

Avis de l'Académie des technologies Commission des biotechnologies

Les biotechnologies, demain

Au tournant des années 80, le potentiel scientifique et industriel de la France pour le développement des biotechnologies était enviable. Aujourd'hui, ce potentiel s'est considérablement affaibli. Une cause, structurelle, semble liée à l'image globalement négative des biotechnologies dans notre pays. Devons-nous nous résigner à rester à l'écart de technologies applicables à tant de besoins sociétaux: la médecine, la prévention en matière de santé, la chimie, l'énergie, l'agriculture, l'ingénierie écologique?

1. Les biotechnologies

Les biotechnologies recouvrent l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à leurs composantes, aux fins de production de connaissances, de biens et de service. Elles peuvent exploiter les découvertes récentes de la biologie aussi bien que des procédés très anciennement utilisés comme les fermentations (fabrication du pain, du fromage, du vin...). Elles sont peu coûteuses en énergie et leurs résidus, quand elles en produisent, sont biodégradables

Les biotechnologies s'appuient sur trois propriétés spécifiques du monde vivant : la propagation à l'identique (en particulier, la reproduction conforme), la reconnaissance moléculaire (en particulier, la reconnaissance de soi) et la catalyse enzymatique.

- la **propagation à l'identique**, c'est-à-dire l'aptitude des microorganismes et des cellules animales ou végétales à se reproduire tels qu'eux-mêmes, aptitude qui repose sur la transmission, de génération en génération, d'un patrimoine génétiques, les gènes, pour fabriquer des protéines porteuses de propriétés fonctionnelles catalytiques ou structurales ;
- la **reconnaissance moléculaire**, propriété dont l'immunologie a fait son domaine d'étude, qui se traduit par la capacité des êtres vivants à reconnaître et à éliminer toutes les structures et molécules qui leur sont étrangères;
- la **catalyse enzymatique**, mécanisme par lequel des réactions chimiques simples ou complexes sont accélérées de manière spécifique par des protéines enzymatiques - des enzymes - à faible température et donc nécessitant peu d'énergie.

Les outils biologiques mis en œuvre sont multiples : microorganismes (bactéries, levures, champignons), cellules animales et végétales, gènes, enzymes (extraites de tissus animaux et végétaux ou de cultures de micro-organismes), anticorps (protéines capables de reconnaître spécifiquement des molécules étrangères à un organisme).

Ces outils biologiques peuvent être améliorés par génie génétique, ingénierie des protéines, ingénierie des systèmes et réseaux biologiques ou biologie synthétique. Ils sont mis en œuvre dans une chaîne de procédés souvent complexe faisant appel à des technologies d'accompagnement (génie chimique, science des matériaux et des capteurs, technologies de l'information et de la communication, etc.). Les micro-organismes, les cellules animales et les cellules végétales peuvent être cultivés dans des fermenteurs. Les enzymes et les anticorps sont utilisés dans des systèmes continus ou discontinus, à l'état libre ou fixés sur des supports.

2. Domaines d'applications

Selon les applications, on distingue les biotechnologies rouges (médicaments et santé), les biotechnologies blanches (agro-industries, chimie), les biotechnologies jaunes (environnement) et les biotechnologies vertes (agriculture) :

- dans les secteurs de la santé humaine et animale, les biotechnologies s'appliquent à la thérapeutique (nouveaux médicaments), la prévention (vaccins) et le diagnostic (immuno-essais et tests génétiques). Les produits sont obtenus à partir d'organismes génétiquement modifiés ou de leurs composants cellulaires ou moléculaires : microorganismes, animaux, plantes, enzymes ;
- les biotechnologies blanches, utilisent des organismes vivants (champignons, levures, bactéries, plantes) et des enzymes pour synthétiser des produits chimiques. Les industries concernées sont très nombreuses : production d'enzymes pour différents secteurs industriels (fabrication de produits alimentaires, de détergents, de pâte à papier, traitement des textiles), plastiques biodégradables, biomatériaux, chimie, biocarburants. Au niveau mondial, ces productions peuvent atteindre des tonnages importants : 30 Mt/an de bioéthanol, 15 Mt/an d'isoglucose (édulcorant).

