces programmes. Si je peux me permettre au début du débat, j'affirmerai que travailler sur les génomes végétaux, leur fonction, leur expression dans un environnement, n'est pas réductible au fait de faire des OGM. En revanche ne pas travailler sur les génomes animaux, végétaux et microbiens, c'est perdre une

capacité d'être présent dans un débat international. Et il me paraîtrait extrêmement grave que la Commission Européenne ne réenvisage pas sa position dans le cadre de la préparation du septième programme cadre. J'en profite pour passer ce message.

Vous avez vu que dans le monde et chez nous, ces biotechnologies demandent des moyens plus forts que les techniques habituelles en biologie. Cela souligne la nécessité encore plus que pour d'autres sujets, de se regrouper, de focaliser les objectifs, de savoir qu'on veut travailler sur un blé résistant à la sécheresse, sur le stockage d'amidon dans le grain de maïs, d'avoir des objectifs assez clairs pour rassembler les forces autour de ces objectifs, et éviter ainsi de partir dans tous les sens.

De fait ces biotechnologies, en général et en particulier, toutes ces biotechnologies, issues de l'étude des génomes, des fonctions et de l'expression dans un environnement, sont des biotechnologies lourdes qui nécessitent une organisation de la recherche beaucoup plus collective que la biologie classique.

Je vais revenir sur les domaines d'activité de l'INRA et vous verrez que, dans chacun, je pourrai mettre des biotechnologies, à peu près partout.

Quand je parle par exemple de qualification des produits, de maîtrise environnementale des systèmes et des procédés, pour faire de la traçabilité, nous avons des biotechnologies.

Pour identifier la traçabilité de certains aliments, les biotechnologies ont été utilisées.

Elles l'ont été également pour comprendre la biodiversité, pour faire de l'ingénierie des matières premières agricoles, pour la sécurité biologique et chimique.

Je pourrais vous envoyer des exemples d'applications très concrètes des biotechnologies dans tous ces secteurs.

J'ai repéré quelques programmes de recherche en cours.

Je citerai d'abord un programme sur la maîtrise de ce qu'on appelle les écosystèmes fromagers, à savoir l'ensemble microbien extrêmement riche que vous trouvez dans un fromage, les compétitions, pour mieux comprendre ce qui se passe, étudier comment éviter qu'à un moment les pathogènes dominent les non-pathogènes, puisque c'est une fermentation avec une compétition entre les microbes. Il y a un programme de recherche collective sur cette maîtrise des écosystèmes fromagers et c'est de la biotechnologie.

Nous avons un autre programme sur les probiotiques, les organismes vivants que nous mangeons, qui vont enrichir la population microbienne. Vous

savez que nous abritons quelques milliards de bactéries et que c'est de cette manière que les systèmes s'équilibrent, le fait qu'un yaourt contienne des organismes vivants qui sont en compétition avec d'autres organismes vivants. Il s'agit d'étudier ce qui se passe, comment on peut utiliser les propriétés favorables de ces fermentations.

J'ai également voulu citer un programme européen, EADGENE. C'est un programme communautaire à base de génomique, pour trouver de nouvelles modalités de traitement des pathologies animales ainsi que de nouveaux tests de détection des maladies et améliorer la qualité des produits d'origine animale.

Un autre exemple de programme est orienté vers l'économie ; il ne faut pas oublier que lorsqu'on fait de la recherche en biotechnologie, il faut aussi faire de l'économie, des sciences humaines et sociales, pour comprendre l'effet des brevets, les structures industrielles, les questions qu'on adresse aux biotechnologies.

J'ai également voulu mentionner deux exemples très récents, qui vous donnent une idée de la diversité des débouchés de ce genre de travaux.

Il s'agit d'une part, d'un procédé de traitement des effluents d'origine agro-industrielle, qui est commercialisé. Je crois que cela date de deux ans. C'est la digestion anaérobie de déchets d'entreprises.

Et nous avons d'autre part un très beau résultat sur une bactérie insecticide, qui rend malade certains insectes vivants. Elle vit en cohabitation dans un ver et elle a des gènes codant pour des toxines qui sont pathogènes pour les insectes. Cela peut être utilisé dans le futur – et j'espère que cela le sera - pour mettre au point des insecticides à base biologique. C'est là aussi une biotechnologie.

A travers ces biotechnologies, je pense qu'on peut poser plus généralement tous les problèmes qui accompagnent l'innovation, c'est-à-dire comment, à partir d'une recherche, peut-on déboucher sur une innovation et à ce moment-là, quels sont les problèmes particuliers, à quelles questions faut-il être attentif ?

Je reprendrai ce que disait Monsieur LE DEAUT tout à l'heure, à savoir qu'une innovation est rarement quelque chose de tout blanc ou tout noir. En revanche, il faut avoir une évaluation des risques et des bénéfices de chacune des innovations. Ce n'est pas spécifique aux biotechnologies, mais il faut l'avoir en tête en particulier sur cette biotechnologie de rupture que sont les OGM par exemple.

Une innovation est aussi au-delà d'un objet technique, un changement des modes de travail, de production, une incorporation dans un contexte social et je pense qu'il faut aussi l'étudier de cette manière.

Le lien avec la politique de propriété intellectuelle est aussi important. De fait, le brevet est arrivé dans le domaine des biotechnologies ; il est assez présent. Il faut voir comment équilibrer les différents systèmes de protection, les certificats

d'obtention végétale et les brevets, comment s'assurer de l'accessibilité au patrimoine génétique, comment faire en sorte qu'il y ait une circulation des connaissances et en même temps un résultat monétaire pour celui qui a travaillé sur une recherche ambitieuse.

Enfin pour un organisme public comme l'INRA, il est très important d'être clair sur les partenariats, savoir avec qui travaille-t-on, comment, pourquoi, sur quels sujets et dans quelles conditions ?

Je me permets de vous donner un résultat très récent, pour le plaisir. C'est un résultat des biotechnologies dont j'espère que tout le monde sentira l'utilité immédiate, et qui vient d'être validé par la Commission Européenne.

C'est un nouveau test de détection de l'encéphalopathie bovine spongiforme qui utilise un anticorps permettant non seulement de mieux connaître la conformation de la protéine - c'est le côté fondamental de la découverte des chercheurs -, mais aussi une innovation puisqu'un test rapide vient d'être validé au niveau communautaire sur quelques milliers d'échantillons, pour le bovin.

C'est un test rapide, apparemment plus commode d'utilisation que ses prédécesseurs, mais c'est malheureusement un test qui se fait toujours sur cerveaux d'animaux abattus.

C'est un résultat de biotechnologie, un résultat d'un travail dans les laboratoires qui est passé par l'utilisation des biotechnologies et qui a permis de mettre au point un test qui va être utilisé concrètement pour détecter la maladie de la vache folle.

En conclusion, comme je crois que vous vouliez aussi parler du lien entre les recherches en biotechnologie et les activités de création d'entreprises, je vous citerai quelques exemples.

Bioprotein Technologies est une petite entreprise qui produit des protéines à visée thérapeutique dans le lait de lapin.

Vivalis produit une protéine à propriété vaccinale.

Il se trouve que les marchés de produits médicaux sont actuellement beaucoup plus explorés que les autres.

J'ai quand même cité l'exemple d'une entreprise, *Biorize*, qui utilise un champignon vivant en symbiose avec les racines des plantes. En inoculant ce champignon, cela favorise la nutrition – tout le monde rêve à l'assimilation de l'azote par les plantes, ressource peu limitée au niveau naturel – et l'enracinement des plantes.

C'est pour vous dire que, pour nous, la biotechnologie va de la pratique de disciplines scientifiques à la nécessité de regroupements opérationnels, jusqu'à des découvertes scientifiques et des mises au point de produits dont des entreprises assurent la valorisation.

M. LE PRESIDENT - Merci Madame GUILLOU.

M. Pierre PAGESSE, Président de LIMAGRAIN – Merci Monsieur LE DEAUT, d'abord de m'avoir invité et aussi d'organiser ce débat.

Je sais que votre souci, que vous avez d'ailleurs rappelé, à travers la conférence de consensus notamment, est d'essayer de porter à la connaissance de tous les enjeux liés à ces technologies des sciences de la vie.

Je commencerai par dire que finalement je trouve beaucoup de similitudes entre ce qui a été dit sur le médicament et ce que l'on pourrait aussi dire au sujet des technologies des sciences de la vie appliquées à l'agriculture.

Nous sommes entrés dans ce qu'on appelle l'économie de la connaissance et nous voyons un décalage important entre les investissements et l'emploi entre les Etats-Unis et l'Europe.

Tout à l'heure il était indiqué qu'il y avait des variations d'un à deux concernant les investissements et l'emploi entre les Etats-Unis et l'Europe. Pour les biotechnologies utilisées en agriculture, on peut dire que le décalage est, approximativement, d'un à quatre. Les chiffres indiqués par Madame GUILLOU corroborent bien cela.

Parce qu'il y a un marché aux Etats-Unis, des moyens affluent vers les grandes entreprises qui s'occupent de ces secteurs et le décalage est en train de s'accroître.

Je crois aussi qu'il faut souligner l'ampleur des découvertes fondamentales liées à la connaissance des génomes - et en agriculture c'est encore plus compliqué puisque vous avez au moins autant de génomes que de plantes cultivées, le fait qu'on peut étudier, en plus, les génomes d'un certain nombre d'auxiliaires - aboutit à un champ d'investigation énorme.

Vous savez qu'en ce qui concerne le séquençage du génome humain, il y a eu un programme international. Or nos plantes cultivées ont parfois des informations génétiques beaucoup plus importantes ; imaginez qu'entre le blé et le génome humain, on est devant un rapport d'un à cinq en termes d'information génétique.

Il y a donc, dans le domaine végétal, un champ d'investigation encore beaucoup plus large avec des moyens amoindris, et je me tourne également du côté de l'Europe.

Je crois que cela a été une erreur fondamentale qui, je l'espère, sera corrigée dans le septième programme, d'aborder les biotechnologies agricoles uniquement par le petit bout de la lorgnette santé alors qu'on sait que ces technologies des sciences du vivant ont des applications beaucoup plus larges.

Puisque je suis agriculteur et en même temps Président d'une coopérative dont la spécialité, le métier est l'amélioration des plantes...

M. LE PRESIDENT – Une grosse coopérative quand même.

M. PAGESSE – Tout est relatif, cela dépend à qui on se compare.

Je crois qu'il faut comprendre qu'en ce qui concerne l'agriculture et l'agroalimentaire, premier secteur économique de la France représentant quelque 200 Md€ générés par l'ensemble de la chaîne, nous ne pourrons pas durablement garder notre rang si nous n'utilisons pas les nouveaux outils qui sont à notre disposition dans le cadre du programme visant à l'amélioration des plantes.

Les outils de biotechnologie sont aujourd'hui, y compris pour les sélectionneurs, des outils indispensables pour poursuivre notre métier.

Nous pourrions tout à fait le mesurer et même si la génétique n'est pas le seul vecteur de l'amélioration de la compétitivité de notre agriculture, en trente ans, les rendements européens ont été doublés.

Que serait l'indépendance de l'Europe sur le plan alimentaire si nous n'avions pas fait ces progrès ?

Aujourd'hui l'Europe achèterait environ la moitié de sa nourriture sur le marché international, si tant est qu'elle soit disponible et que nous ayons les moyens de la payer. Et si c'était le cas, nous enlèverions le pain de la bouche de pays plus pauvres que nous.

Je dis ceci un peu rapidement et de manière lapidaire, pour simplement faire mesurer que ces nouveaux outils de la connaissance des génomes, issus du séquençage, de la génomique et de la fonctionnalité des gènes, sont des informations indispensables dans le cadre de la poursuite de l'amélioration de nos plantes.

Cette amélioration a bien entendu non seulement un rôle de sécurité alimentaire pour notre pays, mais elle doit aussi participer à la sécurité alimentaire de l'ensemble des êtres humains qui vivent sur cette planète et, demain, elle aura probablement un nouveau rôle aussi bien pour la production d'une partie de notre énergie que pour celle de biomatériaux.

On sait bien qu'en termes de recyclage, de carbone vert et de carbone fossile, on a des processus de dégradation qui sont beaucoup plus rapides. Et il y a

tout ce que Madame GUILLOU a dit sur la connaissance de ces procédés de fermentation qui peuvent nous permettre de générer des pans nouveaux d'économie.

Je dirai aussi que dans l'ensemble de la panoplie des sciences de la vie qui sont de plus en plus interdisciplinaires – et ce point a été un peu soulevé tout à l'heure -, on avance. Aujourd'hui on se rend compte qu'il n'y a pas de solutions miracles ; il faut encore des physiologistes, des sélectionneurs et, en même temps, produire de la connaissance en amont qui nous permettra de mieux cibler cette véritable amélioration des plantes.

Dans ces outils, il y a la transgénèse qui a deux applications.

C'est un outil pour améliorer ces connaissances, pour comprendre la fonctionnalité des gènes et donc mieux comprendre les interactions et la physiologie des plantes. La transgénèse est donc un outil de recherche qui nous permet le décodage d'un certain nombre de fonctionnalités.

Et puis, vous avez l'OGM, connu du grand public, qui peut être un outil d'application avec les quelques grandes applications qu'on connaît aujourd'hui et notamment la tolérance aux insectes, voire la tolérance aux herbicides, qui, dans un certain nombre de grands pays, facilite la maîtrise de la flore adventice poussant en même temps que nos plantes cultivées.

Aujourd'hui nous sommes dans une situation complètement paradoxale que Monsieur LE DEAUT a soulignée.

A partir de 1998, l'Europe a acheté des plantes OGM, notamment à travers les sojas. Sachez que nous importons plus de 55 millions de tonnes de protéines et notamment de soja, qui sont déjà issues de plantes modifiées.

En Europe où tout au moins nos animaux consomment largement des plantes issues des OGM, nous sommes dans une situation complètement paradoxale dans laquelle finalement, pour un certain nombre de raisons, y compris celles liées à la réticence de nos concitoyens et consommateurs, les agriculteurs de notre zone n'ont pas à leur disposition, la possibilité d'utiliser ces mêmes techniques.

Nous sommes face à cette situation, qui accélère le désinvestissement au moins des sociétés privées et peut-être même la démobilisation des fonds publics attribués à nos instituts, et donc le différentiel est en train de se creuser.

Aux Etats-Unis non seulement les quelques compagnies qui ont pignon sur rue mobilisent des fonds extrêmement importants – nous sommes dans un rapport d'un à cinq -, mais aussi le secteur public se mobilise et je vais prendre un exemple.

Le « *plant genome initiative* » pour le maïs aux Etats-Unis a mobilisé 143 M\$, sur cinq ans, la mobilisation française est, elle, de 10 M€.

Pourquoi y a-t-il eu ce plan ?

Le maïs est la plus grande production des Etats-Unis avec 270 millions de tonnes cette année soit presque 40 % de la production planétaire. C'est une plante tout à fait stratégique pour l'économie américaine parce que, lorsque vous détenez les clefs de l'alimentation, c'est malheureusement de la géostratégie. Faisons attention, l'Europe n'existera pas politiquement si elle n'est pas indépendante sur le plan alimentaire.

On a probablement exagéré la rapidité des bénéfices qui étaient soulignés tout à l'heure en termes de pathologies, de réduction des mycotoxines, etc. Dans le domaine de la santé on a entendu tout à l'heure qu'entre la découverte fondamentale et l'application il y avait vingt ans et il n'y a pas de raison qu'il n'en soit pas de même pour les applications agricoles. Mais ces progrès viendront.

Tout à l'heure, quand Madame GUILLOU a montré un certain nombre de travaux, que ce soit sur les champignons ou sur les bactéries pouvant sécréter des toxines qui tuent les insectes prédateurs de nos plantes cultivées, ce sont bien les prémisses de futures applications.

Ces technologies sont absolument indispensables pour réconcilier la production agricole, elle-même indispensable pour notre indépendance alimentaire qu'on a un peu oubliée parce que nos magasins regorgent de produits, et les contraintes environnementales.

Les produits indispensables issus de la chimie de synthèse pour la protection de nos plantes, « les produits de santé de nos plantes », peuvent avoir des inconvénients, y compris au niveau de notre environnement. Chaque fois qu'on aura une solution biologique, on pourra la préférer à la solution de chimie de synthèse, y compris dans ce qu'elle peut représenter en termes d'agression de notre environnement.

C'est la raison fondamentale pour laquelle les sociétés agrochimiques se sont intéressées au secteur des sciences de la vie et donc aux semences parce que la semence est le vecteur de ces technologies innovantes. Ces semences, qui arrivent jusqu'aux agriculteurs et qui font finalement la production agricole, constituent en effet le premier maillon de cette production agricole.

Aujourd'hui le challenge du semencier est d'avoir une plante résistante dans son environnement, aux conditions agro-climatiques. Là on touche l'ensemble des stress dit abiotiques, la tolérance à la sécheresse, à la salinité des sols, etc. Ces plantes doivent en même temps avoir une efficacité en termes de production et résister autant que faire ce peut à un certain nombre de bactéries, de virus, de champignons voire d'insectes.

En même temps comme dans tous les autres secteurs, les innovations entraînent une certaine segmentation du marché et la production agricole devra répondre à ces différents segments, parce que l'amidon produit pour faire du papier – 5 millions de tonnes aujourd'hui en France - devra et a déjà des caractéristiques spécifiques par rapport à l'amidon de blé qui va faire des croissants, ou encore par rapport à un blé qui va nourrir nos poulets.

Ce sont donc des investissements colossaux, multidisciplinaires, sur un marché européen qui, en termes d'applications, existe peu et qui en termes d'indépendance et de stratégie et donc de politiques, nous met dans une situation de décalage par rapport aux Etats-Unis.

Ce n'est pas seulement entre les Etats-Unis et l'Europe, j'étais récemment en Chine. Les investissements y sont colossaux, avec des programmes de rapatriement en Chine des chercheurs installés aux Etats-Unis. Vous avez également des investissements indiens, japonais et de l'autre côté une Europe qui est en train de réduire ses propres investissements.

Le coût de ces outils entraîne une concentration, comme dans le secteur pharmaceutique, si bien que les acteurs producteurs de semences se réduisent de manière drastique et que nous ne sommes peut-être pas loin d'une situation où l'Europe pourrait voir complètement disparaître ces acteurs dans ce secteur. D'où la problématique d'une certaine indépendance non seulement de notre agriculture, mais de notre agroalimentaire et finalement du choix du citoyen.

Se pose aussi bien sûr – et cela a aussi été souligné - un certain nombre de problèmes de coexistence donc de présence fortuite, de seuils de présence fortuite. Je suis un des partisans du fait que l'ensemble des agricultures puissent coexister, je ne vois de toute façon pas comment on pourrait faire autrement.

M. LE PRESIDENT – Pourrait-on aborder ce point sous forme de questions ?

M. PAGESSE – C'est d'accord.

Je voudrais simplement souligner ce décalage d'investissements qui se traduira tôt ou tard par une indépendance amoindrie et donc une zone Europe et France qui a besoin de se ressaisir pour continuer le challenge.

M. LE PRESIDENT – Merci Monsieur PAGESSE.

Monsieur KASTLER, nous essayons d'avoir des présentations assez synthétiques pour que nous puissions avoir débat.

M. Guy KASTLER, représentant de la Confédération Paysanne - Je vous remercie d'abord de me donner l'occasion non seulement de m'exprimer, mais aussi de débattre dans d'autres lieux que les tribunaux puisque malheureusement, jusqu'à

aujourd'hui en France, ce sont les seuls lieux où nous pouvons débattre entre des parties agricoles qui ne sont pas d'accord.

Je pense que c'est un signe de démocratie que nous puissions arriver à exprimer un certain nombre de problèmes dans un lieu comme l'Assemblée Nationale et le Sénat.

Je dirai encore en introduction que contrairement à Madame GUILLOU, étant agriculteur, je me contenterai de parler des OGM et non pas des biotechnologies en général.

J'ai passé ma carrière de paysan à utiliser des biotechnologies puisque j'ai fait du vin et du fromage pendant plus de trente ans de manière artisanale. Je pense cependant que le cœur du débat aujourd'hui et tel qu'il est posé par la société civile, tourne autour des OGM et non autour des biotechnologies en général qui existent effectivement depuis des millénaires.

En ce qui concerne ce problème des OGM, je commencerai par une première remarque. Au niveau réglementaire, aussi bien au niveau des lois nationales, qu'internationales ou européennes, nous sommes dans une situation schizophrénique.

D'un côté, comme beaucoup d'autres pays, l'Europe a signé le traité sur les ressources phytogénétiques qui dépend de la FAO, et qui reconnaît aux agriculteurs, de par leur rôle dans l'évolution de la biodiversité et dans le nécessaire maintien de cette biodiversité des plantes cultivées, rôle totalement irremplaçable, le droit de continuer à cultiver cette biodiversité agricole, de pouvoir ressemer leur récolte et échanger leurs semences.

Mais d'un autre côté l'article 9 de ce traité, qui évoque ce droit des agriculteurs, se conclut en précisant qu'il ne s'applique que « sous réserve des dispositions de la législation nationale et selon ce qu'il convient ».

Ceci veut dire très concrètement qu'au niveau mondial nous avons une autre réglementation, celle de l'OMC, qui impose à tous les Etats à partir des réglementations sur les droits de propriété intellectuelle, d'adopter un régime de protection de la propriété intellectuelle qui est tout à fait antagoniste avec ces mêmes droits des agriculteurs.

Vous avez vous-même souligné tout à l'heure que pas plus tard que lundi dernier, vous avez transposé en droit français un certain nombre de directives communautaires concernant ce problème de la protection de la propriété intellectuelle.

Certes dans cette loi vous avez adapté l'existence du brevet à la matière biologique, donc aux plantes, aux variétés. Vous reconnaissez effectivement que le droit de l'obtenteur et le droit du fermier, ce qu'on appelle le privilège du fermier –

je préfère quand même parler du droit du fermier à replanter sa récolte, ce n'est pas un privilège, mais un droit – sont reconnus. Ils l'étaient déjà dans la réglementation européenne des semences et prévalaient sur le brevet. Là, il n'y a donc rien de nouveau.

Vous dites qu'en dehors de ces deux droits, la protection accordée à une information génétique s'étend à tout matériel biologique dans lequel cette information est incluse, ainsi qu'à tout matériel biologique issu de la multiplication et de la reproduction de ce matériel biologique.

