

ANNUAIRE FRANÇAIS
DE
RELATIONS
INTERNATIONALES

2018

Volume XIX

**PUBLICATION COURONNÉE PAR
L'ACADÉMIE DES SCIENCES MORALES ET POLITIQUES**

(Prix de la Fondation Edouard Bonnefous, 2008)



Université Panthéon-Assas
Centre Thucydide

BIOTECHNOLOGIES : CONCILIER DÉFIS SOCIÉTAUX ET CONSIDÉRATIONS ETHIQUES ET SÉCURITAIRES

PAR

ELISANDE NEXON (*) et CHRISTOPHE GENISSET (**)

Le secteur des biotechnologies se développe depuis des décennies, mais il reste résolument tourné vers l'avenir et constitue un creuset d'innovation, voire de « révolution ». Le panel croissant de techniques et d'outils biotechnologiques offre la possibilité de développer les connaissances sur les êtres vivants et d'explorer les mécanismes biologiques dans toute leur complexité. Ils peuvent contribuer à relever l'un des plus grands défis scientifiques contemporains, comprendre le cerveau humain et son fonctionnement. Plus globalement, les biotechnologies permettent d'imaginer et de développer des solutions nouvelles pour répondre à des défis majeurs auxquels sont confrontées nos sociétés tels que l'insécurité alimentaire, les besoins de santé publique liés au vieillissement de la population mondiale, la raréfaction de ressources naturelles non renouvelables ou encore la pollution des écosystèmes. Aussi exaltantes et prometteuses soient-elles, ces applications et perspectives (certaines plus que d'autres, comme l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou la manipulation de cellules souches embryonnaires) suscitent cependant des craintes quant aux conséquences potentielles sur la santé et l'environnement, mais aussi des préoccupations d'ordre éthique, religieux, sociétal ou sécuritaire.

LES BIOTECHNOLOGIES,
UNE HISTOIRE ANCIENNE
MAIS RÉSOLUMENT TOURNÉE VERS L'AVENIR

D'après la définition délibérément large proposée par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), les biotechnologies peuvent être considérées comme « *l'application de la science et de la technologie aux organismes vivants à d'autres matériaux vivants ou non vivants, pour la production de savoir, biens et services* ». Elles comprennent l'ensemble des techniques ou méthodes qui exploitent des processus

(*) Chargée de recherche à la Fondation pour la recherche stratégique (FRS, France).

(**) Chargé de mission « Biologie » au Secrétariat général pour la défense et la sécurité nationale (France) entre 2013 et 2017.

biologiques, cellules, composants cellulaires ou organismes afin de produire de nouveaux outils, des biens ou des services. Si les biotechnologies sont désormais associées à la biologie moléculaire et au génie génétique, leur utilisation a été dans un premier temps empirique. La production du pain, du fromage, de la bière ou du vin implique ainsi, depuis des siècles, un processus de fermentation, avec l'emploi de levures ou de micro-organismes qui transforment les matières premières. Dans un autre domaine, la dégradation microbienne est utilisée pour traiter les eaux usées dès le XIX^e. Ce siècle va être celui du développement des connaissances théoriques, avec, entre autres, la mise en évidence des enzymes, la validation de la théorie microbienne et la détermination de la nature biologique de la fermentation.

Depuis la Seconde Guerre mondiale, la découverte de nouvelles techniques de génie génétique, d'immortalisation cellulaire et de synthèse peptidique ont conduit au développement de biotechnologies qualifiées de nouvelles ou modernes par rapport à ces biotechnologies traditionnelles. Elles sont caractérisées par une convergence accrue et une interdisciplinarité, avec l'exploitation de connaissances provenant de différents domaines scientifiques (1). D'après le Protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques, la biotechnologie moderne recouvre « *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* » et « *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* ».