Production mondiale de produits chimiques par biotechnologies (million de tonnes)	
Bioéthanol	30,0
Isoglucose	15,0
Glutamate	1,5
Acide citrique	1,0
Acide lactique	0,25
Acrylamide	0,2
Antibiotiques	0,03

- les industries en charge du traitement des eaux résiduaires, du traitement des déchets et de la rémédiation des sols font largement appel aux biotechnologies, et plus particulièrement aux pouvoirs épurateurs des micro-organismes.
- l'agriculture est grosse consommatrice d'eau, d'engrais et de pesticides. En France, elle est à l'origine de 20 à 30 % des émissions de gaz à effet de serre (dioxyde de carbone, méthane, protoxyde d'azote). Les biotechnologies ont un rôle éminent à jouer pour aider à construire une nouvelle agriculture davantage respectueuse de l'environnement : elles peuvent contribuer à l'amélioration des semences, en particulier *via* les OGM, à la sélection d'animaux mieux adaptés à leur environnement et à la protection des végétaux par la lutte biologique. Dans un domaine voisin de la culture cellulaire, la valorisation industrielle des micro-algues offre des possibilités nouvelles de développement.
- les industries alimentaires, pour une très grande part de leurs activités, mettent en œuvre des procédés biotechnologiques : fermentation *in situ* en milieu hétérogène (au sein des matrices et des liquides alimentaires) grâce à des bactéries et à des levures, apports d'enzymes (très souvent issues de cultures de microorganismes génétiquement modifiés).

3. La situation en France

Trois points méritent d'être soulignés :

- les biotechnologies, généralement associées par les non-spécialistes aux seuls organismes génétiquement modifiés (OGM), ont chez nos compatriotes une image globalement négative. A l'exception du domaine de la santé où leur impact est généralement considéré comme positif. Cette vision tient en grande part à ce que les bénéfices des biotechnologies sont peu lisibles, et donc peu visibles. Face à la difficulté d'appréhension des risques et au rejet des technologies qui s'appuient sur ce qui apparaît comme une instrumentalisation du « vivant », il n'est pas facile de redonner confiance aux citoyens dans les avancées des technologies dérivant des sciences de la vie. Pourtant, l'une des raisons de la forte dégradation de la compétitivité scientifique, technologique et industrielle de la France en matière de biotechnologie est l'opposition parfois très frontale développée dans notre pays (on pense aux OGM végétaux),

Facteurs d'opposition aux biotechnologies végétales

- craintes d'effets négatifs sur la santé et sur l'environnement
 - bénéfices peu visibles
 - crainte d'une mainmise des semenciers sur l'agriculture
 - défense de l'agriculture paysanne et, par conséquent, opposition à l'agriculture intensive et industrielle
 - magnification du « naturel »
 - inviolabilité du vivant
 - considération que les experts ne sont pas toujours indépendants
-
- possédant un socle très solide de développement au tournant des années 1980 (cf. rapport de François Gros et de Joël de Rosnay, rapport Pelissolo, programme mobilisateur), la France a vu s'affaiblir son potentiel industriel et scientifique : disparition de son industrie de production d'enzymes, virage très laborieux de l'industrie pharmaceutique vers des médicaments « biotechnologiques », perte de son leadership scientifique (avec les belges et les allemands) et industriel en transgénèse végétale (le groupe français Limagrain – quatrième semencier mondial – s'est résigné à « délocaliser » une partie de sa recherche), appauvrissement de l'expertise en microbiologie industrielle et en enzymologie. Quant à l'émergence de start-up biotechnologiques, on ne peut que constater le très petit nombre de réussites de niveau international
 - par contre, la France a su conserver, voire développer, un bon potentiel scientifique et industriel dans la chimie verte et les biocarburants (tout du moins ceux de première génération : éthanol et diester).