Cela veut dire très concrètement d'une part qu'une variété ne peut pas être protégée, mais pourtant qu'une variété peut l'être, parce qu'est-ce qu'une variété OGM si ce n'est une matière biologique dans laquelle on a mis une information génétique ?

Surtout, que va-t-il se passer – c'est inévitable, nous le voyons très bien dans les pays où les OGM sont cultivés – quand le champ d'un paysan sera contaminé par une information génétique qui est protégée ?

Comme plus de 50 % des paysans français, j'ai l'habitude de ressemer ma récolte, mais lorsque ma récolte sera contaminée par un gène protégé, à qui appartiendra ma récolte ?

Je ferai une boutade, à moins que je ne connaisse mal la loi, je ne crois pas que les animaux soient exclus de ce champ d'application.

Mme GUILLOU – Ils ne sont pas dedans.

M. LE PRESIDENT – Je ne pense pas qu'il faille aller trop loin là-dessus, car c'est un autre sujet.

M. KASTLER – C'est complètement le sujet.

M. LE PRESIDENT – Dans la loi sur la propriété intellectuelle, une disposition précise – et ce n'est pas le cas au Canada - qu'à partir du moment où l'inclusion dans une semence n'est pas intentionnelle, il n'y a pas de responsabilité. La loi française est donc claire sur ce point.

Vous avez donc une réponse ; je l'ai posée au ministre qui a confirmé mon interprétation.

M. KASTLER – Je vous remercie de cette information, mais je pense que ça va nous amener à des imbroglios juridiques inimaginables, car que se passera-t-il lorsqu'on achètera des semences contaminées ?

Au niveau animal que va-t-il se passer quand le chat de ma voisine qui sera protégé par Bayer va couvrir ma chatte ?

Allez jusqu'au bout de ce genre de questions. Ceci pour vous dire qu'aujourd'hui, nous sommes quand même face à un problème.

En dehors de ce problème de contamination, Monsieur PAGESSE a souligné le fait que ces investissements colossaux générés par la transgénèse, allaient amener une concentration de l'industrie semencière. Cela va surtout – et c'est ce que nous voyons – amener une perte extraordinaire de la biodiversité génétique des plantes cultivées.

Si on laisse passer cette réglementation internationale sur les brevets – et les OGM sont liés aux brevets parce que si vous les enlevez, il n'y a plus d'OGM -, nous allons arriver à une alimentation mondiale basée sur cinq espèces, chacune ayant quatre ou cinq variétés.

Or aujourd'hui, en termes d'autonomie alimentaire de chaque peuple et de sécurité alimentaire de chaque pays, compte tenu des changements climatiques, nous savons très bien qu'une des réponses essentielles à l'adaptation des plantes cultivées à ces changements est justement la biodiversité. Et aujourd'hui on empêche les paysans de continuer à cultiver et à développer cette biodiversité.

La réglementation des semences le faisait déjà en bonne partie puisqu'on reconnaissait le droit de replanter sa semence, mais aujourd'hui, nous avons une réglementation en France qui interdit aux paysans d'échanger leurs semences entre eux si elles ne sont pas au catalogue.

Si les semences sont au catalogue, elles sont homogènes et stables, ce qui n'est pas le cas des variétés paysannes qui, elles, s'adaptent en permanence à des terroirs différents et à des changements permanents. Comme elles sont extrêmement variables, elles ne peuvent pas être dans le catalogue et n'ont donc pas le droit d'exister.

Aujourd'hui, dans les enjeux qui existent au niveau de l'alimentation mondiale et de l'alimentation de chaque pays, nous avons ce rétrécissement de la diversité génétique des plantes cultivées, le fait qu'on en reste à quelques variétés stables et homogènes qui ne pourront pas évoluer même si on a un caractère monogénique de résistance à la sécheresse – et nous savons très bien que tous les caractères monogéniques sont faits pour être contournés et le sont rapidement – alors que seule la diversité peut répondre à cela. Et à cet enjeu, le développement des OGM ne répond absolument pas.

Le deuxième point que je veux souligner porte sur le problème de la sécurité par rapport à l'environnement.

Quand on parle de coexistence, on évoque les transferts de pollen, mais je vois qu'il y a des transferts de graminées là où il y a des transferts de pollen, à plus de vingt kilomètres ; je vois que même avec du maïs, nous avons des pollens qui

sont encore capables d'être fertiles à plus de 1 800 m d'altitude, donc je pense qu'ils dépassent les dix mètres de précaution dont on nous parle.

Je ne vais pas citer tous ces exemples, la littérature scientifique est largement documentée à ce sujet. Mais le problème fondamental est-il celui des transferts de pollen ?

L'ensemble des études démontre aujourd'hui que les contaminations ne viennent pas des transferts de pollen, mais essentiellement des transports et de la filière. Des études sont publiées à ce sujet.

J'ouvre une parenthèse pour dire qu'avec un seuil de 0,9 %, il y a quand même contamination, surtout quand on resème sa propre récolte. Si je resème ma propre récolte contaminée à 0,8 %, je ne sais pas si l'an prochain elle ne sera pas à 4 ou à 5 % ; ce sont donc de toute façon des seuils inacceptables. Je ferme ma parenthèse.

Même dans le cadre de ces seuils, l'Association Générale des Producteurs de Maïs dit être incapable de les respecter, en ce qui concerne le séchage, la transformation, les transports etc. De ce fait, ces producteurs souhaitent avoir un découpage géographique avec des zones où on cultive des OGM et des zones où on n'en cultive pas.

Je peux vous donner la citation, excusez-moi Monsieur PAGESSE, je vois que vous dites non, je vous donnerai l'origine de mon information.

Aujourd'hui on est incapable de maîtriser ces problèmes de contamination par les graines, les semences et les filières, à tel point qu'au Canada, pour une espèce comme le colza, si vous mettez du colza dans votre champ et que vous ne semez aucune graine transgénique, vous pouvez être sûr d'avoir du colza transgénique qui va pousser dans votre champ.

Je sais que la graine de colza est beaucoup plus légère que celle de maïs, que sa capacité de dormance est bien supérieure, mais les cultures de colza ont été telles au Canada qu'il y a aujourd'hui dans tous les champs des réserves de graines de colzas transgéniques qui sont susceptibles de germer.

Le problème essentiel n'est-il pas aussi dans la contamination des sols ?

Je veux parler de la contamination des sols par transfert bactérien horizontal - et la littérature scientifique est largement documentée à ce sujet -, par l'exsudation de protéines toxiques.

Qu'est-ce qu'une variété Bt si ce n'est une variété qui produit en permanence, y compris par ses racines - les accidents racinaires, c'est cela - une protéine insecticide issue par synthèse certes, mais quand même d'une bactérie du

sol, laquelle a son rôle dans le sol au niveau de l'équilibre bactérien et des équilibres microbiens dans le sol ?

Or si on produit cette bactérie en permanence dans le sol, on va générer de la part des autres micro-organismes du sol, des résistances à cette bactérie. On est donc en train de tout déséquilibrer et d'esquinter les sols à ce niveau. Or ce sujet n'est vraiment jamais, mais jamais abordé lorsqu'on parle des risques sur l'environnement.

Je ne voudrais pas non plus conclure sans parler peut-être du premier problème qui se pose à moi qui suis un paysan, celui par rapport à la santé. Certes je suis un paysan, parce que j'ai une entreprise et que je dois faire des bénéfices, mais ma première fonction est quand même de nourrir et de nourrir correctement un certain nombre de consommateurs.

Aujourd'hui en ce qui concerne les résultats scientifiques, il y a controverse dans le monde scientifique, il n'y a pas unanimité. Je voudrais redire que je suis heureux de pouvoir m'exprimer ici, mais je ne suis pas scientifique et je souhaiterais que dans de telles instances, les différents courants scientifiques puissent aussi s'exprimer sur les OGM.

En ce qui concerne les risques sur la santé, de plus en plus de résultats nous montrent que, par exemple, lorsqu'un insecte prédateur des plantes est nourri avec des insectes qui ont mangé du maïs non transgénique et arrosé de toxines Bt naturelles, il a un taux de mortalité bien inférieur à celui constaté lorsqu'il est nourri avec du maïs transgénique Bt.

Il y a d'autres expériences de ce type. Nous voyons aussi que les pommes de terre résistantes transgéniques perturbent non seulement la flore microbienne des sols, mais aussi la flore fongique. Ce n'est cependant pas le cas des mêmes pommes de terre non transgéniques avec la même protéine qui est produite.

On se rend donc compte que, là, il y a un certain nombre de problèmes. Il y a des transferts de gènes à notre système immunitaire et aux bactéries digestives des animaux et des hommes. Cela a été largement montré et documenté.

De nombreuses expériences ont été faites, mais n'ont pas été reproduites parce qu'il n'y a jamais de crédits pour les valider. On reproche à Monsieur PUSZTAI de n'avoir pas reproduit ses expériences, mais on lui a coupé les crédits.

Il a quand même montré que des pommes de terre transgéniques qui produisaient de la leptine provoquaient des proliférations cellulaires dans le système digestif des rats.

Pourquoi n'y a-t-il pas aujourd'hui de crédits pour valider ce genre d'expérimentation ?

Aujourd'hui on a des échantillons prélevés sur des vaches nourries en France avec du maïs transgénique et des échantillons prélevés sur des vaches nourries en France avec du maïs non transgénique. Ces échantillons sont bloqués dans un congélateur depuis deux ans parce qu'il manque 12 000 € pour les analyser.

Veut-on vraiment voir ce qu'il en est de ces problèmes sur la santé ?

Je conclurai en disant un mot sur le premier débat.

Un certain nombre d'intervenants sont partis. Si je n'ai rien à dire sur la recherche en biotechnologie pour faire des médicaments, j'ai en revanche énormément à dire quand on veut disséminer ça dans l'environnement au risque de le retrouver dans mon assiette.

Je vois par exemple qu'une société canadienne fait produire à du colza – et on connaît très bien les risques de transfert de gènes avec une plante comme le colza qui est beaucoup plus performante dans ce domaine que d'autres plantes -, une hirudine qui est un anticoagulant issu d'une sangsue.

Est-ce que demain, nous pouvons, nous, accepter de prendre le risque d'avoir cela dans notre assiette quotidienne et non pas dans notre armoire à pharmacie qui est pourtant la place des anticoagulants ?

Avec les transferts de gènes et de pollen, c'est quelque chose d'inévitable avec une plante comme le colza. Est-ce que nous pouvons prendre le risque d'avoir des anticoagulants dans notre assiette quotidienne ?

Ce sont quand même des produits qui ont une action sur la santé et nous sommes partis pour en manger tous les jours.

On a parlé de biopharmacie, il y a des sites Internet aujourd'hui comme par exemple au Canada, qui sur un certain nombre de données, fait appel à des agriculteurs pour cultiver des plantes transgéniques à visées thérapeutiques. Ils soulignent bien qu'on ne va pas le faire au Canada, aux Etats-Unis ni même en Europe où il y a des réglementations et une société civile qui est alertée et qui, heureusement, a encore les moyens d'avoir un peu d'expression démocratique, mais ils indiquent bien les pays qu'ils recherchent. C'est le Zimbabwe, le Pakistan, Panama, la Roumanie, la Tunisie, l'Indonésie, la Guinée.

Pourquoi vont-ils dans ces pays ?

Auraient-ils peur de venir dans les nôtres ?

Aujourd'hui je dis qu'il y a là des problèmes de fond en termes de santé qui se posent. Des problèmes de fond sont posés et aujourd'hui aucune des firmes qui a mis sur le marché des plantes transgéniques n'est capable par séquençage de prouver la stabilité génétique - je ne parle pas de la présence ou de l'absence du

gène d'intérêt qui code pour la protéine – sur plusieurs générations, des plantes qu'ils ont mises sur le marché.

Je dis que ça pose un problème énorme parce que cette instabilité génétique qui commence à être révélée par de plus en plus d'études pose aussi un problème en termes de santé.

Si on a évalué l'impact sur la santé d'une construction génétique, qu'en est-il d'une construction différente qui apparaîtra quelques années plus tard ?

Je conclurai en disant qu'en ce qui concerne les paysans que je représente ici, pour nous, avant de continuer à disséminer dans l'environnement des constructions transgéniques de ce type, la recherche fondamentale, la recherche en laboratoire doit répondre à toutes ces questions de stabilité génétique, d'impact sur la santé humaine, d'impact sur celle des animaux.

C'est du travail qui peut vraiment très bien être fait en laboratoire. L'impact sur les bactéries du sol peut également être étudié en laboratoire avant de faire courir des risques incalculables, parce qu'on ne les maîtrise pas et qu'ils sont susceptibles d'être irréversibles, à la santé des consommateurs.

M. LE PRESIDENT - Merci beaucoup pour ces introductions qui ont été un peu longues, mais nous allons quand même essayer d'avoir un petit débat avant de traiter du financement.

Je vais poser une première question à Monsieur KASTLER et croyez bien que notre rôle est d'être, comme je l'indiquais tout à l'heure, des catalyseurs de réactions et parfois des provocateurs.

Vous venez à juste titre de poser un certain nombre de problèmes scientifiques ; pour certains il y a des réponses et pas pour d'autres.

Des éléments, comme ceux concernant l'étude de PUTZAI, ont été cités avec lesquels je suis personnellement en désaccord d'un point de vue scientifique. Si vous donnez des leptines à des rats, les rats seront malades ; vous n'avez pas besoin qu'ils soient OGM. Les leptines sont des produits toxiques. Et si vous prenez de surcroît des pommes de terre, il y a de la solanine qui est déjà toxique. C'est donc une double toxicité.

Cette affaire a fait les manchettes des journaux au cours de l'été 1998 ; à mon avis ce sont des informations basées sur la peur et non pas sur une expérience ayant été discutée au sein de comités de lecture internationaux.

Que des expériences nouvelles soient faites, oui, mais l'exemple précis que vous avez cité n'est pas pour moi un exemple de démocratie dans le domaine de la science.

A un moment des choses ont été affirmées, un journal les a reprises à l'époque, c'était au cœur de l'été, et les autres journaux ont suivi. Je n'attaque pas un journal, c'était dans tous les journaux et la télévision c'est bien pire. Quand on affirme quelque chose et qu'on est seul, l'avantage est qu'on ne peut en discuter.

La question provocatrice que je vais vous poser est la suivante.

Vous posez des vraies questions et nous devons débattre de ces questions à l'Assemblée Nationale, mais en même temps, en refusant les expérimentations en champ et notamment des expérimentations de recherche, vous interdisez qu'on donne des réponses à vos propres questions.

Je vous ai posé la question l'autre jour, je vous la repose parce que vous n'y avez pas répondu. J'ai une deuxième occasion de vous la poser et, dans les tables rondes contradictoires que nous aurons, je la reposerai.

Vous posez de bonnes questions, car vous avez ouvert le débat, et si aujourd'hui en France nous pouvons dire que nous sommes exemplaires en ce qui concerne un certain nombre de sujets, c'est sans doute parce qu'il y a des personnes qui se sont posé des questions. Néanmoins quand on refuse de répondre à des questions, cela devient difficile.

Je vais prendre l'exemple du caféier du CIRAD, une expérience de quatre années menée en Guyane. Toutes les conditions de sécurité avaient été prises. La destruction n'a pas été revendiquée et c'est quand même bizarre.

C'était une expérience conduite au cœur de la forêt, entre Sinnamary et Kourou, à un endroit où il n'y a pas de caféier sauvage à proximité, et destinée à mesurer le flux de pollen pour effectivement pouvoir répondre à ces questions.

Alors qu'il y avait une demande d'autorisation qui avait été renouvelée, que la CGB avait réexaminée - il fallait, chaque année se prononcer sur la poursuite de l'expérimentation -, au bout de quatre ans, les plants ont été coupés et personne n'a revendiqué cette destruction.

A mon avis, au regard de la science et des questions que vous posez, ce n'est vraiment pas très correct. Encore une fois je précise que personne n'a revendiqué cette destruction de caféier.

Il en est de même quand on essaye d'arriver – comme l'INRA à Colmar - à un débat avec le public autour d'une expérimentation où cinquante plants sont des porte-greffes, pour étudier la possibilité de résistance à des virus, qu'il n'y a aucune possibilité de dissémination, que la demande a été faite, que la CGB a donné un avis favorable, et que cette tentative échoue, parce qu'il est politiquement compliqué de répondre à des questions difficiles.

Monsieur KASTLER, je vous pose donc cette question : ne faut-il pas répondre à des questions scientifiques et laisser la science se développer pour répondre à vos interrogations ?

M. KASTLER – Je n’entrerai pas dans la polémique au sujet de Monsieur PUTZAI, ce n’est pas dans mes compétences.

Je ferai remarquer que si aujourd'hui vous tapez sur un moteur de recherche le mot « instabilité », vous avez plus de 400 études qui sortent. Peut-être que la moitié d’entre elles ne sont pas valables, mais j’aimerais quand même qu’on me réponde.

Aujourd'hui, en ce qui concerne ce débat sur l’instabilité, il n’y a pas de réponse et en ce qui concerne les problèmes de toxicité de plantes transgéniques, c’est-à-dire une toxicité qui n’est pas directement liée à la protéine produite ou à la présence du gène, il y a de plus en plus d’études et on n'a pas de réponse.

Pour répondre directement à votre question, je dirai que, ne serait-ce que cette année, la majorité des essais sont des essais du GEVES réalisés pour inscription au catalogue et non pas des essais de recherche fondamentale. Par rapport à cela, il s’agit d’imposer, d’anticiper sur la réglementation et sur les autorisations, pour arriver à mettre sur le catalogue un maximum de variétés transgéniques.

Je vous ai indiqué le problème que cela posait par rapport aux brevets et aux droits des agriculteurs, nous n’avons pas de réponse à ce sujet et nous sommes obligés d’intervenir.

En ce qui concerne les réponses aux questions que nous posons, soyons extrêmement clairs. Pour étudier de manière fondamentale et en milieu ouvert et pas en laboratoire, les flux de pollen, on n'a pas besoin d'avoir des pollens transgéniques, on sait le faire avec des pollens non transgéniques que ce soit sur colza, caféier ou autre.

On n’a pas besoin d’imposer, parce qu’il y a, là, une volonté délibérée – en tout cas nous n’analysons ainsi -, de dissémination de gènes transgéniques au maximum dans l’environnement pour mettre l’ensemble de la société devant le fait accompli, un peu comme si on lui disait que de toute façon elle n’y peut rien, que des gènes transgéniques, il y en a partout.

Aujourd’hui en ce qui concerne cet exemple des flux de pollen, on peut faire les études sans disséminer des gènes transgéniques et on aura exactement les mêmes réponses.

Je vous ai indiqué l’autre jour – excusez-moi Madame GUILLOU - que lorsque nous avons interrogé Monsieur RIBA au tribunal à Foix, il ne savait pas qu’à moins d’un kilomètre de l’essai de colza, il y avait un rucher.

Une expérimentation a été faite pour étudier les flux de gènes avec du pollen transgénique alors qu'on pouvait très bien la faire autrement qu'avec du pollen transgénique. Mais aucune étude préalable du risque d'impact de cette expérimentation n'avait été faite.

Dans ce cadre, nous n'acceptons pas ce type d'expérimentation.

M. LE PRESIDENT - Cela veut dire que vous contestez la CGB.

M. KASTLER – Je dis que dans ce cas, une erreur a été commise et qu'elle est flagrante.

M. LE PRESIDENT - Les essais sur le riz à Montpellier étaient en serre et certains de chez vous ont dit que c'était une erreur.

M. KASTLER – A la date où les essais en serre ont été détruits, ils devaient avoir lieu en Camargue. C'est parce que les paysans de Camargue ont refusé qu'ils ont été réalisés en serre. Excusez-moi, nous avons aussi l'information parce que nous fréquentons aussi les paysans de Camargue ; cela a été dit au tribunal.

Le but de cette expérimentation était bien la mise sur le marché.

Aujourd'hui nous avons un certain nombre de plantes qui sont à la base de l'alimentation mondiale. Nous avons le maïs et le centre d'origine du maïs a été contaminé de manière irréversible par des gènes transgéniques. Comment pouvons-nous avoir du maïs non transgénique dans notre assiette encore pendant longtemps ?

Une autre plante est le blé. Les Etats-Unis en Irak, qui est le centre d'origine du blé avec les pays voisins, viennent de faire passer une loi sur les semences qui interdit aux paysans de ressemer leur blé et qui les obligeront à acheter la semence des semenciers et donc des gènes. On est en train de contaminer le centre d'origine du blé.

Est-ce que nous allons accepter que la recherche française publique soit responsable d'une contamination irréversible du centre d'origine du riz, en exportant dans le centre d'origine qui est l'Asie, des riz transgéniques.

A ce sujet il y a un certain nombre de choses qu'il faut arrêter tant qu'on ne répond pas à un certain nombre de questions. Et on peut répondre à la plupart de nos questions avec de la recherche en laboratoire sans passer en milieu ouvert. Et vous ne me ferez pas dire que l'expérimentation du CIRAD n'était pas destinée à aller en milieu ouvert.

Mme GUILLOU – Je vais simplement revenir sur quelques éléments.

Heureusement que l'organisation de débats sur les OGM ne date pas que d'aujourd'hui. A mon avis, les chercheurs de l'INRA ont dû participer – et je pourrai vous le chiffrer si cela vous intéresse - à quelques centaines de débats avec des personnes de la Confédération Paysanne ainsi qu'avec d'autres, partout en France ; il y a eu des débats un peu partout.

J'ai débattu moi-même plusieurs fois avec des personnes de chez vous dans la mesure où on se pose des questions et qu'il faut en parler.

M. KASTLER – Je parlais de Limagrain et pas de l'INRA.

Mme GUILLOU - Heureusement ce n'est pas la première fois qu'il y a un débat et les débats ne sont réservés ni à l'Assemblée Nationale, ni au Sénat, ni aux tribunaux, même si je suis particulièrement heureuse qu'il y en ait un aujourd'hui.

Deuxièmement, on peut certes faire la plupart des expériences en serre. Mais comment faites-vous l'expérience détruite cette année, sur les effets dans un environnement de l'utilisation de plantes OGM et de leur croisement en milieu naturel et en conditions naturelles avec des plantes non-OGM, autrement que dans la nature ?

Comment faites-vous de la biovigilance pour savoir ce que donne un essai d'OGM croisés avec des non-OGM dans la nature autrement que dans la nature ?

Je ne sais pas faire une serre grandeur nature.

En ce qui concerne cet essai, je ne vous demande pas qu'on fasse des essais n'importe comment, et d'ailleurs on l'a montré, mais dites-nous comment on répond à certaines questions autrement que par des essais grandeur nature et dites-nous pourquoi vous avez peur qu'on mène ces essais, pourquoi cet essai a été arraché. Notre collègue GOUYON lui-même disait que s'il avait été là, il aurait essayé d'empêcher l'arrachage.

Il y a des moments où vous vous posez des questions, où nous nous posons des questions sur les effets environnementaux de certaines constructions OGM, pourquoi ne laisse-t-on pas l'expérimentation se faire ?

Je ne connais pas la réponse à l'avance, il est cependant sûr que tout le monde est intéressé par la réponse. Pourquoi est-ce qu'on détruit l'essai ?

Je me demande si on ne devrait pas plutôt avoir une discussion pour savoir sur quoi on a des questions, dans quelles conditions on mène l'expérimentation, dans quelles conditions de suivi par une commission locale de transparence l'essai est réalisé. A ce moment-là, on pourra le laisser se dérouler puisqu'il répondra à des questions précises dont tout le monde a envie d'avoir la réponse.

On ne demande pas des milliers d'essais en France. Comme vous le savez, l'INRA n'a plus qu'un essai publié en champ en France, c'est vrai que la pression est forte.

Ne serait-il pas raisonnable de se mettre d'accord sur des listes de questions que tout le monde se pose, que les gens soient pour, contre, ouverts ou neutres ?

A ce moment-là, on aurait un comité de suivi de l'essai en plein champ qui permettrait d'établir des précautions et de connaître les résultats.

Ce qui me choque dans les dérapages récents, c'est que dans ce genre d'expérimentation que l'INRA suivait - elle a été arrachée cette année, nous n'étions pas les opérateurs, mais le conseil scientifique -, nous n'avons plus le moyen de répondre à ces questions de base.

M. LE PRESIDENT – Je voudrais vous dire que nous aurons une table ronde dans le cadre de l'autre étude sur ce thème, qui sera beaucoup plus longue. Je sais que nous sommes frustrés, nous abordons beaucoup de sujets, trop sans doute, mais nous voulions traiter globalement la question des biotechnologies.

Nous avons également la chance d'avoir Monsieur Marc FELLOUS dans la salle. Malgré ma proposition, il n'a pas voulu venir à la table, mais je vois qu'il s'est laissé convaincre. Monsieur FELLOUS est le Président de la Commission du Génie Biomoléculaire.

M. POULETTY - En tant que médecin et scientifique, je dirais que vous êtes extrêmement brillant pour faire peur à nos concitoyens, mais il y a quand même 70 millions d'hectares de culture OGM, cumulativement plusieurs centaines de millions d'hectares.

Citez-moi un incident ou un accident sanitaire. On ne peut pas dire n'importe quoi et dire qu'on va avoir des anticoagulants dans nos assiettes et faire peur en permanence.

Connaissez-vous des exemples de drogués à l'héroïne, aux opiacés, qui ne sont pas des OGM ?

Vous savez que les opiacés sont extraits du pavot. Est-ce que beaucoup de personnes deviennent dépendantes aux opiacés parce que des pavots viennent contaminer leur assiette ?

La France ne sera pas un acteur dans les OGM qui sont une très grande avancée devant être bien sûr réglementée et encadrée. Mais allez regarder de façon très objective vingt ans d'expérience sur 70 millions d'hectare et faire la liste des incidents ou accidents sanitaires et écologiques.

En tant que citoyen je trouve extrêmement choquant qu'une minorité s'arroge le droit antidémocratique et illégal d'aller arracher des plantes qu'elles soient à visées thérapeutiques ou expérimentales. C'est très choquant.

Moi qui m'intéresse à l'alcoolisme et à sa prévention, je ne pense pas qu'il soit nécessaire que les malades, leur famille ou ceux qui luttent contre l'alcoolisme aillent arracher vos vignes pour diminuer la production et la consommation d'alcool.

M. PAGESSE - J'aurais beaucoup de remarques à faire sur ce qui a été dit, mais je n'en ferai que quelques-unes.

En ce qui concerne la biodiversité, je disais que les OGM étaient aussi utiles aux recherches. Les mutants que nous créons augmentent la biodiversité et ne la réduisent pas et ce, contrairement à ce qui a été expliqué tout à l'heure.

Il y a bien sûr toute la question sur la liberté et donc le droit du fermier et l'exception du sélectionneur dans le processus de l'amélioration des plantes.

Nous militons pour faire en sorte que, quelle que soit la protection des plantes, le métier de sélectionneur puisse être perpétré, y compris en utilisant comme matériel de base le matériel biologique protégé, comme c'est prévu.

En ce qui concerne l'AGPM, comme j'en suis le Vice-Président, je connais un peu cette histoire. L'AGPM a simplement répété une des études fondamentales faites par l'INRA en disant qu'au seuil de 1 %, le surcoût de la production est tel que si les cultures étaient développées, il serait difficile de respecter ce seuil, parce que c'est un seuil économique.

Nos flux de pollen existent déjà entre deux parcelles de variétés différentes. Et il est sûr que s'il y a un transgène, il y a des flux entre les parcelles de proximité. Mais les Japonais ont fixé un seuil réaliste à 5 %, les Suisses à 3 % et même les Bio chez nous, en dehors de ce qu'on appelle la présence fortuite, sont aussi à 5 %.

Pourquoi, peut-on étiqueter un aliment bio, donc pur, à 95 %, et avoir un seuil différent pour les OGM ?

En ce qui concerne la destruction des essais, je suis malheureusement bien placé parce que nous menons ensemble des travaux avec l'INRA, et il n'y aura bientôt plus que nos propres travaux.

Une des questions que nous nous posons est de savoir si nous n'allons pas aussi délocaliser. Comme je suis aussi agriculteur, je dis que les intérêts de mon pays sont de poursuivre l'expérimentation dans ce même pays. Mais le comportement, y compris malheureusement de quelques collègues, me peine un peu.

En ce qui concerne les essais détruits au moins dans ma région, ce n'était pas des essais de pré-commercialisation, mais des essais pour connaître la fonctionnalité.

Le champ de Marsa détruit comportait des essais sur le comportement des gènes sur la tolérance à la sécheresse, l'assimilation de l'azote et sur la digestibilité, simplement pour faire avancer la connaissance et mieux comprendre la fonctionnalité des séquences en question pour avoir des informations pour éventuellement mieux sélectionner.

Nous étions donc loin d'un essai de pré-commercialisation, c'était un essai scientifique et d'ailleurs le Ministre de la Recherche a dit publiquement qu'aller casser ces essais c'était exactement comme rentrer dans un laboratoire avec une carabine.

Ne laissons pas croire aux gens que finalement le comportement de groupuscules qui vont détruire le travail des autres, crée un climat scientifique propice au développement de la science et aux solutions que nous devons essayer de trouver aux problèmes qui se posent à nous.

Je souhaite que finalement chacun puisse faire son travail ; je suis aussi agriculteur, ma fonction est aussi de produire la nourriture, de nourrir mes concitoyens et non de les empoisonner.

Je crois qu'il faut regarder tout cela avec un peu de sérénité. Le seul point avec lequel je suis d'accord avec Monsieur KASTLER, c'est que ces sciences de plus en plus multidisciplinaires coûtent tellement cher qu'elles entraînent la concentration.

Le vrai danger est que, demain, toute l'alimentation de la planète soit dans les mains de deux ou trois acteurs. Le vrai danger est celui-là. C'est pour cette raison que je suis un des acteurs ayant essayé de construire Biogemma et Génoplante, pour offrir une solution alternative à cette concentration.

Nous avons la même analyse, mais je préconise une solution différente. Il faut voir comment nous pouvons regrouper nos forces, faciliter le transfert de connaissances entre le public et le privé pour qu'un pays comme le nôtre puisse garder son indépendance alimentaire à terme, merci.

M. LE PRESIDENT – Merci, Monsieur PAGESSE, dans le cadre de la mission sur les OGM, nous aurons l'occasion de poursuivre cette question, en débat contradictoire.

Pour terminer, de manière très courte, Monsieur FELLOUS et Monsieur ETIENNE, puis je ferai la transition vers le financement.

M. Marc FELLOUS, Président de la Commission du génie biomoléculaire – Je parle en tant que Président de la CGB et je voudrais dire à Monsieur KASTLER qu'il a répété deux fois quelque chose d'erroné d'un point de vue scientifique.

Vous avez parlé d'instabilité et il y a quinze jours, nous avons organisé un colloque international sur ce problème, qui va être publié. La conclusion en est la suivante : si on compare la stabilité d'un gène qui est mis dans une plante, qu'on appelle un « transgène », avec le gène endogène identique, nous voyons qu'elle est identique, qu'ils évoluent de la même manière.

Les transgènes ne sont pas plus instables que les gènes d'une plante. Nous allons le publier et je vous enverrai les conclusions de l'article.

Voilà un exemple où vous dites des choses erronées et c'est facile de faire peur avec des choses erronées. Il y a peut-être d'autres points sur lesquels nous pourrions revenir et qui sont erronés.

Je suis cependant d'accord avec ce qui a été dit, il y a un problème, la société a peur. Il faut en tenir compte, analyser ce phénomène et discuter ce point. C'est un point important qui nécessite un développement des sciences humaines.

Maintenant d'un point de vue scientifique, vous avez dit quelque chose qui est erroné et qu'il faut corriger.

M. ETIENNE – Merci Président LE DEAUT d'avoir invité tout le monde et merci à Monsieur KASTLER d'avoir exposé son point de vue comme il l'a fait, avec toutes ses questions.

Toutes les questions sont bonnes. Mais à partir du moment où on s'échine à essayer d'y répondre, conformément à la demande que tout le monde présente, dont vous, il faut laisser les scientifiques construire les réponses.

Je crois que c'est un devoir éthique pour l'humanité qui est essentiel. Vous posez des questions, on essaye de trouver des réponses ; il ne faut pas casser l'outil qui permet de répondre aux questions que vous posez.

En outre, dans l'argumentaire, cela vient d'être dit par mon Président à la Commission de Génie Biomoléculaire, il faut qu'on s'assure de la vérité scientifique - ça c'est la donne scientifique – et ne pas proposer à l'opinion publique des arguments que l'on croit vrais. Je ne mets pas en doute votre honnêteté, vous avez pu penser que c'était vrai, et on vient de vous dire que c'était faux.

Le deuxième point est plus philosophique que scientifique et il faut laisser le médecin y répondre.

Vous avez dit tout à l'heure que lorsqu'il y a des anticoagulants dans l'armoire à pharmacie, il faut quand même savoir qu'ils passent partout ; cela doit être vrai. Vous voyez je n'ai pas de vérification scientifique, je vous fais confiance.

Je ne serais pas étonné que lorsqu'il y a quelque chose quelque part, ça passe un peu partout et c'est d'ailleurs votre grande appréhension qui est légitime, vous avez raison de poser cette question. Mais franchement tout en pensant que les anticoagulants passent un peu partout, j'aime autant vous dire que si on ne les avait pas cela poserait un vrai problème.

Cela veut dire que cette question, et allons directement au but, l'affaire des OGM, est de savoir si le jeu en vaut la chandelle ou pas et pour cela, il faut des scientifiques et il faut qu'ils nous apportent des réponses à nos questions. Nous devons respecter leurs travaux, leurs approches puisqu'elles sont destinées à répondre aux questions que vous-mêmes vous posez et que nous tous, avec vous, nous nous posons.

C'est tout ce que je voulais dire Monsieur le Président.

M. LE PRESIDENT – Merci Monsieur le Sénateur, nous répondrons peut-être à la fin de la table ronde.

M. KASTLER – Je voudrais juste dire deux mots.

On sait fabriquer des anticoagulants en laboratoire, c'est un premier point.

La question de la toxicité est importante. Vous dites que ce n'est pas toxique parce que c'est cultivé aux Etats-Unis et partout, je vous réponds qu'on ne trouve que ce qu'on cherche.

Le ministre français a lui-même indiqué au ministre américain qu'en France on n'accepterait jamais que plusieurs milliers de personnes décèdent chaque année d'intoxications alimentaires, et on n'est jamais allé chercher pourquoi, par exemple, les allergies au soja ne font qu'augmenter aux Etats-Unis.

On ne trouve que ce que l'on cherche et je pense que ce type de réponse est antiscientifique.

Quant au reste, je veux bien attendre d'autres débats.

M. LE PRESIDENT – Nous terminons cette table ronde, nous avons peu abordé la question des chercheurs, je dirai juste un mot.

Dans ce contexte qui est un contexte de débats, un certain nombre de points n'ont pas été traités politiquement dans notre pays. Il y a des chercheurs qui s'expatrient, c'est une vérité, notamment dans le domaine des biotechnologies.

Un chercheur m'a dit qu'il n'aurait jamais imaginé qu'il serait obligé de se coucher devant ses expérimentations pour protéger son travail. C'est donc une sorte de mal vécu global du monde de la recherche.

Monsieur PAGESSE a dit tout à l'heure qu'il y avait de moins en moins de financements, y compris européens, dans le domaine des biotechnologies végétales. Lorsqu'on interroge l'Université de Paris Orsay, on nous indique que le nombre d'étudiants dans cette matière a été divisé par cinq en quelques années.

Lorsqu'on relie ce problème au fait qu'un doctorant perçoit 15 000 € nets par an, soit moins qu'un agent de sécurité faisant partie des 6 800 ayant été embauchés dans le cadre du budget 2003 pour traiter des questions de sécurité dans notre pays, avec une formation d'un an, quand on voit qu'en fin de carrière, les salaires bruts ne dépassent pas 80 000 € dans le monde de la recherche, tous ces points cumulés, avec aujourd'hui la crise de confiance du milieu de la recherche dans les avancées et ces techniques, créent globalement un mauvais climat en France.

J'ai là une lettre d'un chercheur, membre correspondant de l'Académie des Sciences, au Président d'une région française qui a décidé qu'on ne cultiverait pas d'OGM sur son territoire.

« Comment pourrez-vous favoriser la création d'emplois et d'entreprises si les actes du Conseil régional conduisent à encourager nos meilleurs étudiants et chercheurs à partir ailleurs ?

Comment assurerez-vous un développement durable et une agriculture biologique si vous vous privez des outils qui peuvent y contribuer, mis au point par les scientifiques notamment de notre région ?

Comment notre recherche trouvera-t-elle ses applications si on les repousse a priori et si on l'empêche de sortir de son laboratoire et d'expérimenter ?

Comment nos paysans survivront-ils si on leur interdit de cultiver ce que nous autorisons à l'importation ?

Comment notre pays sera-t-il compétitif et respecté s'il se prive de ce que tout le reste du monde utilise ? »

Il y a des passages beaucoup plus durs ; il dit en outre qu'il est de la même sensibilité que le Président de la région.

Il s'agit d'une des nombreuses lettres de scientifiques que nous recevons aujourd'hui à propos de cette question sur laquelle, à mon avis, nous n'avons pas eu suffisamment de débats au niveau politique.

Il manque des lois fondatrices sur les biotechnologies en France et je salue l'initiative du Président DEBRE à ce sujet car nous allons y contribuer, avec des questions qui sont des vraies questions et que nous devons prendre en compte dans notre législation.

TABLE RONDE « FINANCEMENT »

M. LE PRÉSIDENT – Pour cette troisième table ronde, je vais laisser d'abord la parole à Philippe POULETTY puis à Gilles NOBECOURT.

Deux rapports viennent d'être déposés, celui de Monsieur Jean-Paul BETBEZE et celui de Messieurs Lionel FONTAGNE et de Jean-Hervé LORENZI .

Ces deux rapports traitent de la perte de compétitivité des entreprises françaises dans les secteurs les plus innovants, parmi lesquels figurent les biotechnologies, avec un décrochage des hautes technologies dans les exportations - globalement un recul de 8 % par an .Ils soulignent que si nous continuons sur cette courbe, en 2025, nous ne serons plus dans le monde de la compétition.

Monsieur BETBEZE observe que l'Europe achète de plus en plus ce qu'elle n'invente pas ou invente moins. Après avoir rappelé la facture pétrolière, il estime qu'il y aura peut-être une facture recherche.

Serons-nous demain obligés d'importer des médicaments ?

Tout à l'heure on disait que s'il y avait déclin, les moyens de rebondir existaient. Dans cette conjoncture, avons-nous les moyens de rebondir ou le tableau de plusieurs rapports successifs est-il trop noir par rapport à la situation réelle ?

M. Philippe POULETTY, Président de France-Biotech - La situation actuelle est diagnostiquée et elle est mauvaise. Mais en matière de recherche, d'innovation et d'investissement, il n'y a, par définition, pas de situation acquise. A condition d'y mettre les moyens et de traiter toute la chaîne de la recherche fondamentale finalisée, du financement des jeunes entreprises, de leur émergence sur le marché boursier, etc., nous pouvons en dix, quinze ans, revenir au premier plan.

Pour donner un ou deux chiffres, l'Europe est globalement mal placée par rapport aux Etats-Unis. En 2003 le ratio Europe/Etats-Unis en investissements dans les entreprises de biotechnologie était de 16 %. De 1 à 6, c'est extrêmement mauvais ; la France n'est que troisième en Europe et l'Angleterre pèse environ quatre fois la France.

Pourquoi est-ce important ?

On pourrait dire qu'en fin de compte, on peut faire autre chose que des biotechnologies. Or, les biotechnologies améliorent la qualité et la durée de la vie. En janvier prochain, France-Biotech sortira une étude « Bio-impact » indépendante qui examinera douze médicaments majeurs de biotechnologie et leur impact sur la qualité et la durée de la vie.

Si la durée de la vie augmente de trois mois par an chez nos concitoyens, ce n'est pas un hasard ; il y a de multiples facteurs, mais les médicaments et les vaccins jouent un très grand rôle.

Et puis, d'un point de vue économique, c'est un très gros secteur. Dans les technologies au plan mondial, les sciences de la vie représentent environ 25 % de tous les investissements à la fois en recherche publique et en investissements dans les entreprises.

Nous avons loupé le démarrage et il y a quelques années que la France se dit qu'il faudrait peut-être faire quelque chose. Nous pouvons cependant retrouver une courbe ascendante à condition de traiter le problème de la recherche publique, celui de l'investissement capital risque, celui du marché boursier, et de dire oui, il faut avoir des entrepreneurs, les accueillir et les aider.

Quels sont les moteurs essentiels ?

Il faut bien distinguer les facteurs les plus importants d'abord, puis les secondaires. Le problème est que souvent en France, on met le secondaire en avant, on crée des machins et on oublie les facteurs moteurs.

Le marché boursier, c'est le dernier étage de la fusée et je vais commencer par-là.

Le marché boursier est essentiel non seulement pour les biotechnologies, mais aussi pour toutes les PME qui veulent avoir un fort potentiel de croissance.

A quoi sert un marché boursier ?

Il sert à fournir une sortie aux investisseurs précoces, les *business angels*, les investisseurs en capital risque ; s'il n'y a pas de sortie financière, il n'y aura pas d'investisseur précoce puisque ce ne sera pas rentable.

Il sert à fournir un relais financier de croissance, car pour avoir une entreprise de biotechnologie profitable, il faut qu'en moyenne elle ait pu trouver 100, 200, 300, 400 M€. Et seul le marché boursier peut apporter 100, 200 ou 300 M€, le capital risque se contentant – et c'est déjà beaucoup – d'apporter au maximum 50, 70, 80 M€.

Nous n'avons donc pas de marché boursier efficace en Europe alors que le NASDAQ a attiré tout le secteur des hautes technologies. On parle de la bulle, mais

sur vingt ans, il y a eu des hauts et des bas. Le NASDAQ a été extrêmement efficace pour soutenir la croissance américaine et il est sans doute responsable de 1 à 2 % de la croissance américaine.

Que faut-il faire en France et en Europe ?

Il y a trois choses importantes.

Premièrement, il y a les barrières réglementaires au marché boursier ; aujourd'hui on ne peut pas avoir un prospectus d'introduction en bourse agréé par l'AMF qui serait valide dans toute l'Europe.

Ce sera levé par une directive européenne, le 1er juillet 2005 ; c'est un facteur positif.

Deuxièmement, nous avons des marchés morcelés, le London Stock Exchange, le marché allemand, Euronext pour la Belgique, la France et la Hollande, et d'autres.

Il faut que ces marchés prennent l'initiative de créer des plates-formes communes de cotation et vous pourriez peut-être gentiment les pousser dans le dos ou espérer que l'un achète l'autre, ce qui favorisera une visibilité, un volume d'échanges de titres important.

Mais surtout, il faut orienter les investisseurs vers les PME et pas uniquement les PME de biotechnologie ou les PME technologiques. Vous avez peut-être vu qu'il y a eu récemment deux introductions en bourse, une ratée et une réussie.

Celle qui a été réussie est celle de Bio-Mérieux. C'est un vieux nom, une vieille famille, une entreprise qui n'a pas de risques, qui croît gentiment sans pour autant avoir une croissance fantastique. L'introduction en bourse s'est faite.

L'autre était celle d'IDM, très belle jeune société française dans le domaine de la thérapie cellulaire. L'offre a cependant été retirée parce qu'il n'y avait pas d'acheteur.

Pour résoudre ce problème qui est absolument crucial - et j'insiste, car tout ce que nous faisons en amont ne fonctionnera pas si nous n'avons pas de marché boursier - il faut une initiative.

Nous présenterons cette semaine au gouvernement au nom du Conseil Stratégique de l'Innovation, de France-Biotech, d'Euronext ainsi que de la Caisse des Dépôts, le projet de jeune entreprise cotée. Les Français sont en effet très réactifs à l'incitation fiscale. Vous leur dites d'aller acheter des palmiers aux Antilles, ils le feront s'ils peuvent réduire leurs impôts sur le revenu ou un autre type d'impôts.

Ce n'est pas très utile, mais là, ce sera extrêmement efficace pour la croissance, pour ce secteur industriel ainsi que pour d'autres secteurs technologiques.

Que permettra ce statut de jeune entreprise cotée s'il est accepté ?

Monsieur LE DEAUT, j'espère que vous favoriserez cette proposition. Ce statut permettra que les actions détenues par des actionnaires dans une jeune entreprise cotée, qui sera une PME cotée depuis moins de huit ans, soient exonérées d'impôt sur les plus-values, d'ISF, d'impôt sur les successions, et les salariés faisant de la recherche auront des charges sociales réduites.