4. Préparer l'avenir

De très nombreux analystes, scientifiques et politiques, s'accordent pour reconnaître que les biotechnologies forment un corpus de technologies sur lequel s'appuiera au 21^{ème} siècle le développement économique et durable des nations. La commission des biotechnologies de l'Académie des technologies propose qu'une politique ambitieuse des pouvoirs publics en ce domaine, visant à irriguer l'activité industrielle et agricole de la France, prenne en compte les six priorités suivantes :

- Domaines d'application des biotechnologies : les considérer de manière large dans leurs différentes retombées sans les limiter aux biotechnologies rouges (médicaments et santé).
- Agriculture : faire de la France le champion de l'agriculture écologiquement intensive (une agriculture qui permettra de produire intensivement tout en protégeant l'environnement).
- Chimie et énergie : relever le défi de l'utilisation accrue du carbone renouvelable d'origine végétale (en particulier, la biomasse riche en cellulose).
- Médicaments et santé : soutenir une industrie biotechnologique puissante qui puisse s'appuyer sur des sociétés émergentes et innovantes.
- Microbiologie : encourager l'implication de la recherche française en métagénomique, une nouvelle branche de la génomique appliquée à l'étude des systèmes microbiens complexes.
- Organisation de la recherche : regrouper dans des centres de recherche de compétitivité et de visibilité internationale des potentiels de recherche aujourd'hui dispersés.

1 - Le rapport du MESR sur la stratégie nationale de recherche et d'innovation (2009) fait porter très prioritairement les efforts d'innovation en biotechnologies sur les domaines de la santé. Ce ciblage peut s'expliquer par la meilleure réceptivité des Français à l'utilisation des biotechnologies dans le secteur médical. Mais cette vision est trop étroite. Aucun des champs d'application des biotechnologies ne doit être sous-estimé. En effet, sans chercher à faire un plaidoyer *pro domo* en faveur des biotechnologies, et en se limitant aux seules retombées environnementales de leur mise en œuvre, nombreux sont les exemples qui illustrent à quel point les biotechnologies peuvent avoir un impact favorable sur la préservation, voire la restauration, de notre environnement¹ dans des domaines aussi divers que l'agriculture, le traitement des déchets et des eaux résiduaires, les industries de la santé et les industries chimiques.

¹ La commission des biotechnologies de l'Académie des technologies, qui vient de terminer un rapport sur « l'impact de la mise en œuvre des biotechnologies sur l'environnement » (septembre 2009), a rencontré de grandes difficultés à quantifier ces impacts. La reconnaissance par la communauté des « environnementalistes » d'une ou de méthodes de référence de quantification des impacts est nécessaire. Si le principe des « analyses de cycle de vie » (ACV) est largement reconnu comme pertinente, sa mise en œuvre se heurte en effet à de nombreuses difficultés, et donc de conflits, tout particulièrement quand il s'agit d'apprécier les impacts sur la biodiversité. Mais pas seulement.