Nous insistons beaucoup sur le fait qu'il faut faire fort. Si vous voulez être efficace, il ne faut pas faire une toute petite mesure fiscale qui dira qu'on améliore un tout petit peu la situation d'hier; ce ne sera pas efficace.

Si vous ciblez la mesure, cela coûte très peu à l'Etat puisqu'il y a très peu d'IPO et les fonds levés grâce à ces incitations fiscales seront réinvestis par ces entreprises pour embaucher, faire de la recherche, conquérir des parts de marché, et seront donc rentables pour l'économie et pour l'emploi.

Cela concerne le marché boursier.

Le deuxième niveau, le moteur de la fusée, tout en bas, c'est la recherche publique.

Je comprends que Christian BRECHOT et Bernard PAU soient un peu schizophrènes, c'est difficile de regarder la réalité.

Il ne s'agit pas de dire que la recherche française est mauvaise ; elle est plutôt bonne, quoique pas excellente. Or en matière de biotechnologie et de hautes technologies, seule l'excellence gagne, c'est la compétitivité. Il faut donc une réforme de la recherche qui favorise l'évaluation des projets des chercheurs, l'embauche de jeunes chercheurs, la flexibilité, et qui dirige les crédits supplémentaires nécessaires vers les meilleurs projets, vers les meilleurs chercheurs.

Nous avons beaucoup insisté pour qu'il y ait une agence de moyens qui a été annoncée par le Premier Ministre et le Ministre de la Recherche. Il s'agit de l'Agence Nationale pour la Recherche.

Il n'est pas nécessaire de réinventer l'eau chaude. Il y a une dizaine d'agences de moyens qui fonctionnent très bien dans le monde, de la NSF au Welcome Trust en passant par les NIH, le Fonds Suisse pour la Science, l'agence canadienne, etc., et le principe est toujours le même.

Une agence de moyens n'a pas de chercheurs, pas de laboratoires, elle fait des appels d'offres, reçoit des projets de tous les chercheurs académiques, que ce soit l'université de Montpellier, celle de Strasbourg ou le CNRS, l'INRA, l'INSERM, etc.

L'agence fait évaluer ces projets par des pairs scientifiques, c'est-à-dire d'autres chercheurs de haut niveau, pas uniquement français, mais européens, anglo-saxons. Il y a trois chercheurs par projet ; ils vont dire si ce projet est très bon, moyen ou pas bon. Les très bons sont financés alors que les moyens et les pas bons ne le sont pas.

C'est un système extrêmement efficace qui favorise l'excellence scientifique, le dynamisme et qui remet le chercheur au cœur du projet.

Il faut bien sûr faire attention à la manière dont on construit l'Agence Nationale pour la Recherche parce qu'il y a un risque de conflit d'intérêts entre celui qui gère les laboratoires et celui qui finance via l'Agence Nationale pour la Recherche.

Si l'Agence Nationale pour la Recherche doit, avec les organismes de recherche, coordonner les grandes thématiques, elle doit être absolument responsable et indépendante quant à l'évaluation des projets et à la décision de financement.

Et actuellement il faut faire très attention à ce qui va être mis dans la loi de recherche et d'innovation. Si ce n'est pas une agence de moyens qui utilise les bonnes pratiques telles qu'elles existent à l'international, ce sera un échec.

Le financement ensuite.

Pour renforcer la confiance des investisseurs et des entrepreneurs, il faut aussi que l'Etat mette ses actes en conformité avec ses paroles.

Il faut cesser d'affirmer que la France et l'Europe vont être le continent et les pays les plus dynamiques au plan de la connaissance et de la recherche, qu'on va faire 3 % du PIB en 2010 et ne pas s'en donner les moyens, car ce n'est pas possible avec les budgets actuels. 3 % du PIB en 2010 représentent 25 Md€ de plus dans la recherche en 2010, dont à peu près 13 à 15 Md€ pour la recherche académique.

Ce n'est pas possible, compte tenu des budgets annoncés, mais ça l'est si la France fait des grands choix économiques. La France est très riche, l'épargne par Français est très élevée, les actifs de l'Etat représentent de 100 à 150 Md€ de sociétés à privatiser, de grands groupes industriels.

Une grande initiative serait de dire que 15 % de toutes les recettes de privatisation des grands groupes industriels à venir seront réinvestis dans la recherche via les organismes, via l'Agence Nationale pour la Recherche. D'un point

de vue politique et économique, ce serait très efficace et légitime puisque ces grands groupes industriels sont le fruit de la recherche publique passée.

En sciences de la vie, il ne faut pas rêver avec un différentiel d'un à trois par rapport aux pays anglo-saxons, à PIB corrigé ; on ne peut pas espérer être un acteur majeur si on ne double pas les dépenses de recherche académique en sciences de la vie en cinq ans.

De bonnes choses ont été faites, il y a eu le doublement du crédit impôt recherche, le statut de la jeune entreprise innovante qui est très efficace puisque, aujourd'hui, en huit mois, 700 entreprises en bénéficient dont 150 ou 170 en biotechnologie.

Ce point a été efficace parce que c'était une mesure forte et lisible qui peut se résumer ainsi : si la France était dernière en coût opérationnel pour une jeune entreprise innovante, elle est maintenant première avec réduction totale des charges sociales, de l'impôt sur les plus-values, etc.

C'est la raison pour laquelle il nous faut une Agence Nationale de la Recherche très bien dotée avec une vraie réforme.

Comme le disait Christian BRECHOT, il faut également une réforme des organismes pour qu'on sorte de la rigidité actuelle du statut du chercheur où les très bons ne sont pas traités différemment que les moins bons, où les perspectives pour les jeunes chercheurs sont mauvaises.

Il faut enfin, une initiative importante sur le marché bousier.

Si l'on fait cette chaîne de réformes, je suis très optimiste parce que la France a énormément d'atouts, de qualités et d'envie d'avancer.

M. LE PRESIDENT - Merci Monsieur POULETTY d'avoir indiqué de manière dense, un certain nombre de propositions.

Nous allons maintenant entendre Gilles NOBECOURT qui, récemment, dans un article de presse était plus optimiste que les auteurs des rapports que nous avons cités, en estimant que les biotechnologies se refaisaient une santé, des fonds étant à nouveau apportés aux entreprises dans ce secteur.

Vous êtes un acteur du *venture capital* au niveau national et international, pouvez-vous nous en dire un mot ?

M. Gilles NOBECOURT, Directeur associé d'EDMOND ROTHSCHILD INVESTMENT PARTNERS – Je modulerai peut-être juste un peu votre propos.

Comme le disait Philippe POULETTY, on peut être optimiste à condition qu'on se rende compte des difficultés actuelles et qu'on prenne les moyens de les relever.

M. LE PRÉSIDENT – L'article disait cela.

M. NOBECOURT – L'article était optimiste et, comme Philippe POULETTY, je peux l'être à condition qu'on prenne conscience des enjeux qui sont devant nous ; il faut être clair sur ce point.

Deuxième précision que j'aimerais apporter, il se trouve que notre métier en tant qu'investisseurs, notre premier métier est de générer des retours sur les fonds que nous avons en gestion ; il n'est pas de financer la recherche, ni le médicament.

Il se trouve que dans mon secteur, nous essayons de générer ces plus-values à l'occasion de financements d'entreprises de biotechnologie et, pour ce qui nous concerne plus précisément, d'entreprises développant des produits thérapeutiques.

Notre premier métier est cependant de générer des plus-values. Ce point doit être clair parce que trop souvent des équipes viennent nous voir en disant que nous ne comprenons pas, que le projet présenté est extrêmement intéressant, que dans vingt-cinq ans elles auront un médicament pour telle indication. Cela n'est pas notre métier et je crois que ce point doit être gardé clairement en tête.

Par ailleurs, nous ne sommes pas le seul acteur du financement, même si nous sommes un acteur important dans la chaîne de valeur du médicament puisque, pour ce qui nous concerne, nous finançons essentiellement des entreprises qui développent des médicaments, mais cela peut être applicable à d'autres secteurs que les biotechnologies. Il y a d'autres acteurs qui sont tout aussi importants, dont il serait aussi nécessaire d'entendre les préoccupations pour arriver à maintenir tout cet écosystème qui permet à l'ensemble de fonctionner.

Je dirai juste deux choses.

La première est que la difficulté du capital risque appliqué aux biotechnologies médicales et du capital risque d'une manière plus générale en France tient à la place de ce qu'on appelle le *private equity* ou le financement d'entreprises non cotées par rapport aux allocations d'actifs des grands acteurs institutionnels financiers en France.

On s'aperçoit que, si on se compare avec des pays de niveaux de développement comparable, l'allocation faite au *private equity*, que ce soit aux fonds de LBO, aux fonds de fonds ou encore au *venture ou capital development*, est extrêmement faible par rapport à ce que l'on peut trouver dans d'autres pays et en particulier, quand on remet les choses en proportion, à ce que l'on peut trouver aux Etats-Unis.

Cela tient au fait que non seulement nous n'avons pas su générer encore suffisamment de grands succès pour donner de l'appétit aux investisseurs, mais aussi que nous avons une culture fondamentalement adverse au risque et que nous préférons investir dans l'immobilier – au moins nous verrons les briques dans lesquelles nous aurons mis notre argent -, d'où la montée de l'immobilier dans le pays et la désertion sur ce type d'actifs.

A ce sujet, il est très important qu'il y ait une prise de conscience parce que cela dépasse largement le financement des biotechnologies et, comme le disait Philippe POULETTY, ça touche tout le financement des petites et moyennes entreprises qui, par choix ou par taille, ne sont pas cotées, donc non visibles sur les marchés financiers.

Il y a là un point vraiment très important.

Quand on regarde ce type de placement, qu'on s'intéresse plus particulièrement à notre sujet qui est le capital risque appliqué aux sociétés de biotechnologie, on s'aperçoit qu'en ce qui concerne l'investisseur et pour faire rapide, on aura deux problématiques, une problématique de risque et une problématique de rendement.

On s'aperçoit qu'en général le rendement est mal connu et quand on fait un différentiel entre ce qui a pu être constaté sur une longue durée aux États-Unis et en Europe, on voit que le rapport s'établit presque du simple ou double sur une période de vingt ans, ce qui est quand même un différentiel vraiment très important.

Pour amorcer la pompe, peut-être que, de ce point de vue, les pouvoirs publics peuvent essayer de réfléchir à un certain nombre de mécaniques notamment fiscales pour améliorer, je suis d'accord, artificiellement au départ, mais pour améliorer le rendement des fonds qui pourraient être mis à la disposition des investisseurs finals que nous sommes.

Ils pourraient également essayer de réfléchir à une problématique de risque ou à cette aversion du risque. Encore une fois on parle d'amorcer la pompe pour après, pouvoir avoir suffisamment de *success stories* pour donner envie aux investisseurs d'avoir une mécanique permettant une maîtrise du risque, par éventuellement un organisme de transformation qui permettrait de transformer ce qui est perçu comme un risque important en bout de chaîne quand on se rapproche des entreprises, en un risque maîtrisable qui peut être anticipé pour les investisseurs institutionnels.

Ce sont deux pistes sur ce point.

En ce qui concerne l'autre élément, je me place davantage du côté des biotechnologies puisque j'ai la chance de travailler dans ce secteur depuis maintenant plus de quinze ans en voyant différents points de vue.

Ce qui est très important, c'est de le remettre en perspective de filière. Il m'a toujours semblé absurde que dans un pays comme la France, on puisse essayer de promouvoir l'innovation sur ce secteur et l'émergence de petites sociétés qui vont développer l'innovation et les utilisations finalisées, alors même qu'à l'autre bout de la chaîne, il n'y a pas de politique intégrée, y compris du médicament et que, quelque part, on massacre l'industrie porteuse.

Il faut être clair, les petites sociétés que nous contribuons à développer ont deux évolutions possibles.

Soit ces sociétés ont l'assise et la crédibilité qui leur permettra un jour d'être cotées sur les marchés financiers, de voler de leurs propres ailes et éventuellement d'évoluer vers des sociétés intégrées qui vont générer suffisamment de chiffre d'affaires pour couvrir leurs dépenses.

Soit, si ces sociétés réussissent, elles pourront être amenées à être acquises par des grands groupes industriels qui, eux, vont amener leurs innovations sur le marché.

Force est de constater que sur les vingt dernières années, le tissu pharmaceutique français s'est largement restreint et que les grands acteurs susceptibles d'acheter les sociétés ayant réussi à développer des produits thérapeutiques ou des technologies d'intérêt sont maintenant essentiellement nord-américains.

Et donc, si on ne prend pas en compte l'ensemble de la filière pour permettre à une industrie nationale du médicament de survivre sur son marché propre, on met des ressources dans le développement de petites sociétés qui, à terme, vont aller alimenter la capacité d'innovation de grands groupes anglo-saxons qui ne sont pas chez nous.

Je pense que c'est un point important à garder en tête.

Je dirai un dernier point quant à l'optimisme. Il vient essentiellement de ce qu'aujourd'hui la pharmacie est en train de connaître des mutations extrêmement profondes sur ces mécaniques essentielles de fonctionnement.

Pour un grand nombre de raisons, les grands marchés thérapeutiques sont en train d'éclater en sous-marchés. La stratégie des grands groupes pharmaceutiques qui a toujours été de poursuivre ce qu'on appelle les gros « *blockbusters* » et qui s'adresse à de grandes populations de patients en générant de grands profits, intervient à un moment où l'évolution de la connaissance met en évidence la diversité biologique des pathologies.

Une même pathologie qui peut obéir à des diversités biologiques importantes, sera donc éventuellement traitée par des produits différents et devra ainsi répondre à des besoins de marché beaucoup plus petits et segmentés.

Dans ce cas, la réponse des « grandes pharmas », avec des approches de grands marchés nécessitant des milliers de visiteurs médicaux, n'est plus appropriée et peut laisser la porte ouverte à l'émergence de petites sociétés qui, parce qu'elles s'adresseront à des marchés limités en taille, pourront développer de petits réseaux commerciaux et, de ce fait, se développer en sociétés intégrées.

Il y a là, aujourd'hui, de notre point de vue, une opportunité tout à fait importante si on veut essayer de revivifier le marché pharmaceutique européen en permettant l'émergence de petites sociétés qui, à leur tour, permettront la création d'autres sociétés.

Il y a donc une opportunité importante, ce qui permet aujourd'hui, si on est conscient de tout ceci, d'être optimiste sur l'avenir. Merci.

M. LE PRESIDENT - Je partage ce que vous dites. Nous avons visité à Bâle une société, Actélion, qui s'est placée sur le secteur assez étroit de l'hypertension artificielle pulmonaire. Elle est issue de Roche et le démarrage a été très rapide puisque la société compte actuellement 8 ou 900 employés.

Avant d'avoir une petite discussion, nous allons écouter Charles WOLER que je remercie pour l'aide qu'il m'a apportée lors de ma mission.

Charles WOLER va nous indiquer comment il vit cela.

M. Charles WOLER, Président Directeur Général de NEURO 3D – Je suis un simple opérateur du domaine, de formation scientifique, puis je suis entré dans le monde du management de sociétés un peu partout dans le monde et je suis revenu en France depuis quelques années, à la demande d'investisseurs, pour précisément créer une société et la financer par le capital risque.

Je vous dirai d'abord quelques mots sur ce parcours, puis j'essayerai de ne pas séparer le financement d'autres considérations, tant il est important de prendre le problème globalement.

Lever des fonds en France - ce n'est pas vraiment en France, mais en France et en Europe, parce que nous avons levé nos fonds un peu partout dans le monde – est difficile.

C'est difficile parce qu'il y a le côté risque adverse dont nous avons parlé, parce que les craintes sont de plus en plus importantes, puisque les demandes sont de plus en plus grandes.

Je termine un tour de table de 31,5 M€ qui a duré six mois et si cela peut sembler peu, c'est long quand on le fait. Ce tour de table a vraiment été très difficile, c'est en fait le tour de table le plus compliqué et le plus pénible qu'il m'ait été donné de vivre.

On peut essayer d'expliquer ceci.

Il faut bien comprendre que l'industrie pharmaceutique classique et la biopharmacie sont complémentaires, mais par nature différentes, c'est-à-dire que l'une alimente l'autre.

Les petites sociétés de biopharmacie que nous sommes alimentent actuellement les grandes pharmacies pour deux raisons.

La première est que la productivité de la recherche et développement décroît, ce n'est cependant pas le propos d'en débattre.

La deuxième – Gilles NOBECOURT l'a évoquée -, est qu'il y a une fragmentation des indications thérapeutiques par sous-populations grâce à la pharmaco-génomique.

Ceci pose de nombreux problèmes auxquels les « grandes pharma » ne sont pas habituées ou aptes à répondre d'emblée et auxquels de petites sociétés comme les nôtres peuvent aider à apporter des réponses.

En revanche l'interaction entre les grandes et les petites sociétés que nous sommes, passe par le transfert de technologie, le transfert de projet, le transfert de composés. C'est la même image qu'on avait tout à l'heure, entre le transfert du public vis-à-vis du privé ; on vit exactement dans la même dimension.

Le deuxième point est de savoir ce qu'est la biopharmacie dans le monde.

Il y a des pays pionniers - les Etats-Unis, l'Angleterre et le Canada - et des pays suiveurs. La France appartient à un pays suiveur, or être suiveur entraîne de nombreuses conséquences.

La première conséquence est qu'il y a un coût au rattrapage qui, avec le temps, s'alourdit. Il faut créer une masse critique qui elle-même croît.

On essaye donc de courir après quelque chose qui avance déjà vite. Et on peut être très vite distancé sauf si, comme l'évoquait Philippe POULETTY, on prend d'emblée des mesures extrêmement significatives. Autrement, comme il n'y a pas de place pour tout le monde dans ce monde, on sera distancé, c'est une évidence.

Je partage à 100 % les conclusions de Monsieur BETBEZE. Ce n'est pas réjouissant et il faut prendre la dimension dès maintenant.

Qu'est-ce qu'un pays pionnier dans le domaine de la biotechnologie ou de la biopharmacie ?

C'est un pays avec des infrastructures ; on soutient le développement des sociétés ; elles ont été créées et elles sont là pour contribuer au développement ; il faut faciliter le développement de ces sociétés biopharmaceutiques.

Le deuxième point a été évoqué par plusieurs intervenants, il concerne le vivier scientifique. Là où il y a de l'argent, il y a des scientifiques, on finance des projets et cela reste, cela ne se délocalise pas.

Le vivier scientifique est donc fondamental pour pouvoir aller vers le développement de ces sociétés.

Troisièmement, il y a des modes de financement diversifiés et importants et comme un grand nombre de sociétés ont été créées dans ces pays pionniers et qu'il y a eu des succès, le succès appelle le succès, des financements nouveaux ; tout cela reste localisé et se développe.

Chez nous, en France, nous n'avons malheureusement pas cela. Nous avons peu de sociétés, peu de succès. Il y a la crainte du risque qui a été effectivement évoquée et donc une culture et un état d'esprit face à ce développement qui est très peu présent à ce stade.

Quand on sait que, clairement, la compétitivité d'un pays au plan économique dérive du monde de la connaissance et que ce monde de la connaissance est celui dont nous faisons usage tous les jours dans notre métier, on se dit qu'il y a un lien très étroit entre le développement de la biopharmacie en France, son financement, le développement du niveau de santé publique dans ce pays qui va croître – du moins je l'espère – et le contexte favorable économique qui va en découler, la croissance économique ; tout ceci est intimement lié.

Je répète encore une fois ce que j'ai évoqué en introduction, le financement des sociétés de biopharmacie ne peut être séparé d'autres considérations extrêmement importantes.

Dernier point : il faut attirer les capitaux, c'est fondamental, l'argent est le nerf de la guerre. Il faut attirer, maintenir, c'est de cette manière que les chercheurs restent - nous l'avons évoqué - et que les entrepreneurs naissent.

Si c'est bien d'avoir des chercheurs, le problème est que tout seuls, ils ne font rien. Quand je suis revenu en France - j'ai dirigé auparavant une société cotée au NASDAQ aux Etats-Unis - les investisseurs qui voulaient soutenir des projets, disaient qu'ils avaient des projets intéressants et mûres d'un point de vue scientifique, mais personne pour s'en occuper.

S'il n'y a pas d'entrepreneurs, de managers, il n'y aura pas de biopharmacie en France ; ce ne sera pas possible.

Le transfert de la « *Big Pharma* », comme nous l'avons évoqué et comme l'a évoqué le Président LE DEAUT, vers la biopharmacie, n'est pas une transition simple. J'ai vécu vingt ans de ma vie dans de grosses sociétés mondiales, un peu partout dans le monde, et je dirai que ce n'est pas le même métier, on ne transpose pas l'entrepreneur, c'est une vocation particulière.

« *Manager* » des sociétés comme les nôtres est quelque chose d'extrêmement compliqué, qui demande beaucoup d'efforts et d'énergie, des compétences multiples qu'il faut avoir acquises ailleurs ; cela ne s'improvise pas.

Les scientifiques ne sont pas des *managers*, des entrepreneurs, il faut bien le dire. Or si les chercheurs partent, les entrepreneurs partent aussi. Le contexte local étant compliqué, le contexte fiscal n'étant pas agréable tous les jours, mes collègues se délocalisent.

Pour terminer, puisque les financements sont aussi nécessaires pour cela, je dirai que tant que nous n'aurons pas des infrastructures importantes de soutien dont les jeunes pousses ont besoin pour se développer, elles perdront du temps en procédures administratives, à réinventer la roue.

En faisant cela, non seulement elles ne pourront se consacrer à leur projet avec l'argent qu'elles auront levé, mais elles financeront également une part de l'infrastructure et perdront du temps – or comme on dit en anglais, c'est un « *management time* » très important – à créer une partie de leur environnement.

Une volonté politique et stratégique extrêmement forte est nécessaire.

Il est tout à fait évident que même si les petites « mesurette » ont un effet d'annonce intéressant, elles ne pourront pas faire évoluer positivement notre industrie biopharmaceutique naissante face aux pays leaders et pionniers que sont les Etats-Unis, l'Angleterre et le Canada.

Nos concitoyens doivent comprendre ce point et il ne faut pas oublier qu'ils financent également les sociétés et l'argent que Gilles NOBECOURT dispense éventuellement, quand il a envie de le faire, ne vient pas de n'importe où.

Nos concitoyens apportent leur argent pour les valoriser, mais s'ils comprennent mieux ce qui se passe, indépendamment des mesures fiscales auxquelles Philippe POULETTY faisait référence, en étant intégrés à la chaîne générale, au bout de quelques années on devrait pouvoir avoir une vision un peu différente des choses, des succès plus importants, une dynamique recréée et enfin redresser notre compétitivité face aux pays pionniers.

M. NOBECOURT - J'ajouterai juste une considération géographique.

On passe notre temps à se comparer à ce qui se passe en Amérique du Nord qui est effectivement le continent pionnier le plus avancé sur ces sujets. Il se trouve

que si on continue à ne faire que cela, on risque de laisser passer le train de l'Inde et de la Chine sans l'avoir vu arriver.

Il y a quinze jours, j'étais à Boston où les personnes de Harvard me disaient que pour cette année universitaire, la moitié des étudiants inscrits en biologie moléculaire aux Etats-Unis et ce, tous niveaux confondus, étaient des Chinois.

M. WOLER – Votre exemple est parfaitement clair ; ils reviendront après et créeront localement leur industrie. Et ils seront financés parce que l'enjeu stratégique, politique et économique aura été compris dès maintenant.

Cela met dix ans, le cycle est long. Le problème est que ce ne sont pas des choses qui se font rapidement, il faut des cycles relativement longs et si on ne finance pas dès maintenant, on aura du mal.

M. NOBECOURT – Exactement, cela donne une idée de l'importance de l'effort public fait par la Chine pour se positionner sur ce marché.

Quant à ce que disait Charles WOLER sur la durée des cycles, il y a vingt ans, l'Europe était leader en matière de médicaments.

M. PAU – Il y a une simplification du cahier des charges qui renforce ce qui vient d'être dit.

M. LE PRESIDENT - Pour aller dans ce sens, et je l'ai dit dans un colloque récent, il y a bien sûr la Chine avec toute une stratégie de formation, de retour des chercheurs et des moyens attribués, mais il y a également le Japon.

En ce qui concerne le Japon qui n'était pas un des tout premiers pays dans l'industrie pharmaceutique, je dois dire que sa stratégie dans le domaine des biotechnologies est assez impressionnante.

Ceci veut dire qu'à un moment donné et dans le cadre d'une simple stratégie de rattrapage, non pas de la totalité de la pharmacie, mais de l'un des secteurs qui est en train de se développer – et je suis tout à fait d'accord avec Monsieur MULLER qui disait qu'il n'y avait pas que cela – les mesures prises peuvent être de très grande ampleur.

M. NOBECOURT – En Inde aussi. C'est une stratégie de remontée à partir de la fabrication. Ils sont partis des génériques et ils sont en train de s'attaquer à la fabrication des biogénériques, ils vont donc partir sur toute la production de produits recombinants et on les voit très bien remonter et commencer à avoir une démarche de rapatriement en Inde de scientifiques formés aux Etats-Unis.

M. SEGARD – Je voudrais juste réagir sur trois points.

En ce qui concerne l'Agence Nationale de la Recherche, Christian BRECHOT m'a demandé de confirmer la position de l'INSERM sur ce point.

L'évolution de l'INSERM a intégré l'évaluation par projets et ce n'est pas un vain mot de dire qu'aujourd'hui les unités de recherche de l'INSERM sont évaluées « par équipe sur projet ». On n'évalue plus une unité de recherche dans son ensemble, mais on évalue les équipes qui sont dans cette unité de recherche sur les projets.

Au niveau de l'INSERM, depuis deux ans et demi, les contrats à venir représentent 85 projets financés sur 360 unités de recherche ; ce sont des contrats qui sont donnés sur des projets.

Je le dis juste pour indiquer que, dans ce contexte et par rapport à la création de l'ANR, il faut se méfier d'une position consistant à dire qu'un organisme ne peut pas être en même temps opérateur et agence de moyens, je crois que c'est faux. On a cité le NIH, on peut également citer le NRC. Il existe des exemples où des acteurs sont opérateurs en même temps agences de moyens.

Aujourd'hui certains organismes de recherche comme l'INSERM, ont recours à des experts internationaux, qui sont donc en nombre limité. Et ce sont toujours les mêmes experts qui interviennent dans les évaluations internationales, il faut le savoir.

Si on veut gérer l'excellence, on fait toujours appel – et j'entends bien Monsieur PATERMANN, c'est le même problème au niveau des programmes cadres européens –, aux mêmes experts et le stock n'est pas extensible.

Il faut se méfier de rajouter une couche d'évaluation qui risquerait de « saturer » ces experts qui, par ailleurs, sont des chercheurs de très grand talent, qui ont aussi besoin de faire de la recherche et qui doivent donc libérer du temps pour pouvoir en faire.

Voir une antinomie entre une gestion de programmes délégués par l'ANR à des organismes qui, par ailleurs, seraient également des opérateurs, me paraît dangereux dans ce contexte de limitation du nombre d'experts.

Je crois qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts et je donnerai juste un exemple. En ce qui concerne la biosécurité, nous avons mené un appel d'offres financé par l'industrie, notamment par Sanofi-Aventis et Bayer. Cet appel d'offres qui a été évalué par un conseil scientifique composé majoritairement de l'INSERM, a donné le résultat suivant : 20 % du financement vont vers des laboratoires INSERM, et à peu près autant vont vers des laboratoires de l'Institut Pasteur, du CNRS, des universités, le service de santé des armées, des entreprises, etc.

On démontre également que, dans les programmes nationaux de recherche, l'INSERM – et le CNRS l'a également fait dans certains domaines, de même que

l'INRA - peut être une agence de moyens et ne pas sombrer dans cette logique de conflit d'intérêts. C'était le premier point.

Le deuxième point porte sur le transfert de technologies. Christian BRECHOT parlait du contrôleur financier, c'est un vrai problème aujourd'hui ; une grande partie du budget des organismes sert à payer des salaires, ce qui est antinomique avec la logique d'agence de moyens.

Le transfert de technologie est un moyen et il faut agir en agence de moyens pour le financer.

Peut-être que l'Europe peut nous aider, peut-être que par la BEI ou des investissements cautionnés par la Commission Européenne, on peut accélérer le transfert de technologies.

Aujourd'hui on ne peut pas financer à hauteur de 1 % du budget de l'INSERM, le développement du transfert de technologies de l'INSERM. Imaginez la difficulté de trouver 1 %, c'est quasiment impossible dans un budget d'organisme aujourd'hui, tellement la contrainte de la charge salariale est forte.

Il y a donc un vrai problème de fond ; il faut peut-être que l'ANR, la Commission Européenne, en tout cas que le gouvernement incite au transfert de technologies en finançant le transfert de technologies des organismes d'une façon plus importante.

Il faut a minima 1 à 2 % du budget d'un organisme pour breveter et transférer les technologies de façon efficace. C'est le deuxième point.

Le dernier point concerne l'Europe parce que, comme je l'ai dit tout à l'heure, nous nous sommes tournés vers l'Europe de manière très précoce. Au niveau d'INSERM Transfert, nous gérons dix-sept projets dans le cadre du sixième programme cadre, représentant plus de 100 M€ de financement de la Commission Européenne.

La majorité d'entre eux sont coordonnés par l'INSERM, certains le sont par l'université de Cambridge ou d'autres universités étrangères. C'est dire si on sait « *manager* » des projets en France puisque certaines universités étrangères prestigieuses font appel à nous pour cela.

L'Europe est un élément clef. Je crois que l'investissement et ce que je disais tout à l'heure sur le septième programme cadre sont des points essentiels, il faut cependant également maintenir la continuité de ce qui a été fait. Je crois que les grands instruments sont des bons instruments, et il faut que le gouvernement français, mais aussi les autres gouvernements le disent à la Commission Européenne.

On a créé des instituts virtuels d'excellence dans des domaines thérapeutiques, les pathologies vasculaires, virales, neuro-dégénératives, etc. Il faut renforcer le soutien à ces outils et les développer.

Au-delà, dans le domaine des plates-formes, l'Europe n'a pas mis aujourd'hui, dans son programme, de financement dédié à des plates-formes en recherche clinique.

Tout à l'heure on a parlé de la perte de compétitivité de l'Europe dans le domaine des essais cliniques. Je crois que si au niveau français, des mesures doivent être prises dans ce domaine, il faut aussi intégrer, au niveau européen, une réflexion sur le financement d'une plate-forme européenne de recherche clinique qui puisse être effectivement compétitive avec les pays émergents dont on vient de parler.

C'est tout ce que je voulais dire, je crois qu'il faut renforcer le transfert des technologies ainsi que les essais cliniques et donner aux organismes les moyens de continuer à intervenir en tant qu'agences de moyens.

M. LE PRESIDENT – Merci beaucoup, je crois que plusieurs idées très intéressantes ont été avancées.

On connaissait celles de Philippe POULETTY. A côté de la jeune entreprise cotée pour laquelle on supprime tous les impôts, certains préfèrent l'impôt choisi, en attribuant une part de son imposition à des organismes de recherche ou à des fondations ; c'est une autre manière plus facile politiquement à expliquer, mais c'est un autre sujet.

Aux Etats-Unis, j'ai été marqué par le système du « *Small Business Innovation Research* » qui, à l'instar de notre concours de la jeune entreprise innovante, permet de financer – peut-être que l'Europe peut y réfléchir - directement des sociétés émergentes, et après une évaluation d'un an, de donner des fonds significatifs de démarrage.

L'amorçage et le pré-amorçage sont effectivement des périodes difficiles même si, après, il y en a d'autres. Le fait est qu'après c'est davantage pris en compte.

Je trouve – et je parle, là, en homme de terrain, comme premier Vice-Président de ma région - qu'en ce qui concerne le démarrage de la chaîne de l'innovation, le trou de la sensibilisation et le trou de l'amorçage et du pré-amorçage, sont deux trous difficiles.

Je ne vais cependant pas développer pour pouvoir passer à l'Europe et je vais très rapidement formuler trois observations.

Premièrement, 5 % de financement des projets globaux, ce n'est pas assez. A nous de nous battre pour que la recherche devienne la priorité de l'Europe et que nous ayons de vraies manettes.

Deuxièmement, il faut réfléchir à des grands axes de recherche européens ; cela a été fait, Philippe BUSQUIN l'a déjà commencé.

Il ne faut pas oublier la recherche fondamentale dans la définition des grands axes et je crois que vous y réfléchissez actuellement. En effet, on ne peut pas avoir de politique européenne sans politique de recherche fondamentale.

Troisièmement, je suis pour sortir les dépenses de recherche, je l'ai écrit plusieurs fois, et je suis heureux que Monsieur LORENZI ait repris cette idée, du pacte de stabilité.

Je défends ce point dans mon parti politique depuis très longtemps parce que si on se met des boulets aux pieds pour participer à des courses de haies, on n'est pas sûr de les gagner.

Il faut des organismes de financement au niveau européen, c'est vrai. Je crois que la vraie difficulté aujourd'hui – et nous l'avons vue ce matin sur les biotechnologies - n'est plus nationale, mais européenne. On a les mêmes problèmes, même si le Royaume-Uni s'en est mieux sorti par une politique sur le long terme, « au long cours », et si l'Allemagne qui a voulu faire du court terme et tout changer trop rapidement, a aujourd'hui quelques désillusions que j'ai vérifiées sur place.

Si nous nous donnons les moyens de ne pas se contenter de « mesurètes » au niveau national et de les conforter au niveau européen, cela nous permettrait d'avancer.

Monsieur PATERMANN, je vous donne la parole pour que vous puissiez nous dire ce que vous en pensez.

Intervention de Monsieur Christian PATERMANN,
Directeur du Directorate Biotechnologie, Agriculture et Alimentation à la Direction
générale Recherche de la Commission Européenne

Messieurs les Députés, Monsieur le Président, merci de m'avoir invité ici, c'est un événement national et je suis ravi que vous n'ayez pas oublié l'Europe. Merci également à vous tous d'être restés jusqu'à la fin, d'être, comme on le dit en français, le dernier carré.

Ne pensez pas que les problèmes auxquels nous faisons face en Europe soient très éloignés de ceux dont vous avez discuté aujourd'hui. Je vais évoquer

quelques remarques, quelques initiatives, quelques indications qui pourront être utiles pour votre discussion.

D'abord j'aimerais bien répéter une nouvelle fois – et c'est aussi important pour la nouvelle Commission - que les chefs d'Etat veulent faire en sorte que l'Europe devienne une économie fondée sur la connaissance la plus compétitive et dynamique dans le monde d'ici 2010. Monsieur BAROSSO a repris ce point et s'il va en changer quelques aspects, il va fondamentalement le garder.

En même temps, nous voulons établir un véritable espace de la recherche européenne, il ne faut pas l'oublier.

Ce qui n'est peut-être pas tellement connu de vous tous, c'est qu'à Stockholm, en mars 2001, les chefs d'Etat ont dit qu'ils étaient convaincus qu'après les technologies de l'information, la prochaine vague de cette économie fondée sur la connaissance, concernerait les sciences de la vie et donc la biotechnologie.

Il ne faut pas l'oublier et le répéter aux députés du Parlement Européen comme à ceux des Parlements Nationaux.

Nous avons repris cet appel, si je peux me permettre de le qualifier ainsi, en répondant par une stratégie paneuropéenne dans les sciences de la vie et la biotechnologie, avec trois questions vraiment très importantes, qui vont vous démontrer que nous ne voulons pas pousser aveuglément ces technologies, mais que nous le faisons d'une manière très équilibrée et très convaincante.

1. Comment acquérir les ressources humaines, industrielles et financières pour développer et appliquer ces technologies afin de répondre aux besoins de la société, mais aussi accroître la compétitivité industrielle ?

2. Comment s'y prendre pour livrer des politiques efficaces, mais aussi crédibles et responsables ?

3. Comment peut-on relever les défis globaux et développer les politiques avec une perspective globale claire ?

C'est la dernière question, mais pas la moindre, et je pense par exemple à un changement global ou encore à la manière de lutter contre la pauvreté ou le développement durable.

En conséquence, nous avons développé cette stratégie - c'est très important – ainsi qu'un plan d'action avec trente actions concrètes. Et nous sommes obligés, chaque année, de faire un rapport au Parlement et aux pays membres, dans lequel nous devons indiquer clairement ce que nous avons fait sur chacun de ces trois points ; nous pouvons aussi en ajouter de nouveaux.

Pour cette raison, je peux simplement vous recommander de lire les deux rapports - j'ai donné le deuxième rapport en français, qui a six ou huit mois maintenant - qui vous donnent vraiment un excellent bilan de tout ce qui se passe en Europe.

Je ne vais pas entrer dans le détail, mais vous dire que ce rapport est très honnête parce qu'il dit très clairement que si nous avons accompli beaucoup de choses, il reste cependant de très nombreux « mais ».

En ce qui concerne les aspects positifs, il est clair que cette stratégie a eu une retombée. Et à la suite la discussion entre les chefs d'Etat, il y a eu une augmentation du soutien financier aux sciences de la vie et à la recherche en matière de biotechnologie, d'environ 20 à 25 % par rapport au cinquième programme.

Mais le problème – et cela a déjà été critiqué ici – provient de ce que plus des deux tiers de cet argent vont exclusivement à la santé. Le reste va un peu à la biotechnologie verte, d'une manière pas très visible mais un peu cachée, parce que ce n'était pas dans le programme cadre, et un peu à l'environnement.

Pourquoi est-ce ainsi ?

Cela s'est passé avant que je ne m'occupe du secteur qui est le mien actuellement, mais on m'a très clairement expliqué qu'il y a eu une très grande vague de concentration. On voulait se concentrer sur la santé parce qu'en même temps, il y avait le problème de la qualité alimentaire et aussi de la sécurité alimentaire, l'une des conséquences des grandes maladies comme l'ESB.

Pour cette raison, on s'est concentré clairement sur la santé. On va maintenant voir si ça va rester. Ce sera avec votre aide, car je suis personnellement déterminé à apporter un changement, pas à partager l'argent mais à augmenter les fonds destinés aux biotechnologies verte et blanche, plus tard.

Il y a également d'autres points très intéressants comme la révision de la législation pharmaceutique qui a été adoptée au début de cette année ainsi que le cadre réglementaire relatif aux OGM.

Malheureusement M. KASTLER n'est plus là, car je vais vous dire quelque chose de très fondamental sur la question de la coexistence.

La commission a dépensé plusieurs millions d'euros, 340 M€ peut-être, avec 80 projets depuis 1995 sur la sécurité concernant les questions des OGM.

Jusqu'à aujourd'hui, il n'y aucune preuve que les questions liées à l'utilisation d'OGM présentent un dommage plus important que l'utilisation de l'agriculture normale conventionnelle.

Ce sont ces résultats scientifiques qui sont à la base des directives et aussi de la coexistence. Si on juge par exemple que les OGM sont plus désavantageux, qu'ils ont davantage d'impacts écologiques que les autres, on ne peut pas être en faveur d'une coexistence ; c'est tellement facile. La Commission s'est très clairement prononcée pour aller vers la coexistence en agriculture avec des lignes directrices.

Nous faisons beaucoup de recherches actuellement à ce sujet. En ce moment il y a un grand projet intégré sur la coexistence avec un coordinateur français où, tout au long de la chaîne alimentaire, toutes les différences sont examinées ainsi que les questions éthiques, légales, etc. sur la coexistence en agriculture.

Ce projet est très intéressant ; on nous bombarde d'invitations, émanant des Russes, des Chinois, des Australiens qui vont faire partie de ce projet.

Nous avons noté aussi, et c'est très important, de nombreuses initiatives en faveur du financement ; c'est un bilan positif, mais il y a également « un mais ».

A ce sujet, je peux simplement m'associer à tout ce qui s'est déjà dit dans la troisième table ronde aujourd'hui.

Nous avons un grand comité consultatif qui nous aide pour les questions de financement et les aspects commerciaux. Il est très intéressant de noter que, dans le deuxième rapport de progrès d'il y a quelques mois, ses membres aient souligné l'énorme insuffisance des capitaux et aussi la fragmentation des marchés européens des valeurs mobilières, et ils ont fait une proposition très concrète.

Vous avez parlé des « trous » et je m'associe tout à fait à ce que vous avez dit. Ils ont aussi recommandé l'établissement de fonds privés/publics destinés à combler l'écart entre les financements par le capital-risque traditionnel et la phase d'IPO.

C'est justement un des trous dont vous avez parlé et nous sommes actuellement en train d'en discuter.

Je vais maintenant vous parler des points moins positifs et des points plus négatifs de ce bilan.

Il faut accroître les investissements publics et privés dans la recherche, c'est ce que le rapport dit très clairement et j'espère bien que dans le septième programme, avec votre aide, on sera vraiment en position d'attribuer les capitaux nécessaires pour la recherche. 3 Md€ pour le sixième programme c'est déjà bien, mais ce ne sera pas suffisant, c'est très clair.

Un autre point très négatif est la question de la transposition de la directive 98-44 CE relative à la protection juridique des inventions en biotechnologie.

Jusqu'à aujourd'hui seuls sept pays ont transposé cette directive et l'adoption d'un brevet communautaire n'est pas encore acquise, ce qui a conduit de nombreuses entreprises à adopter une stratégie pour obtenir principalement des brevets aux Etats-Unis et simplement dans quelques pays européens.

C'est un point très important auquel le rapport fait également allusion.

M. LE PRESIDENT - En France, on a voté en termes conformes à l'Assemblée Nationale lundi dernier.

M. PATERMANN – Je ne le savais pas.

M. LE PRESIDENT – Je vous le dis et vous pouvez considérer que c'est acquis pour la France.

M. PATERMANN – Merci et félicitations, nous en sommes très heureux.

Un autre point qui n'est pas à sous-estimer concerne la nouvelle législation applicable aux OGM ; c'est la réglementation la plus sévère et la plus stricte du monde, mais il faut l'appliquer.

J'étais le représentant de la commission au sommet de la biotechnologie aux Nations Unies à Concepción au mois de mars. Il était intéressant de voir comment les Américains ont discuté avec des pays émergents comme l'Argentine, le Chili, l'Afrique du Sud, l'Australie, etc.

Ils disaient que certes, les Européens avaient peut-être le régime le plus parfait, mais que si eux n'avaient peut-être pas un régime aussi parfait, ils l'avaient appliqué, alors que les Européens « font des manières », qu'il leur appartenait à eux, Argentine, Australie, Japon, Chine, de juger quel était le système le plus approprié.

Il ne faut ni oublier ni perdre de vue que nous avons un régime et qu'il faut maintenant l'appliquer.

Pour l'avenir, en ce qui concerne le sixième programme, vous avez déjà dit qu'il y avait de grands axes. Je ne vais pas entrer dans le détail des six axes contenus dans ce programme, mais seulement vous parler de l'un d'entre eux qui concerne les partenariats technologiques à grande échelle parce qu'ils auront un impact immédiat pour les sciences de la vie et la biotechnologie.

Vous savez peut-être que nous avons établi de nombreuses plates-formes technologiques européennes et les sciences de la vie sont au premier rang. Parce

qu'il y avait cette lacune avec la biotechnologie pour les plantes, nous avons établi une plate-forme sur les « plantes pour demain ».

Jusqu'à aujourd'hui c'est un bon succès et je vais vous indiquer ce que ces plantes pour demain vont faire.

Ces plantes pour demain vont assurer un approvisionnement alimentaire de haute qualité, sain et varié aux consommateurs européens.

Nous avons ensuite créé une base d'agriculture durable européenne pour la production des denrées alimentaires et des aliments pour animaux, ainsi que d'autres produits renouvelables issus du vivant, ce qui me permettra de parler ensuite de la biotechnologie blanche.

Nous avons renforcé la compétitivité du secteur alimentaire européen pour assurer un approvisionnement alimentaire solide et donner le choix aux consommateurs.

Nous avons rassemblé toutes les personnes concernées, y compris dans une étape ultérieure, les investisseurs, les banques, ainsi que les régulateurs.

Nous voulons bien développer un plan d'action très concret pour l'Europe pour les dix ou quinze années à venir. Si c'est fait, avec une très forte puissance conjointe de tout le monde, il sera, j'espère, très difficile à la Commission de ne pas prendre en considération tout ce qui aura été dit.