2 - En particulier, dans la mesure où, dans un contexte d'évolution climatique, on fait sienne la nécessité pour les agriculteurs de produire intensivement tout en respectant l'environnement - on parle d'agriculture écologiquement intensive (AEI)² -, c'est à une véritable révolution scientifique et technique que la recherche française doit être conviée. La priorité est moins de porter à 20%, ou plus, les surfaces agricoles consacrées à l'agriculture biologique que de faire de l'agriculture française un promoteur reconnu de l'agriculture de précision écologiquement intensive. Ce qui change, c'est le regard porté sur les relations entre les plantes d'intérêt agronomique et leurs écosystèmes, en faisant appel à l'expertise collective des scientifiques, des biologistes moléculaires jusqu'aux environnementalistes. D'un point de vue fondamental, et en s'appuyant sur une mobilisation des physiologistes des végétaux, y compris, bien sûr, les biologistes moléculaires et cellulaires, il faut, ainsi que le souligne Michel Griffon³, « augmenter les capacités naturelles des plantes par la science ». Des champs particulièrement importants à explorer sont les méthodes de lutte des plantes contre leurs concurrentes sur un même territoire, les processus d'adaptation des végétaux à l'évolution des organismes qui les parasitent, les mécanismes de transformation de l'azote minéral en azote organique, une meilleure compréhension de l'efficacité énergétique d'une plante comme le maïs, l'identification des cibles moléculaires des produits phytosanitaires, l'adaptation de la composition des plantes à leurs usages alimentaires et non alimentaires (adéquation de la matière végétale aux procédés de transformation, réduction des coûts énergétiques, caractérisation des produits finis). Le développement d'outils de sélection performants (par exemple, le génotypage et le phénotypage à haut débit) doit être soutenu, de même que l'accès à des collections représentant une grande diversité de ressources génétiques. On doit, de plus, réhabiliter (et donc intensifier) la recherche nationale sur les plantes génétiquement modifiées pour rétablir nos positions dans la compétition internationale. Les surfaces plantées en OGM ne cessent de croître, elles dépassent les 130 millions d'hectares à l'échelle mondiale et le choix de notre politique nationale ne peut être totalement conditionné par des réticences souvent idéologiques alors que notre pays constitue un exportateur majeur dans le domaine agricole et agroalimentaire.

3- On doit relever le défi de l'utilisation accrue de carbone renouvelable d'origine agricole, notamment les fractions non alimentaires (biomasse ligno-cellulosique) dans les domaines de la chimie et de l'énergie, en complément et en substitution progressive du carbone d'origine fossile. L'Union européenne veut porter l'impact des biotechnologies industrielles sur l'industrie chimique de 7-8 % à l'heure actuelle à 15 % en 2015. La France y est particulièrement bien préparée.

4 – Pour ce qui concerne les biotechnologies rouges (santé), les grandes avancées ont essentiellement concerné les vaccins classiques (nous sommes en France les premiers producteurs mondiaux de vaccins), les anticancéreux et les antibiotiques. Aujourd'hui, les réussites les plus marquantes se manifestent par la mise sur le marché d'un très grand nombre de nouvelles molécules thérapeutiques : agents thrombolytiques, facteurs de coagulation, hormones (insuline, glucagon, hormone de croissance, gonadotrophine), facteurs de croissance hématopoïétique, interférons, anticorps monoclonaux... fréquemment produites par génie génétique.

² L'agriculture écologiquement intensive est en rupture avec les autres modes d'agriculture (intensives, raisonnées, biologiques, paysannes) – à moins qu'elle n'en soit la synthèse - dans la mesure où elle se donne le double objectif - chacun au même niveau de priorité - de produire intensivement et de respecter l'environnement. Et non pas l'un ou l'autre, ou l'un avant l'autre.

³ Directeur général adjoint de l'ANR

Les anticorps monoclonaux

- a) Les applications, très diverses, concernent principalement la lutte contre le cancer.
- b) Le chiffre d'affaires est proche de 25 milliards d'euros en 2009. La croissance est de 15% par an (2,5% pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique).
- c) Le marché est dominé par quatre firmes pharmaceutiques (80% du marché) : Roche, Genentech, Johnson and Johnson et Abbott. D'autres sociétés vont y entrer vers 2012 : Biogen, Amgen, Novartis, UCB Pharma

On peut raisonnablement penser que la recherche se poursuivra dans les sociétés « Biotech », en relation avec le monde académique, dans les domaines évoqués précédemment, auxquels il faut ajouter la thérapie génique et la thérapie cellulaire. La médecine régénérative, *via* les cellules souches, qui représentent une nouvelle facette des biotechnologies, offre des perspectives très prometteuses ainsi que les nouvelles applications couplant nanotechnologies et biologies dans les domaines des biocapteurs et des laboratoires sur puces. L'analyse génomique va se banaliser, avec ses avantages prophylactiques ou thérapeutiques et ses interrogations éthiques.