Il y a également une autre plate-forme technologique, également très importante, qui s'occupe de la biotechnologie blanche que nous avons négligée.

J'étais le Directeur de l'Energie, de l'Environnement et du Développement durable pendant sept ans, jusqu'à la fin 2003. Je peux vous dire que les grands problèmes climatiques ne seront pas résolus si nous n'utilisons pas les nouvelles technologies.

Je sais exactement de quoi je parle puisque j'étais responsable pour Kyoto et les autres négociations. Nous ne pourrons jamais vraiment changer notre vie et notre conception de travail si nous ne voulons pas exploiter notre connaissance sur les cellules animales, des plantes et des micro-organismes.

Si on ne fait pas cela, ça ne marchera pas, on ne pourra pas limiter les gaz à effet de serre, ni faire une bio-remédiation du sol et de l'eau ; ce sera impossible.

Ces techniques sont nécessaires pour faire face à nos grands défis comme les limites des réserves fossiles, la population globale accrue, le protocole de Kyoto, le principe de la durabilité, la nécessité de soutenir les revenus des agriculteurs, de favoriser le développement durable, les objectifs de Lisbonne. Pour tout ceci, nous avons besoin de la connaissance des systèmes biologiques.

En conclusion je dirai que nous avons développé un concept de l'économie du vivant fondée sur la connaissance – *The knowledge based on bio-economy* – pour lequel nous avons défini trois piliers.

Le premier pilier concerne la gestion et la production durables des ressources biologiques qui viennent de la terre, des forêts et de la mer. De la mer aussi, il y aura probablement bientôt la « biotechnologie bleue ». Vous trouvez aussi les « *crops sciences* », ce que nous avons négligé au sixième programme.

Le deuxième pilier est constitué par l'approvisionnement alimentaire sain et diversifié de la fourche à la fourchette : alimentation, santé et bien-être.

Le troisième pilier concerne la génomique et les biotechnologies avancées pour les produits et les processus durables. Vous y trouvez le développement, la production de matériaux issus du vivant pour l'utilisation non alimentaire, y compris pour l'énergie, l'industrie, les vitamines, des polymères, mais aussi pour l'environnement.

J'espère bien qu'avec cette vision du vivant, de la « *knowledge based on bio-economy* », nous pourrions peut-être contribuer à la résolution de nombreux grands défis de notre planète. Merci.

M. LE PRESIDENT – Merci Monsieur PATERMANN d'être venu. Il était important que vous interveniez à titre de témoin devant l'Assemblée Nationale et le Sénat.

Je crois que ce que vous avez développé est très important et je vous demanderai de transmettre nos encouragements au nouveau Commissaire que nous espérons rencontrer.

Je voudrais clôturer cette table ronde de manière très courte.

Les auditions publiques contradictoires ouvertes à la presse font par principe partie de notre travail. C'est ainsi, de manière contradictoire, que nous essayons de voir ce qui nous oppose, mais aussi ce qui pourrait nous réunir, majorité, opposition et partis qui, dans le débat national ou européen, sont manifestement « aux antipodes ».

Ce matin, nous avons tous reconnu l'importance de la recherche, je crois que cela a été dit, et l'importance du partenariat entre le public et le privé.

Nous avons tous dit qu'en ce qui concernait ces débats compliqués, il était important de dialoguer avec la société.

Nous avons reconnu que sans que la situation ne soit désespérée, elle pouvait être critique aujourd'hui, qu'au-delà des Etats-Unis qui, manifestement,

sont dans une position plus avantageuse, d'autres pays étaient en train de prendre place dans le « concert international ».

Nous avons vu que sans financement aussi bien de l'Etat que du secteur privé, il n'y aurait pas de développement d'entreprises et que s'il n'y avait pas de développement d'entreprises, il n'y aurait pas d'emplois de demain.

Je viens d'une région industrielle, la Lorraine, où les emplois industriels disparaissent. Si on n'a pas d'emplois provenant de l'économie de la connaissance pour les remplacer, on se retrouvera dans une situation où on continuera peut-être à avoir des croissances faibles dans les pays développés mais où on aura de moins en moins de personnes qui trouveront leur place dans la société.

Sur ces sujets majeurs que sont la biotechnologie rouge, verte, blanche, bleue peut-être demain, les rapports avec les pays du Sud – nous n'en avons pas parlé – sont essentiels. Tous les liens entre propriété intellectuelle et pays du Sud sont des problèmes majeurs.

Ce sont des questions que nous aborderons dans le rapport, car trois heures et demie, même en débordant, ne sont pas suffisantes.

Je crois qu'en ce qui concerne ces sujets très importants, il est nécessaire de dire qu'au niveau de l'Europe, on doit assurer le développement des sciences de la vie, cela fait partie des nouvelles technologies clefs et si on en perd le contrôle ce sera vraiment très ennuyeux. On le voit sur l'informatique, où malheureusement on n'a pas été très bon.

Deuxièmement, il faut que dans le paysage européen des pôles émergent. Les Etats doivent faire un effort de rationalisation et en tout cas de mise en coopération à ce sujet.

Nous avons cependant également des atouts dans notre pays et cela a été indiqué en conclusion.

Notre rôle est de valoriser ces atouts pour que ceux qui, aujourd'hui, tentent l'aventure de la création d'emplois dans le domaine des biotechnologies, soient récompensés. Et ils nous récompenseront dans la mesure où on mettra en place un bon environnement avec l'Europe.

Merci chers amis d'être restés jusqu'au bout.

La séance est levée à 13 h 40

ANNEXES

Annexe 1:
La réglementation des biotechnologies végétales
aux Etats-Unis
(publication de la mission économique
de l'Ambassade de France aux Etats-Unis)



Etats-Unis : OGM

Les principes de la réglementation

Actualisation au 23 janvier 2003

© MINEFI - DREBTRÉSOR

Production réalisée sous système de management de la qualité certifié AFNOR ISO 9001

OGM : organisme génétiquement modifié, désigne tout organisme dont le patrimoine génétique a subi une modification artificielle par édition, délétion ou changement d'une séquence de son ADN.

Code of Federal Register : recueil de tous les décrets généraux qui donnent le cadre réglementaire. Il est subdivisé en chapitres, correspondant chacun à une administration.

Trois agences impliquées dans la réglementation de la phase de développement des OGM.

USDA : US Department of Agriculture, Ministère de l'Agriculture américain.

FDA : Food and Drug Agency, administration réglementant tous les produits alimentaires et pharmaceutiques, à l'exception des vitamines, des sels et de leur produits.

EPA : Environmental Protection Agency, Ministère de l'Environnement américain.

Selon l'approche réglementaire américaine, les OGM sont des produits comme les autres...

Suivi du développement de la recherche en biotechnologie, et pour répondre aux critiques sur le dispositif réglementaire de contrôle alors existant en la matière, l'administration Reagan s'est emparée au début des années quatre-vingt du dossier, et en 1984 la Maison Blanche (*Office of Science and Technology Policy (OSTP)*) a publié le texte fondateur de la position sous-tendant tout le dispositif réglementaire actuel traitant des OGM : le *Coordinated framework for Regulation of Biotechnology*. Il sera par la suite finalisé en 1986.

Deux principes régissent l'ensemble de l'approche réglementaire américaine concernant l'autorisation d'essais en milieu naturel et la mise sur le marché des OGM :

- Les risques liés à l'utilisation d'OGM sont de même nature que ceux qui résultent de l'introduction dans l'environnement de nouveaux organismes non génétiquement modifiés ;
- L'évaluation des risques relatifs à l'introduction d'un OGM dans l'environnement ne doit prendre en compte que la nature de l'organisme et de l'environnement dans lequel il est introduit, et non la méthode selon laquelle il a été modifié.

Selon ces principes, les OGM sont évalués au regard de la législation générale déjà existante, il n'existe donc pas de loi fédérale traitant explicitement des tests ou mise sur le marché des OGM. Les bases réglementaires sont fournies par des articles du *Code of Federal Register*, mais là encore ces articles ne se réfèrent pas uniquement aux OGM, et traitent souvent de catégories dont les OGM ne représentent qu'une partie.

Le *Coordinated framework for Regulation of Biotechnology* détermine les fondements de la répartition des compétences réglementaires entre les différentes administrations en fonction des lois fédérales existantes.

Dans la phase de développement de l'OGM jusqu'à la mise sur le marché, trois agences peuvent intervenir en fonction des caractéristiques de l'OGM en question, et selon des logiques qui leur sont propres : il s'agit de l'USDA, de la FDA et de l'EPA.

MISSIONS ECONOMIQUES

FICHE DE SYNTHÈSE

Les principes de la réglementation américaine des OGM - 23/01/2003
© MINEFI - DREE/TREBOR

L'USDA : les aspects sanitaires et phytosanitaires

FSIS : *Federal Safety and Inspection Service*, service vétérinaire responsable des aspects sanitaires du bétail et de la volaille, ainsi que de la sécurité alimentaire des aliments d'origine animale.

APHIS : *Animal Plant Health Inspection Service*, responsable des problèmes phyto-sanitaires des cultures, et responsable de la lutte contre les agents pathogènes de plantes.

Au sein de l'USDA, deux services peuvent intervenir dans la procédure de développement et de mise sur le marché d'un OGM.

FSIS : la sécurité alimentaire des produits carnés

Selon les *Federal Meat Inspection Act* et *Poultry Products Inspection Act*, le FSIS est responsable de la sécurité sanitaire des produits carnés. En matière d'OGM, il ne s'occupe donc que des animaux transgéniques (produits par la recherche), dans le cas de leur aillage en vue d'usages alimentaires.

Les développeurs de ces animaux doivent ainsi prouver à ce service que les animaux transgéniques qu'ils produisent ne sont pas adaltérés et qu'ils peuvent être abattus et vendus dans la chaîne alimentaire en toute sécurité, mais aucun critère n'a pour l'instant été mis en place.

Bases de l'action de l'APHIS en matière d'OGM : la sécurité phytosanitaire des cultures

Regulated articles : tout organisme considéré comme agent pathogène des plantes (plant pest), ou qui contient du matériel génétique d'un agent pathogène.

Selon le *Federal Plant Protection Act*, l'APHIS est responsable de la protection contre les maladies phytosanitaires et les pathologies animales, au même titre que les plantes considérées comme nuisibles. Ainsi, il contrôle les actions (importations, transports...) pouvant inclure la dissémination dans l'environnement de *Regulated articles*.

Permit for the introduction of a Regulated article : procédure de l'APHIS, il s'agit d'un permis à demander avant tout essai et stamp d'un *Regulation article*.

C'est la technologie utilisée pour la création de plantes génétiquement modifiées utilise actuellement des agents pathogènes. Le vecteur servant à introduire le nouveau gène dans le patrimoine génétique de la plante est un plasmide inactivé de la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*, l'agent de la galle des plantes, et l'expression du gène est assurée par un activateur, une séquence d'ADN du virus mosaïque du chou-fleur. Selon la réglementation, toute plante génétiquement modifiée est ainsi un *Regulated article*. C'est la base juridique justifiant l'action de l'APHIS, dans le suivi et la réglementation de la dissémination dans l'environnement de toutes les plantes transgéniques produites.

Notification for the introduction of a Regulated article : procédure simplifiée de l'APHIS, il s'agit d'une notification à déposer en lieu et place du permis ci-dessus quand la plante est connue, et que l'OGM ne pose pas à priori de problèmes phytosanitaires ou environnementaux.

Présentation des procédures de l'APHIS au sujet des OGM

En pratique, l'APHIS réglemente à l'heure actuelle toutes les plantes génétiquement modifiées.

Permit for the introduction of nonregulated plant : procédure de l'APHIS, il s'agit d'une demande pour qu'un *Regulated article* ne soit plus considéré en tant que tel, étant ainsi de l'entière réglementation de l'APHIS.

Avant tout essai en champ, le développeur de l'OGM doit déposer une demande de permis à l'APHIS, où il décrit les mesures qu'il compte prendre pour empêcher ou limiter la dissémination de l'OGM dans l'environnement. Dans certains cas (gène connu et stable, risques sanitaires et phytosanitaires faibles), une simple notification à l'APHIS suffit dans la majorité des cas.

Afin de pouvoir commercialiser librement la plante génétiquement modifiée, le développeur doit au préalable demander qu'elle ne soit plus considérée comme un *Regulated article*. Cette demande doit comporter les éléments qui montrent que l'OGM ne peut significativement être la cause de problèmes phytosanitaires pour les cultures, et environnementaux. Si la demande est

MISSIONS ECONOMIQUES

FICHE DE SYNTHÈSE

Les principes de la réglementation américaine des OGM - 23/05/2003
G MINCEI - DRESTRÉSOR

nécessaire, la plante génériquement modifiée n'est plus un *Regulated article*, et n'est plus réglementée par l'APHIS, et ce de manière définitive.

LA FDA : une question d'additifs alimentaires

Food additive = additif alimentaire. Au sens de la réglementation américaine, il s'agit de toute substance traitée dans un aliment, et qui n'est pas généralement reconnue comme sans danger (*Generally Recognized As Safe*, ou GRAS).

Bases de l'action de la FDA en matière d'OGM : les *food additives*.

Le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FFDCA) donne à la FDA l'autorité de réguler les aliments en autorisant l'entrée sur le marché de produits alimentaires adulterés ou produits selon des normes sanitaires et de sécurité insuffisantes. A ce titre, cette administration réglemente la mise sur le marché des (*food additives*).

C'est par ce biais que la FDA est habilitée à s'intéresser à la mise sur le marché des OGM à vocation alimentaire, dont la composition est légèrement différente de celle de leurs contreparties conventionnelles. En effet les nouvelles protéines, exprimées par les gènes introduits par génie génétique, peuvent souvent être considérées comme *food additives*. Par contre, le matériel génétique codant ces nouvelles substances n'est jamais considéré comme un *food additive*.

Présentation des procédures de la FDA au sujet des OGM

Food additive petition : dans le cas où un aliment contient un *food additive*, il est nécessaire de demander une autorisation de mise sur le marché à la FDA, qui détermine les usages possibles du *food additive*, et le taux limite de résidu de ce *food additive* autorisé dans l'alimentation.

La FDA réglemente donc tous les OGM à vocation alimentaire, soit à l'heure actuelle les plantes génériquement modifiées à l'exception de celles qui comportent un élément pesticide (elles dépendent alors de l'EPA). Néanmoins, sa politique actuelle vise à considérer les nouvelles substances produites dans les plantes génériquement modifiées comme n'étant pas des *food additives*. Il n'y a donc pas de procédure obligatoire de la part de la FDA, dans le cas général.

Toutefois, les développeurs sont responsables de l'innocuité des nouvelles substances présentes dans les OGM qu'ils développent. La FDA a donc mis en place une procédure facultative de consultation avant mise sur le marché, afin d'évaluer les problèmes de sécurité alimentaire que pourrait créer l'OGM. La procédure se termine quand la FDA "n'a plus de question" : il ne s'agit donc pas d'une autorisation formelle de mise sur le marché. La responsabilité du développeur reste donc pleine et entière en cas de problèmes ultérieurs.

L'EPA : les pesticides et des micro-organismes.

Le cas des *Plant-Incorporated Protectants* (PIP)

Plant-Incorporated Protectants : élément pesticide produit par une plante vivante dans un de ses tissus, ce terme désigne aussi bien la substance pesticide produite que le matériel génétique qui la code. Il faut toutefois appeler Plant-pesticide.

Le *Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act* (FIFRA) donne à l'EPA l'autorité de réglementer la vente, la distribution et l'utilisation des pesticides. C'est la base juridique au contrôle par l'EPA des plantes transgéniques ayant pour particularité de résister à un nuisible (par exemple, le maïs Bt résistant à la pyrale), parce qu'elles comportent un élément pesticide : le *plant-incorporated protectant*.

Pesticides : selon la réglementation américaine, toute substance ou

L'agence s'occupe également de réglementer la quantité de résidus de pesticides autorisés dans les aliments, selon le FFDCA.

Par contre, les plantes résistantes à un herbicide (par exemple le soja Round-Up Ready, résistant au glyphosate) ne sont pas réglementées par l'EPA : c'est le fait que l'utilisation de plantes résistantes aux herbicides puisse nécessiter

**MISSIONS
ECONOMIQUES**

FICHE DE SYNTHÈSE

Les principes de la réglementation américaine des OGM - 23/01/2003
MINEPI - DRETTRESOR

mélange de substances destiné à prévenir, éliminer, repousser les ravageurs (insectes, maladies et autres adventices) et atténuer leurs effets.

Expérimentation : Une Permittence (EP) : procédure de l'EPA, il s'agit d'un permis autorisant un test de PIP en champ, dans les conditions fixées par le permis. Il doit être demandé avant tout essai en champ.

Regulation for General Restricted Use : procédures de l'EPA. Il s'agit d'une demande d'agrément du PIP en tant que pesticide par cette administration, nécessaire avant la mise sur le marché de ce PIP. Cet agrément est renouvelé régulièrement.

le changement de la composition et la fréquence d'usage des herbicides par rapport aux cultures naturelles qui est pris en compte dans la réglementation des herbicides par l'EPA.

Présentation des procédures de l'EPA au sujet des PIP

L'EPA réglemente donc l'alléluie possédée de la plante transgénique, et son taux maximal autorisé dans l'alimentation si l'OGM est à vocation alimentaire.

Avant tout essai en champ d'un nouveau PIP, une demande de permis à l'EPA est obligatoire : elle doit comporter la description des mesures prévues pour empêcher ou limiter la dissémination du PIP dans l'environnement. Cette demande n'est pas obligatoire dans le cas d'essais sur un champ de moins de 4 ha d'un OGM dont il n'est pas prévu d'usage alimentaire.

Avant la mise sur le marché, le PIP doit recevoir un agrément de l'EPA. Cette demande d'agrément doit comporter les éléments montrant que l'OGM ne pose pas de risques d'effets adverses dans l'environnement, ni de risque majeur pour la santé et l'environnement. Cet agrément peut être accompagné de conditions d'utilisation, retiré en cas de découverte de risques, et il est réévalué périodiquement.

Réglementation de l'introduction de nouveau micro-organismes à vocation commerciale.

Le *Toxic Substances Control Act* (TSCA) donne à l'EPA l'autorité de réglementer les opérations pouvant concerner l'introduction de nouveaux micro-organismes à vocation commerciale dans l'environnement (test en milieu non confiné pour la R&D, importation, commercialisation), dont ceux qui sont génétiquement modifiés.

Présentation des procédures de l'EPA au sujet des micro-organismes génétiquement modifiés

Avant le premier essai en champ ou la première importation d'un micro-organisme génétiquement modifié, une notification à l'EPA est nécessaire : elle évalue les risques pour la santé et l'environnement de ce micro-organisme. La procédure se termine quand l'EPA "n'a plus de question" : il ne s'agit donc pas d'une autorisation formelle. La responsabilité du développeur reste donc pleine et entière en cas de problèmes ultérieurs. Des procédures de notification simplifiées sont prévues dans le cas de la recherche, de tests de mise sur le marché, pour des organismes répondant à des critères précis, ne présentant pas de danger majeur.

Microbial Commercial Activities Notification (MCAN) : notification à l'EPA nécessaire avant le premier test en champ ou la première importation d'un nouveau micro-organisme.

Copyright
Tous droits de réimpression réservés, sans autorisation écrite de la Mission Economique de WASHINGTON (adresse les demandes à Washington@france.fr).

Clause de non-responsabilité
La ME s'efforce de diffuser des informations exactes et à jour et corrigées, dans la mesure du possible, les erreurs ou les omissions, également, et ne peut en aucun cas être tenue responsable de l'utilisation ou de la reproduction de l'information contenue dans cette publication qui ne sera pas l'œuvre des conseils personnalisés ou supplantent l'étude et l'analyse de cas particuliers.



Adresse
Mission Economique
Adresse : 14101 Research Road, NW
WASHINGTON, DC 20002-7273
ETATS UNIS
Reception par TELETYPE MAIL MESSAGE
Révisé par : CHRISTA BERBER, GARD BUI
Date de parution :
Version originale de 25 pages, 2003
Version PDF de 22 pages, 2003



Etats-Unis : OGM

Etat des lieux de la réglementation fédérale

Actualisation au 23 janvier 2003

R. WINEPI – DRE/ETREBOR

Projet en révision sous système de management de la qualité ISO 9001

L'article 7 CFR 340 du Code of Federal Register régit la politique de l'APHIS dans ce domaine et les différentes procédures en vigueur.

L'APHIS : les problèmes phytosanitaires

APHIS : Animal Plant Health Inspection Service, service du Ministère de l'Agriculture américain, s'occupant des problèmes phytosanitaires des cultures, et responsable de la lutte contre les agents pathogènes des plantes.

OGM : organisme génétiquement modifié, désigne tout organisme dont le patrimoine génétique a subi une modification artificielle, par addition, déletion ou changement d'une séquence de son ADN.

Regulated articles : tout organisme considéré comme agent pathogène des plantes (plant pest), ou qui contient du matériel génétique d'un agent pathogène. Cela inclut à l'heure actuelle toutes les plantes génétiquement modifiées.

Renseignements généralement demandés sur l'OGM dans les

Etablissement d'un permis ou d'une notification pour l'introduction d'un "Regulated article" dans l'environnement.

Avant d'effectuer toute opération (importation, transport, essai en champ...), pouvant conduire à l'introduction dans l'environnement d'un **Regulated article**, cas actuel de toute plante génétiquement modifiée, le développeur doit faire une demande de permis pour libération dans l'environnement, au moins 120 jours avant la date prévue pour l'opération. Cette demande doit contenir un certain nombre de **renseignements sur la plante génétiquement modifiée**, tel que les buts de l'introduction de l'OGM, la quantité introduite, un calendrier prévisionnel et le nombre de ces introductions, les conditions et lieux de celles-ci et une description détaillée des procédures et procédés qui seront utilisés pour prévenir la dissémination de l'OGM et une contamination d'autres productions.

L'APHIS peut demander des renseignements supplémentaires si elle estime insuffisants ceux en sa possession. Elle consulte le dossier présenté, et informe le demandeur dans les 120 jours de sa réponse, assortie d'un exposé des motifs en cas de refus du permis.

Ce permis s'accompagne d'un certain nombre de conditions, dont l'obligation de respecter ce qui a été annoncé dans le dossier (tout changement devant faire l'objet d'une autorisation), la possibilité d'accès d'inspecteurs de l'APHIS aux essais, et l'obligation pour le demandeur de soumettre les résultats des essais dans les 6 mois. L'APHIS se réserve le droit de retirer le permis si elle estime qu'une des conditions n'a pas été remplie.

L'APHIS peut proposer une procédure allégée pour les opérations pouvant

MISSIONS ECONOMIQUES

FICHE DE SYNTHÈSE

Etat des lieux de la réglementation fédérale américaine sur les OGM – 23/01/2003
© MINCI - DIRECTEUR

procédure :

Description de l'organisme receveur de la séquence altérée, de l'organisme donneur et du vecteur, et du procédé biologique utilisé pour l'insertion de l'OGM ; caractéristique de l'organisme : description de l'expression attendue de la séquence ADN altérée et position au sein de la cellule (intégrée ou extrachromosomale), différences morphologiques ou structurales par rapport à la plante conventionnelle ;

Conditions d'éligibilité à la notification

La plante génétiquement modifiée ne relève pas d'une espèce considérée comme une mauvaise herbe (*noxious weed*).

Le matériel génétique introduit est relativement stable au sein du génome, c'est à dire qu'il n'a sa réplique que par des procédés de réplique de l'ADN.

La fonction du génome introduit est connue, et son expression n'entraîne pas de problèmes phytosanitaires.

Le matériel génétique introduit ne cause pas la production d'une entité infectieuse ou toxique et n'a pas de lui-même des propriétés de création d'un nouveau virus de plante.

Il ne provient pas d'un organisme pathogène pour un animal ou un être humain.

L'introduction doit respecter les conditions de ségrégation comme pour le permis, et d'évitement de la dissémination dans l'environnement.

entraîner la libération d'OGM, et ne demander qu'une simple notification si certaines conditions d'éligibilité sont réunies. C'est cette procédure qui est l'hôte actuelle utilisée dans l'écrasante majorité des cas.

La notification doit s'effectuer 30 jours avant introduction, et doit comporter, les caractéristiques de l'espèce et du génome introduit, les lieux et date de l'introduction, ainsi qu'un engagement à respecter les conditions de l'introduction (cf. ci-dessus). L'APHIS répond par accusé de réception dans les huit jours que la notification suffit pour introduction, ou explique les raisons de son refus. Pour des essais en champs, la durée de validité de la notification est d'une année.

Demande de dérégulation du *Regulated article*

Afin de permettre le transport ou la culture d'une plante génétiquement modifiée sans nécessiter à chaque fois une demande de permis ou une notification, il est nécessaire de demander que cet OGM ne soit plus considéré par l'APHIS comme un *Regulated article*. Cette demande doit comporter les éléments scientifiques sur lesquels elle se fonde pour argumenter le fait que cet OGM n'est pas la cause de problèmes phytosanitaires pour les cultures, ne pose pas de problèmes environnementaux (risque de création d'une nouvelle mauvaise herbe, effets sur les organismes non-cibles et les mauvaises herbes...). A la réception de cette demande, l'APHIS va requérir les commentaires écrits du public sur cette demande, pendant une période de 60 jours, par notification dans le *Federal Register* (équivalent américain du Journal Officiel) : des copies, expurgées pour respecter la confidentialité de certaines données, sont alors mises à la disposition du public pour consultation.

Dans les 180 jours, l'APHIS approuvera ou non cette demande, en se basant sur les informations dont elle dispose et en se justifiant en cas de refus. Si la demande est acceptée, l'APHIS ne réglementera plus l'utilisation de la plante génétiquement modifiée, qui sera considérée comme une plante normale et pourra être utilisée sans restriction sur tout le territoire des Etats-Unis.

FDA : les plantes génétiquement modifiées à usage

La réglementation sur les plantes à vocation alimentaire génétiquement modifiées : de manière générale, pas besoin d'autorisation de mise sur le

MISSIONS ÉCONOMIQUES

FICHE DE SYNTHÈSE

Etat des lieux de la réglementation fédérale américaine sur les OGM - 23/01/2003
R. VINFI - DREETREBOR

alimentaire

marché...

FDA - *Food and Drug Agency*, administration réglementant tous les produits alimentaires et médicamenteux.

Food additive : additif alimentaire. Au sens de la réglementation américaine, il s'agit de toute substance utilisée dans un aliment, et qui n'est pas généralement reconnue comme sans danger (*Generally Recognized As Safe*, ou GRAS).

Cas entraînant la nécessité d'une autorisation de mise sur le marché

- Le transfert de gène est la cause d'effets inattendus sur le génome ;
- Le niveau de substances toxiques dans l'aliment s'avère significativement plus élevé que celui décelable dans d'autres variétés connues de la même espèce ;
- Les substances nutritives dans l'aliment génétiquement modifié diffèrent de celles présentes dans les variétés traditionnelles ;
- Le nouveau matériel génétique transféré provient d'une plante à vocation alimentaire déjà connue pour ses propriétés allergisantes ;
- L'aliment produit à partir de la nouvelle variété diffère significativement de celui produit à partir des variétés comparables ;
- L'aliment comporte des gènes marqueurs qui sont théoriquement susceptibles de révéler les potentialités thérapeutiques d'antibiotiques reconnus utiles ;
- Les plantes concernées sont développées pour sécréter des substances telles que des produits pharmaceutiques ou des polymères, et eurent également des usages alimentaires.

Afin de mettre sur le marché une nouvelle substance qui est susceptible d'être un *food additive*, il faut faire une demande d'autorisation. A priori, la réglementation ci-dessus s'applique à toute nouvelle substance produite par un OGM à vocation alimentaire. Or, dès 1992 la FDA a annoncé que de manière générale les nouvelles protéines introduites par génie génétique par le développeur de la plante génétiquement modifiée ne nécessitent pas de demande d'autorisation de mise sur le marché, sauf dans quelques cas.

Donc, de manière générale, les OGM à but alimentaire ne nécessitent pas de procédures d'autorisation de mise sur le marché, au titre des additifs alimentaires. Mais c'est le développeur qui prend le risque de considérer que la substance produite par l'OGM n'est pas un *food additive*, sachant que la FDA pourrait dans le futur en décider autrement et engager alors des actions réglementaires contre cet OGM. C'est pourquoi, en cas de doute, il est conseillé au développeur de demander de manière plus informelle l'avis de la FDA, par une procédure facultative.

Une procédure facultative de consultation de la FDA pour les plantes à vocation alimentaire génétiquement modifiées

Elle permet aux industriels développant de nouvelles variétés de plantes de consulter la FDA sur les questions réglementaires ou de sûreté alimentaire qui pourraient survenir, par exemple l'OGM développé nécessite-t-il une procédure d'autorisation de mise sur le marché au titre des *food additives*.

La FDA propose deux temps de consultations :

- dès que possible pendant la phase de conception, pour faciliter la résolution ultérieure de problèmes de sécurité alimentaire ou de réglementation
- Au stade du développement lorsque l'entreprise a accumulé assez de données pour pouvoir assurer que le produit est sans danger. Par exemple, juste avant la mise sur le marché.

A ces moments, l'entreprise soumet ses données à la FDA, éventuellement organise des réunions avec les spécialistes de l'Agence. Ces données seront évaluées par un *Biotechnology Evaluation Team* (BET, composé d'un *Consumer Safety officer* et de spécialistes scientifiques, ou d'experts dans un domaine concerné par l'OGM) qui va évaluer ces données, et demander éventuellement des renseignements ou données supplémentaires s'il l'estime nécessaire.

La procédure se termine quand le BET annonce qu'il n'a "plus de questions pour le moment" au sujet des risques sur la santé alimentaire de l'OGM, à savoir que l'OGM ne lui semble pas créer de tels problèmes. Il ne s'agit donc pas d'un accord formel pour la commercialisation de l'OGM de la part de la FDA.

EPA : les plantes transgéniques comportant un

L'EPA est compétente pour réglementer les plantes résistantes à un pesticide. Les textes réglementaires indiquant la politique de l'EPA dans ce domaine sont les

MISSIONS ECONOMIQUES

FICHE DE SYNTHÈSE

Etat des lieux de la réglementation fédérale américaine sur les OGM – 23/01/2003
© MINELI - DREB/TRESOR

élément pesticide (PIP) : articles 40 CFR 152, 172 et 174, du *Code of Federal Register*. De façon générale, il faut un permis et un agrément qui peut être assorti de conditions.

EPA : Environmental Protection Agency. Ministère de l'Environnement américain.

PIP : Plant-Incorporated Protectant. Protégants à base de plante, produit par une plante vivante dans un de ses tissus. Ce terme désigne aussi bien la substance pesticide produite que le matériel génétique qui la code.

Pesticides : selon la réglementation américaine, toute substance ou mélange de substances destiné à prévenir, détruire, repousser les nuisibles (insectes, maladies et plantes adventices) ou, atténuer leurs effets.

LMR : Limite Maximale de Résidu. Il s'agit du taux de PIP maximum autorisé dans les aliments.

Conditions d'exemption à toutes les procédures de l'EPA :
• Dans le cas d'un OGM à usage alimentaire, le PIP doit déjà être exempté de LMR.
• De plus, le matériel génétique qui code la substance pesticide doit provenir d'une plante sexuellement compatible avec la plante. (La substance pesticide est alors en outre automatiquement exempté de LMR si ses résidus ne sont pas présents dans la nourriture dérivée à des niveaux nuisibles ou dangereux pour la santé humaine).

Conditions d'exemption de demande de permis pour les tests en champs :
Le permis n'est pas nécessaire pour un essai sur un champ de moins de 4 ha, pour un OGM dont l'usage annoncé n'est pas un usage alimentaire. De plus, si l'OGM dérive d'une plante alimentaire l'ha doit pas y avoir de transfert de gène vers des cultures

Certains **PIP** sont exemptés de toutes les procédures de l'EPA, si le pesticide de la plante et celle-ci respectent certaines conditions ; ces PIP représentent une catégorie marginale. Pour les autres, deux procédures successives existent.

Tests en champs d'une plante produisant un pesticide : les *Experimental Use Permit*

Pour effectuer des tests ou tester d'un nouveau PIP non agréé, ou pour une nouvelle utilisation d'un pesticide agréé, il est nécessaire d'obtenir un *Experimental Use Permit* (EUP), excepté dans quelques cas. Lors de l'examen de cette demande, dans laquelle sont requis les caractéristiques du pesticide, toutes les informations sur des tests précédemment effectués, et le détail des tests projetés, l'Agence peut demander des renseignements supplémentaires si elle estime en avoir besoin. Dans les 120 jours après réception de la demande, l'Agence informe le demandeur de sa décision, en justifiant ses raisons en cas de refus de l'agrément.

L'EPA peut décider d'envoyer des inspecteurs pour vérifier les tests, et en cas de danger, retirer le permis.

Demande d'agrément d'un pesticide

Pour pouvoir commercialiser un nouveau pesticide ou permettre une nouvelle utilisation d'un pesticide agréé pour un usage particulier, il faut l'agrément de l'EPA. Une demande d'agrément doit comporter les caractéristiques du PIP, ainsi que ses utilisations prévues (en particulier usage général, ou restreint), et toutes les données provenant des tests effectués, montrant que le pesticide ne provoque pas d'effets adverses dans l'environnement, ni de risques majeurs pour la santé humaine ou l'environnement, compte tenu des coûts et bénéfices de l'utilisation des pesticides.

Dans le cas de tels OGM destinés à un usage alimentaire, il faut ajouter à cette demande des études toxicologiques, afin de permettre à l'EPA d'indiquer dans ce cas les limites maximales de résidus autorisés dans l'alimentation (**LMR**).

La demande est examinée par l'Agence, qui peut le cas échéant demander des renseignements supplémentaires. Dans le cas général, la réponse à la demande doit être la plus rapide possible. Si le pesticide est relativement similaire à un pesticide déjà agréé, la demande de renseignements supplémentaires doit se faire avant 45 jours, et la réponse devant un dossier complet avant 90 jours.

Une réponse négative sera argumentée, mais un agrément (qui sera publié dans le *Federal Register*) peut s'assortir d'un certain nombre de conditions d'usage (voire même interdire certains usages). Dans le cas des plantes résistantes à usage alimentaire, il est indiqué une limite maximale de résidu, il peut être totaté en cas de découverte de risques (avec un préavis de 45 jours). De plus, ces agréments font régulièrement l'objet d'un réexamen par

MISSIONS ECONOMIQUES FICHE DE SYNTHÈSE

Etat des lieux de la réglementation fédérale américaine sur les OGM - 23/01/2003
D MINIFI - DREF/TRÉSOR

pour l'importation.
Dans tous les cas, la surface cumulée de tous les champs utilisés pour l'essai de cet OGM ne doit pas excéder 20 ha.

L'EPA, qui l'annonce par publication au *Federal Register* pendant lequel toutes les données fournies par le distributeur, mais aussi par des études indépendantes sont prises en compte. Les conditions d'usage peuvent alors être modifiées.

EPA : les micro-organismes génétiquement modifiés

TERA : TCSA Experimental Release Application. Procédure de notification simplifiée pour la recherche et développement en structures confinées

- s'il y a des risques de dissémination ;
- pour la recherche sur deux micro-organismes, *Bacillus thuringiensis* japonais et *Rhizobium meliloti*, si elle respecte quelques conditions de sécurité.

La durée de l'évaluation et du préavis est de 90 jours.

TME : Exemption for Test Marketing. procédure pouvant être utilisée pour des activités de tests de mise sur le marché incluant des micro-organismes. Le demandeur de cette exemption doit prouver que son micro-organisme ne présente pas de risque majeur pour la santé ou l'environnement. La durée de l'évaluation et du préavis est de 45 jours.

Le texte réglementaire indiquant la politique de l'EPA dans ce domaine est l'article 40 CFR 723 du *Code of Federal Register*. Il énumère les différentes modalités de notification.

Notification pour l'introduction d'un nouveau micro-organisme.

Au moins 90 jours avant toute opération pouvant mener à la dissémination d'un nouveau micro-organisme à vocation commerciale dans le milieu naturel, le fabricant ou l'importateur doit envoyer à l'EPA une notification informant de cette opération, la *Microbial Commercial Activities Notification (MCAN)*. Cette notification doit donc être envoyée pour l'introduction d'un nouveau micro-organisme (par exemple un micro-organisme génétiquement modifié) ou pour une nouvelle utilisation d'un micro-organisme.

Cette notification doit comporter, la description du micro-organisme et sa construction génétique (caractéristiques du nouveau gène, technique utilisée pour l'introduction), ainsi que le détail sur les opérations projetées. Elle doit également contenir toutes les données disponibles sur les effets du micro-organisme sur l'environnement et la santé.

La procédure de notification du micro-organisme est publiée dans le *Federal Register* par l'EPA, pour appel aux commentaires du public (toute décision et tout changement seront également publiés).

L'EPA a 90 jours pour évaluer cette notification, et peut signifier soit la fin de son évaluation (ce qui n'est pas formellement une autorisation ni une certification pour le micro-organisme, et n'empêche pas des actions réglementaires ultérieures contre le micro-organisme), soit sa décision d'allonger la période d'évaluation (le total des allongements ne pouvant excéder la période initiale de l'évaluation), si elle l'estime nécessaire (ce justifiant sa décision).

Si au bout de 90 jours, le notificateur n'a rien reçu, il peut agir comme si on lui avait notifié que la période d'évaluation était terminée.

Si l'EPA pense que le micro-organisme peut générer des risques majeurs pour la santé ou l'environnement, elle peut prendre un décret visant à restreindre ou interdire la manipulation de ce micro-organisme, ce qui clôt également la période d'évaluation.

Il est à noter que même si l'évaluation prend moins de 90 jours, le notificateur doit attendre les 90 jours pour pouvoir effectuer l'opération projetée.

MISSIONS ÉCONOMIQUES

FICHE DE SYNTHÈSE

Etat des lieux de la réglementation fédérale américaine sur les OGM - 23/01/2003
© M. LUTZ - D. CRETÉZOR

Tier I et II - General Exemption for New Micro-organisms, Tier I and Tier II Ces deux procédures concernent la manipulation et l'importation d'une liste de quelques micro-organismes. Le matériel génétique introduit doit être limité en taille, bien caractérisé, stable et ne pas contenir de séquences de toxine. De plus, il faut des conditions de confinement strictes au cours des opérations pour une Tier I, sévères pour une Tier II. La durée de l'évaluation et du préavis est de 10 jours pour une Tier I et 45 jours pour une Tier II.

Il y a en outre trois types de procédures simplifiées dans certains cas et sous certaines conditions : la **TERA** dans le cas de recherches, la **TME** pour des tests de mise sur le marché, et les **Tier I et Tier II** pour des opérations sur une Liste de quelques micro-organismes. Ces procédures sont relativement plus simples, et ne nécessitent pas de publication au *Federal register*.

Copyright

Tous droits de reproduction réservés, sauf autorisation expresse de la Mission Économique de WASHINGTON. Indiquer la copie des www.ambfr.org

Clause de non-responsabilité

La ME a édité et diffusé des informations exactes et à jour, et corrigera, dans la mesure du possible, les erreurs qui lui seront signalées. Toutefois, elle ne peut en aucun cas être tenue responsable de l'utilisation et de l'interprétation de l'information contenue dans cette publication qui ne vise pas à créer des conseils personnalisés ou supplanter l'avis et l'analyse de vos praticiens.



Aussi

Mission Economique
Adresse : 4101 Independence Road, NW
WASHINGTON, DC 20007-2175
ETATS-UNIS
Rédigée par : Séverin MALET JACQUET
Revue par : Carol BUI, Dr. Jean BERGER
Date de parution :
Version originale : 23 janvier 2003
Version n°1 sur 23 janvier 2003

Plantes génétiquement modifiées et gestion des risques de dissémination aux Etats-Unis

20/09/2004

Présentation réalisée sous système de management de la qualité certifié AFAQ ISO 9001

MINEFI DREETRESOR

Plus de 91 cultures génétiquement modifiées ont actuellement été commercialisées sur le territoire américain, et plusieurs milliers en cours d'essais en champ. La note suivante présente les mesures de précautions en vigueur pour ces cultures afin d'éviter la dissémination de transgène en milieu naturel ou au niveau des cultures traditionnelles.

Les organismes engagés

Des compétences partagées.

Concernant les risques environnementaux, deux agences fédérales sont chargées d'assurer le suivi des essais et de l'introduction des nouvelles plantes génétiquement modifiées : l'USDA par le biais de l'APHIS (*Animal and Plant Health Inspection Service*) et l'EPA (*Environment Protection Agency*). Cette dernière est principalement concernée par les problèmes environnementaux liés à l'emploi des pesticides et donc à la mise en cultures de PGM productrices d'insecticides. Elle n'intervient pas dans la gestion des préventions à l'égard de la dissémination des PGM par croisement avec les cultures traditionnelles ou par invasion de l'environnement naturel.

Cette gestion est du ressort de l'APHIS. Selon le *Federal Plant Protection Act*, cette agence est responsable de la protection contre les maladies phyto-sanitaires et les pathologies animales, au même titre que les plantes considérées comme nuisibles. Ainsi, il contrôle les actions (importations, transports...) pouvant induire la dissémination dans l'environnement de *Regulated articles*. Or la technologie utilisée pour la création de plantes génétiquement modifiées utilise actuellement des agents pathogènes. Le vecteur servant à introduire le nouveau gène dans le patrimoine génétique de la plante est un plasmide inactivé de la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*, l'agent de la galle des plantes, et l'expression du gène est assurée par un activateur, une séquence d'ADN du virus mosaïque du chou-fleur. Selon la réglementation, toute plante génétiquement modifiée est ainsi un *Regulated article*.

En faisant entrer les OGM sous la définition de 'plantes nuisibles', l'APHIS a pu étendre l'application de cette loi aux plantes transgéniques. Elle est aujourd'hui responsable de la délivrance d'autorisations pour les essais de cultures transgéniques en champ et ultérieurement de leur commercialisation. La présente note se propose de relater les mesures de précautions requises par l'APHIS pour l'introduction de nouvelles PGM, depuis les phases d'essais, jusqu'à leur commercialisation.

Essai en champ et gestion des risques de dissémination.

Un contrôle étroit de l'APHIS

Une nouvelle plante transgénique, pour être testée en champ, doit auparavant avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'APHIS. L'agence est en effet responsable de l'autorisation et du suivi de ces essais : à ce jour, plus de 5000 ont été conduits sous sa supervision, sur plus de 25 000 sites. Les règles de sécurité qui sont imposées à ces essais semblent être suivies : l'APHIS a en effet révélé que sur les 7402 contrôles effectués entre 1987 (premier essai) et 2001, 115 présentaient des infractions au règlement, soit moins de 2%. Certains essais font l'objet depuis 1993 d'une simplification dans les démarches d'autorisation, et seule une notification auprès des bureaux de l'agence est nécessaire. Celle-ci dispose alors d'un délai de 60 jours pour accepter ou refuser l'essai. Pour disposer de cette facilité de démarches, la plante transgénique doit répondre aux critères suivants :

La plante doit appartenir à une espèce dont l'introduction en champ est considérée comme peu dangereuse par l'APHIS

Le gène intégré est stable dans le génome

La fonction du gène introduit est bien définie et son expression ne peut aboutir à une maladie.

Le gène introduit ne produit pas de substances toxiques pour des organismes non ciblés ou de

MISSEIIONS ECONOMIQUES FICHE DE SYNTHÈSE

© MINER - DARETRÉSOR

plante pharmaceutique : c'est une plante génétiquement modifiée en vue de la production d'une substance à usage pharmaceutique.

déréglementation : afin de pouvoir commercialiser librement la plante génétiquement modifiée, le développeur doit au préalable demander et obtenir une licence plus considérée comme un règlement agricole. Cette demande doit comporter les éléments qui montrent que l'OGM ne peut significativement être la cause de problèmes phytosanitaires pour les cultures, et l'environnement.

produits destinés à des fins thérapeutiques.

Si le gène introduit provient de séquences de virus végétaux, il ne doit pas être en mesure de créer de nouveaux virus.

La plante ne doit pas être modifiée en vue d'intégrer du matériel génétique issu de pathogènes humains ou animaux.

Si la PGM ne répond pas à tous ces critères, comme c'est notamment le cas pour les plantes pharmaceutiques, l'autorisation passe par l'accord d'un permis spécial délivré par l'APHIS. Les demandes d'autorisation sur simple notification représentent plus de 85% des essais en champs suivis par l'APHIS (4758 contre 1180 sous permis), la présente note se concentrera sur la gestion environnementale de ces cultures moins "risquées".