Le cercle vertueux « recherche fondamentale, start-up, rachat par les grands groupes » a été le cycle typique des biotechnologies modernes jusqu'en 2009. Ce mécanisme pourrait s'accélérer : en raison de la crise, de très nombreuses sociétés Biotech, n'ayant plus les capitaux nécessaires pour survivre, devraient être cédées à des grands groupes qui possèdent du cash.

En dépit d'efforts importants des pouvoirs publics, la France n'a pas su créer une industrie biotechnologique puissante dans le domaine de la santé en s'appuyant sur des sociétés émergentes et innovantes. On doit s'interroger sur les raisons de cet échec et en tirer les conclusions⁴. Si la recherche académique, le transfert de ses résultats au monde industriel, le soutien aux start-up ne sont pas maintenus voire intensifiés en période de crise, c'est l'ensemble des systèmes de santé qui en souffrira.

5 – Après les cent glorieuses de la microbiologie pasteurienne, suivies à partir des années 1970 par le triomphe de la biologie moléculaire, on assiste à une nouvelle étape de la microbiologie, celle qui consiste à étudier comme un ensemble complexe les « communautés » microbiennes dont le fonctionnement est au cœur des interactions entre l'homme (et ses pratiques alimentaires) et les microorganismes présents dans son intestin (le microbiote), ou entre la plante et les microorganismes du sol. Une branche nouvelle de la génomique est en train de se construire, la métagénomique. Ses avancées devraient donner lieu à des applications importantes dans les secteurs de la nutrition, de l'agronomie et traitement des déchets et des eaux usées. Elle mérite un encouragement tout particulier.

6 - Le domaine des biotechnologies est loin d'être mature : il commence à se doter d'outils systémiques au fur et à mesure que les connaissances fondamentales se développent. Les progrès des toutes dernières années pour caractériser le génome, le transcriptome et le protéome sont « fabuleux » (voir annexe). Il est donc important de regrouper des potentiels de recherche aujourd'hui dispersés dans des centres de recherche de compétitivité et de visibilité

⁴ La commission des biotechnologies de l'Académie des technologies vient de créer un groupe de travail « start-up et biotechnologies » chargé de faire des propositions qui pourraient aider à débloquer une situation peu satisfaisante, en dépit de quelques belles réussites.

internationale, tels que ceux qui ont été créés à l'étranger (le Department of energy a mis en place aux Etats-Unis deux centres dédiés aux bioénergies, le Japon a investi 70 M€ à l'Université de Kobe sur un programme « Innovative Bioproduction Kobe », l'Université de Manchester au Royaume-Uni a créé CoEBio3, un centre d'excellence en biocatalyse, biotransformations et biotechnologie industrielle), en prise directe avec les outils de développement industriel disponibles.

Ces différentes priorités devront être analysées pour conduire à moyen terme à un nombre plus restreint de domaines où nous pouvons apparaître parmi les leaders mondiaux (éventuellement en partenariat Européen) et où notre potentiel industriel national peut jouer un véritable rôle intégrateur.

CONCLUSION

Les biotechnologies ont suscité un intérêt renouvelé lors des premières crises pétrolières qui sensibilisaient déjà à l'obligation d'exploiter des procédés peu consommateurs d'énergie. Cette motivation se double maintenant de préoccupations plus générales relatives à la protection de l'environnement et à la lutte contre le réchauffement climatique. Alors que les moyens d'agir des biotechnologies n'ont jamais été aussi puissants et diversifiés et que la technologie permet de modifier de façon maîtrisée des organismes et d'adapter des protéines à des fonctions particulières, souhaitons que le secteur des biotechnologies reçoive de façon volontariste et ambitieuse une grande impulsion et que son essor s'inscrive dans les premières priorités. Le potentiel scientifique est présent et de qualité pour le soutien à l'innovation dans de nombreux secteurs. Il faut l'aider à se regrouper et surtout démontrer que les objectifs et les potentialités des biotechnologies sont ou peuvent être en accord avec les besoins sociétaux. Le domaine permet en effet de concilier compétitivité économique, développement durable et bien-être.