Les essais sont surveillés par les agents de l'APHIS qui ont pour rôle de remettre un rapport d'inspection au "Regional Program Management". Les contrevenants se voient adressés une lettre d'avertissement qui pourrait être dommageable à la commercialisation ultérieure du produit, puisque, comme la note y revient, les rapports des essais en champs font partie des pièces à fournir dans le dossier de déréglementation.

Les mesures de précautions sont empruntées à deux législations propres à l'APHIS : le "Plant Protection Act" et le "Quarantine Act", qui traitent des mesures prises à l'encontre des "plantes nuisibles" (en deux des PGM puisque l'APHIS les a intégrées dans ces "plantes nuisibles"). Ces mesures permettent de limiter autant que possible toute interaction entre plantes transgéniques et non transgéniques, depuis le transport des semences jusqu'au traitement du champ après la récolte. L'ensemble des mesures à prendre est reporté ci-dessous :

Le transport des PGM afin d'éviter toute perte de matériel génétique

Les semences ou les plantes génétiquement modifiées doivent être transportés dans des sacs ou des boîtes résistants jusqu'au champ d'essai. Dans les cas des petites semences, comme celles du blé, des sacs imperméables sont requis.

L'identification des PGM.

Afin d'éviter toute confusion entre plantes transgéniques et non transgéniques, un système d'identification clair doit être adopté au cours des essais : marques vives sur les PGM, ségrégation, différences morphologiques évidentes... Au sein des cultures, les PGM doivent également être précisément identifiés. Les fiches d'engages commencent par ce point essentiel qu'est l'identification ; les enquêteurs jugent notamment ce système d'identification mis en place et un plan détaillé du site, relatant son historique doit pouvoir être présente.

Les mesures de confinement au niveau des cultures.

Il s'agit là de la partie la plus suggestive du choix des techniques de prévention. Le confinement a pour but d'empêcher la pollinisation des espèces cultivées ou sauvages apparentées aux cultures transgéniques. Du fait de la grande variété des modes de pollinisation, ces mesures doivent avant tout prendre en considération la biologie de la plante testée. D'autre part, la localisation du site expérimental est également un critère à prendre en considération (exposition au vent, proximité de plantes apparentées...).

Les essais doivent respecter l'une ou plusieurs des cinq mesures de confinement suivantes :

Suppression des fleurs et organes reproducteurs des cultures transgéniques.

Recouvrement des fleurs et organes reproducteurs des cultures transgéniques.

Arrêt des expérimentations avant la floraison (dans ce cas, les plantes doivent être supprimées ou coupées du champ avant l'apparition des premières fleurs)

Isolation spatiale : la société place alors ses cultures expérimentales à une longue distance de cultures non expérimentales de la même espèce. Ces distances sont fixées par l'APHIS pour chacune des cultures concernées par l'autorisation sous simple notification (tableau disponible en annexe).

Isolation temporelle : la société doit s'assurer que la période de floraison des cultures testées précède ou suit celle des cultures apparentées non expérimentales. Si la floraison des plantes transgéniques recoupe celles des autres cultures, d'autres solutions de confinement, parmi celles précitées doivent obligatoirement être mises en place.

Ces précautions sont sans doute les plus importantes à respecter pour éviter les disséminations accidentelles de PGM au niveau des cultures traditionnelles ou dans l'environnement naturel.

Aussi, pour s'assurer qu'elles ne sont pas négligées au cours des essais, l'APHIS recommande à ses agents de concentrer les inspections autour des périodes de floraison des cultures concernées afin de s'assurer de leur application.

L'APHIS préconise aussi, bien qu'il ne s'agisse pas là d'une mesure à caractère obligatoire, de délimiter les champs transgéniques par un système de barrières immatriculées et/ou de délimiter les champs transgéniques par des allées (la largeur de l'allée n'est pas mentionnée, et elle ne doit pas déranger les différentes opérations agricoles).

L'élimination de toute trace d'OGM.

A la fin des essais, toute trace d'OGM doit être éliminée. Cela implique notamment de nettoyer complètement tous les engins agricoles qui auraient pu entrer en contact avec des semences ou des organes reproducteurs des OGM : au cours des enquêtes, il sera ainsi demandé si le site dispose d'un emplacement protégé réservé à ces tâches de nettoyage. Si des semences ou des organes reproducteurs risquent d'être dilués dans les rinceages, il est nécessaire de s'assurer qu'ils ne survivent pas. Enfin, toutes les plantes du champ doivent être selon les moyens définies dans le protocole de l'essai.

La commercialisation

L'abandon des contrôles

L'estimation des risques de la mise en culture.

Après avoir mené plusieurs essais en laboratoire ou en champ, une entreprise de biotechnologie peut décider de commercialiser la plante transgénique qu'elle a développée. Pour ce faire, elle doit à nouveau en référer à l'APHIS (selon le paragraphe 7 du CFR 340) qui devra rendre sa décision sous 120 jours. A cette date, 61 cultures transgéniques ont reçu l'aval de cette agence pour leur commercialisation pour un total de 93 dossiers. Ces 61 autorisations regroupent au total 13 espèces végétales (maïs, coton, canne à sucre, soja, pomme de terre, riz, soja, tomate, tomate cerise, papaye, chou rouge, betterave à sucre et lin). Les risques liés à la culture de ces plantes transgéniques sont étudiés par l'agence sous différentes perspectives. Les dangers de dissémination accidentelle des plantes transgéniques, et l'impact que cette dissémination pourrait engendrer sur la biodiversité comptent parmi les points majeurs retenus pour la décision.

En ce qui concerne la prise en compte des risques environnementaux, la demande de commercialisation d'une plante OGM doit s'accompagner d'une importante documentation qui doit prouver que la culture de la nouvelle plante transgénique ne posera pas plus de problème que n'importe quelle culture conventionnelle. Parmi la documentation requise, on compte :

- Une description détaillée de la biologie de la plante avant modification
- Une description détaillée des différences morphologiques de la plante avant et après modification
- Une description détaillée des différences phénotypiques de la plante avant et après modification
- Les différents rapports des essais menés en champ sous le contrôle de l'APHIS.

Cette documentation, ainsi que les consultations scientifiques que l'APHIS pourra solliciter, permettront à celui-ci de juger du risque d'introduction de la plante transgénique dans les cultures.

Pour chacune des demandes admises, l'APHIS s'est ainsi appuyé sur cette documentation pour expliquer que le risque de pollinisation des plantes transgéniques vers les plantes apparentées était minime. Les arguments avancés (qui diffèrent d'une espèce à l'autre) sont les suivants :

- La plante transgénique ne possède pas de plantes apparentées sur le territoire américain (ex de la tomate)
- Les plantes apparentées sont géographiquement très éloignées des plantes transgéniques sur le territoire américain.
- Les plantes apparentées ne sont pas sexuellement compatibles avec les plantes transgéniques
- Les croisements entre plantes transgéniques et non transgéniques d'espèces apparentées sont difficiles du fait :

MISSIONS ECONOMIQUES **FICHE DE SYNTHÈSE**
- CMCU - DRL / RESOR

"Pew Initiative on Food and Biotechnology" association reconnue d'intérêt public aux Etats-Unis.

L'Académie fédérale des sciences est un organisme public chargé d'opérations scientifiques auxquels lui a souvent appelé le Gouvernement américain avant de prendre des décisions.

Seule l'EPA dispose d'un pouvoir en aval pour le contrôle des risques environnementaux, mais ses interventions restent limitées aux OGM concernés par les pesticides. C'est par exemple cette agence qui a mis en place les réglementations concernant les 20% de refuges à placer dans les cultures de maïs BT.

Perspectives

de types de pollinisation différents
- de période de réception florale alternée (ex. diurne/nocturne)

La possibilité d'un croisement accidentel de l'espèce transgénique avec la même espèce en culture traditionnelle n'est pourtant pas exclue par l'APHIS qui considère que les répercussions environnementales seraient minimales au regard des phénotypes induits par les différents gènes insérés. En effet, au regard des comparaisons phénotypiques entre plantes avant et après modification, l'APHIS conclut dans les 50 rapports de commercialisation que l'insertion du gène ne conduira pas à la plante transgénique d'avantage sélectif qui pourrait conduire à son envahissement.

Enfin, lorsque les transferts horizontaux sont évoqués (transfert de transgène vers un autre organisme comme par exemple les microorganismes du sol), leurs répercussions seraient minimales aux dires des agents de l'APHIS puisque certains microorganismes disposent déjà des caractères conférés par ce transgène. (C'est l'exemple de la tomate FLAVR SAVRTM, le premier OGM commercialisé, en 1994).

Déréglementation et gestion des risques : les failles du système.

Ainsi que le relate le récent rapport de *"Pew Initiative on Food and Biotechnology"*, les autorités liés aux risques environnementaux liés aux cultures transgéniques (et notamment les risques de flux de gènes) ne consacrent que les étapes préalables à leur commercialisation. Le gouvernement considère en effet que lorsque la déréglementation du produit a pris effet, il n'en est plus responsable. Les mesures de prévention sont alors laissées à la libre appréciation des producteurs de semences OGM ou des choix des consommateurs. Ainsi, les distances de sécurité sont conseillées par les semenciers américains pour s'assurer que la pureté des OGM qu'ils produisent n'est pas altérée par la pollution génétique des cultures conventionnelles, mais l'effet inverse n'est plus du tout considéré.

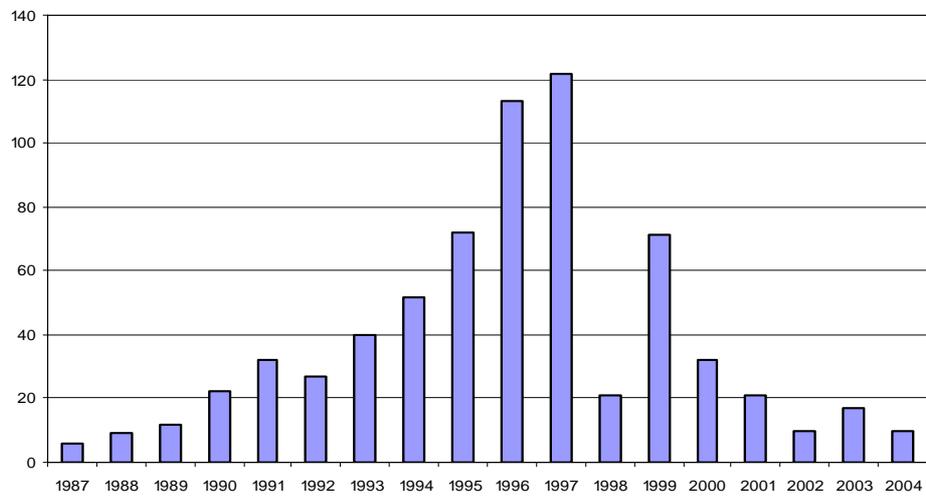
L'APHIS ne jouit plus d'aucun pouvoir de contrôle ou de tests sur ces cultures. Malgré les conseils de l'Académie fédérale des sciences (*"National Academy of Sciences"*), il ne peut conduire ses propres enquêtes sur le terrain et doit s'en remettre aux informations que lui soumettent les cultivateurs des plantes transgéniques. Seule l'EPA dispose d'un certain pouvoir en aval, ce qui concerne la gestion des risques environnementaux, mais ses interventions restent limitées aux cas concernés par les pesticides (c'est par exemple cette agence qui a mis en place les réglementations concernant les 20% de refuges à placer dans les cultures de maïs BT). Elle peut néanmoins, du fait de ses prérogatives, demander la suspension de l'autorisation, ou des contraintes géographiques pour ces cultures, par exemple, si des cultures transgéniques produisant des insecticides sont placées à proximité de plantes approuvées non transgéniques.

Vers plus de clarté et d'autorité au niveau des agences.

Le rapport de du NRC (*National Research Council*) datant de 2002 dresse une liste de recommandations relatives à une amélioration du système de gestion des risques de l'APHIS, et notamment dans l'évaluation de ces risques. De même, plus récemment, le rapport de janvier 2004 du NRC invite les autorités à réfléchir notamment la mise en place de mesures de prévention, par des mesures de confinement plus efficaces, et surtout plus surveillées après l'introduction des cultures transgéniques. Le NRC déplore en effet l'absence totale d'autorité des agences gouvernementales au regard des risques environnementaux après la déréglementation des OGM. D'autre part, il souhaiterait que les décisions de déréglementation soient plus transparentes, et qu'elles laissent notamment la parole au public ou aux différents experts scientifiques. L'APHIS n'est plus en mesure, en l'état actuel, d'assurer une prévention environnementale efficace avec les moyens juridiques et organisationnels dont il dispose.

En réponse à ces considérations, la secrétaire de l'USDA a annoncé en janvier 2004 la détermination de cette agence à s'adapter à cette mission avec l'implantation croissante des OGM dans les cultures américaines. Le premier rapport, centré sur les répercussions environnementales des cultures transgéniques est actuellement mené par les agents de l'APHIS et devrait être disponible en septembre 2005.

Annexe 2 :
Evolution du nombre de demandes d'autorisation relatives à des
PGM (partie B de la directive) déposées annuellement en France

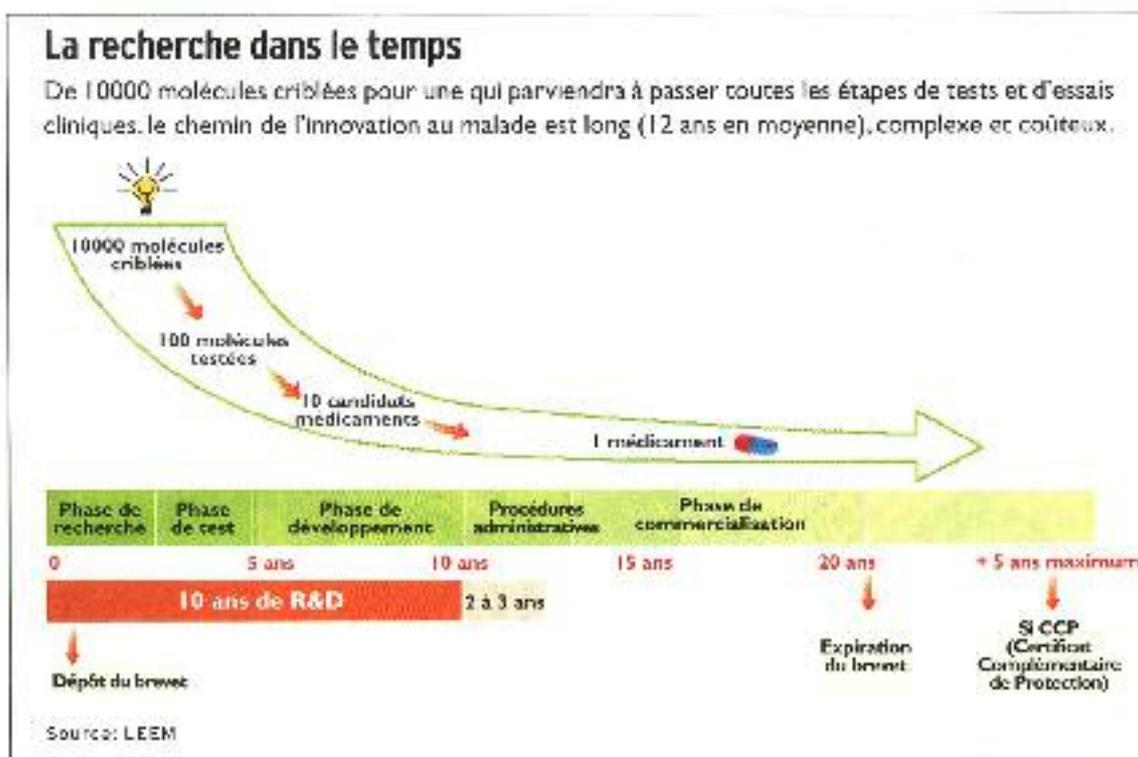


Annexe 3 : Les essais sur les PGM en France, en 2004

Modifié/Exp/Spéc/Fonction	Surface m ²	Nombre de sites	Date autorisation	Destruction 2004
IMRA				
Fouille/squalin de bois	525	1	1999	
Tranche équarré et bois	440	1	1995 et 2003	
CIRAD				
Caractérisés ess. os à la mineuse (Gypans)	1 000	1	1968	oui
BIOGEMMA				
Méthode inclusion de saccharose	1 000	1	1969	oui
Méthodes entées	1 340	non implantés	2003	
Pré-qualifications	1 000	1	2003	
Méthodes hydrogène	100	1	2003	oui
	600	non implantés	*	
Méthode production lignine	1 500	2	2003	
Méthode inclusion lignine	1 500	2	2004	
GEVELS				
Méthode résistance à la pyrale (R11)	4 250	3	2004	oui en partie (1 57 m ²)
Méthode résistance à des lépidoptères et tolérance au glyphosate (NR902 et 1507)	3 900	3	2004	oui en partie (1 300 m ²)
	1 980	2 non implantés	*	
DETTOM				
Caractérisés d'impact sur la mineuse à un hectare	4 000	1	2007	
ALVALIS				
Méthode d'impact de la résistance aux lépidoptères et de la tolérance à un herbicide noir soluble (R11 - B1176, T25 et NK 508)	16 500	2	2002	oui en partie (7 800 m ²)
PIONEER GENETIQUE				
Méthode résistance aux entomoparasites et tolérance aux glyphosates (1517)	218	1	2007	oui
	4 200	non implantés	*	
Méthode résistance aux lépidoptères et tolérance à un herbicide (1507)	345	1	2004	oui
	12 300	3 non implantés	*	
PIONEER				
Méthode résistance à des coléoptères et tolérance au glyphosate d'ammonium	52	1	2003	oui
	4 900	4 non implantés	*	
Méthode tolérance au glyphosate	411	2	2003	oui
	28 200	7 non implantés	*	
Méthode résistance à des lépidoptères et tolérance au glyphosate et au chlorpyrifos	5 200	5 non implantés	2003	
Méthode tolérance à des insectes et tolérance aux herbicides (R9122 - R507 et NK910)	4 000	6	2004	oui en partie (82 m ²)
Méthode résistance à des insectes et tolérance aux herbicides (R9122 - R507 et NK903)	6 200	6 non implantés	*	
Méthode résistance à des insectes et tolérance aux herbicides (R9122 et NK910)	11 000	10 non implantés	2004	
Méthode résistance à des coléoptères et tolérance aux herbicides (R507 et R5123)	10 200	15 non implantés	2004	
MONSANTO SAS				
Méthode tolérance au glyphosate (NR902)	18 502	7	2007	oui en partie (11 230 m ²)
	5 500	2 non implantés	*	
MONSANTO EUROPE SA				
Méthode tolérance à la pyrale et au glyphosate (NR902 et MON810)	65 200	13 non implantés	2004	
Méthode tolérance (MON810)	65 200	13 non implantés	2004	

Source : Tableau établi d'après les informations publiées par le ministère de l'agriculture

Annexe 4 : La genèse d'un médicament

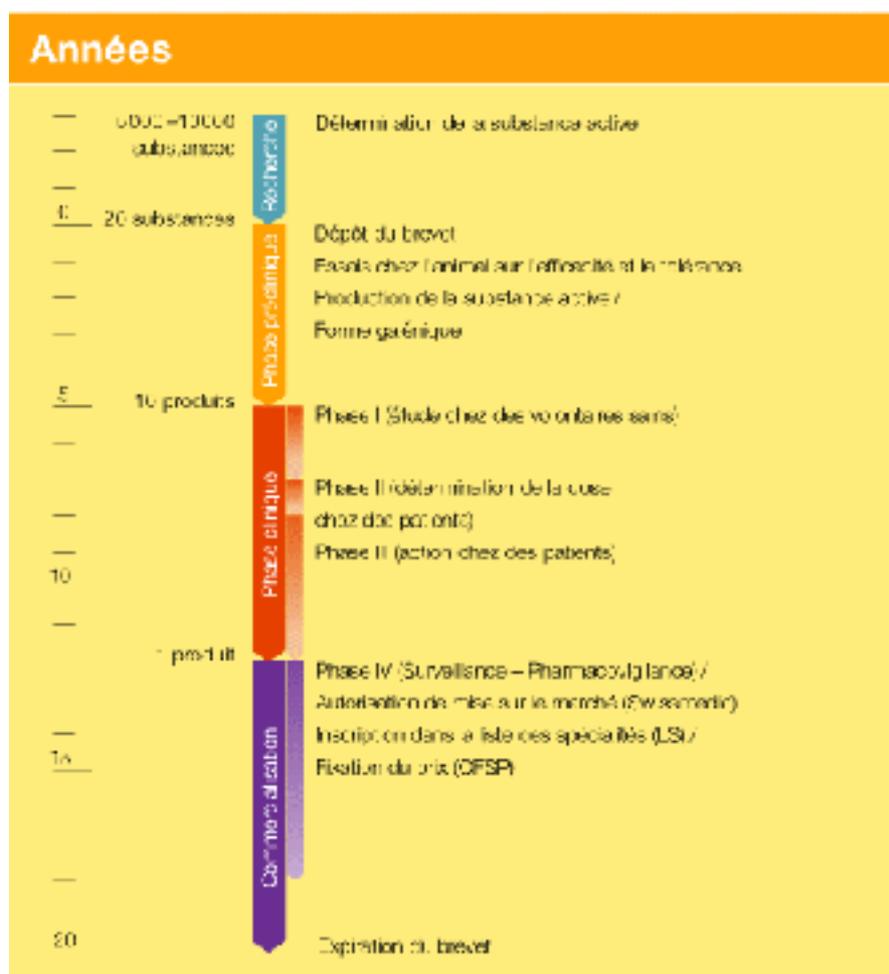


Coûts, durée et probabilités de succès d'un médicament selon les étapes

Etape R&D	Coût total (\$000s)	Durée d'étape	Prob. succès
Découverte	2,2	1	60%
Pré-Clinique	13,800	3	90%
Phase 1	2,800	1	75%
Phase 2	6,400	2	50%
Phase 3	18,100	3	85%
Autorisation FDA	3,300	3	75%
Travaux postérieurs	31,200	9	100%

Source : Myers S.C. et Howes C.D. : « *A Life-Cycle Financial Model for Pharmaceuticals* » Program on the Pharmaceutical Industry, MIT (1997).

Processus de mise au point d'un médicament



Source : Interpharma, Bâle.