UN MARCHÉ EN PLEINE EXPANSION ET DES ENJEUX STRATÉGIQUES

Les biotechnologies sont souvent traditionnellement associées aux domaines de la santé publique et de l'agro-alimentaire, qui représentent les deux marchés les plus importants. Toutefois, leur champ d'application est bien plus vaste, comprenant aussi bien l'énergie et les transports, l'environnement, la croissance verte et le développement durable ou encore la chimie des matériaux. Différentes catégories ont ainsi été identifiées, parfois associées à un classement par couleurs. Les biotechnologies rouges et vertes concernent respectivement les applications médicales et l'agro-alimentaire, tandis que les bleues se rapportent à la biodiversité

(1) Philippe DESMETTRE, « La biotechnologie a-t-elle un avenir ? », *Revue scientifique et technique de l'Office international des épizooties*, vol. VI, n°1, 1987, pp. 163-73.

marine et les jaunes à l'environnement (2). Les biotechnologies blanches recouvrent les applications industrielles, les procédés industriels classiques étant remplacés par des systèmes biologiques. Les applications des biotechnologies existantes ou potentielles sont multiples et extrêmement variées. Elles comprennent la recherche fondamentale et appliquée, le développement de moyens de diagnostic et de traitement prophylactique ou curatif, la conception de matériaux aux propriétés spécifiques, la bioproduction industrielle de produits chimiques, élastomères ou plastiques, la bioremédiation ou dépollution des sols et des eaux, la biofiltration de l'air, la mise au point de variétés de plantes plus résistantes ou encore la production de biocarburants et le développement de sources d'énergies renouvelables.

Le marché des biotechnologies a été estimé à près de 370 milliards de dollars pour 2016 au niveau mondial et il pourrait dépasser les 700 milliards à l'horizon 2025 (3). Dans le domaine de la santé, le vieillissement de la population et l'évolution du mode de vie sont associés à l'augmentation de la prévalence de maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives ou métaboliques et il y a une demande croissante en produits de santé en Amérique du Nord, en Europe ou encore en Chine. Le développement des diagnostics génétiques et de la médecine individualisée et régénérative apparaît comme un segment particulièrement porteur. S'agissant des biotechnologies vertes, l'augmentation de la population dans des pays comme les Etats-Unis, la Chine ou l'Inde, associée aux effets du changement climatique, aura un impact sur la demande en produits agricoles et denrées alimentaires. Les biotechnologies blanches, si elles trouvent leurs origines dans l'Antiquité, présentent toujours pourtant à l'heure actuelle un grand potentiel de croissance, avec la production de composés chimiques, de polymères ou de biocarburants par exemple. L'Amérique du Nord domine actuellement le marché avec un peu moins de la moitié des parts de marché, mais le poids de la région sud-asiatique devrait s'accroître dans les prochaines années en raison du développement des infrastructures de santé et de l'augmentation des investissements dans ce secteur.

Un leadership américain incontestable et une Union européenne en état de marche

En matière de recherche et développement (R&D), le classement des pays selon leur dynamisme peut varier en fonction des indicateurs étudiés. Cela étant, les Etats-Unis continuent incontestablement d'être encore à la

(2) Edgar DA SILVA, « The colours of biotechnology : science, development and humankind », *Electronic Journal of Biotechnology*, vol. VII, n°3, 2004. Dans les publications internationales, les biotechnologies jaunes sont généralement associées à l'alimentation, voire aux insectes, le gris étant alors utilisé pour les applications environnementales.

(3) Grand View Research, « Biotechnology market analysis by application (health, food & agriculture, natural resources & environment, industrial processing bioinformatics), by Technology, and segment forecasts, 2014-2025 », 2017.

pointe de l'innovation et de la compétitivité au niveau mondial pour les biotechnologies. Premier marché boursier mondial pour les sociétés de biotech – et de medtech (4) –, le pays arrive très largement en tête pour le nombre de demandes de brevets en 2016, avec près de 5 000, tandis que l'ensemble des 28 pays de l'Union européenne représente un peu plus de 2 700 demandes (5). Les Etats-Unis ont mis en place un environnement favorable à l'innovation, en termes financier et réglementaire. L'administration a ainsi lancé en 2015 un processus qui a abouti début 2017, en vue de la modernisation du système réglementaire relatif aux produits issus des biotechnologies.

Au niveau européen, reconnaissant les enjeux liés aux avancées dans les sciences de la vie et les biotechnologies, présentées comme la prochaine vague de l'économie de la connaissance, la Commission a mis en place une stratégie et un plan d'action dédié entre 2002 et 2010. Elle a ensuite intégré cette thématique dans sa stratégie Europe 2020, programme de l'Union européenne en faveur de la croissance et de l'emploi pour la décennie en cours, et dans l'Union pour l'innovation, l'une des sept initiatives-phares de cette stratégie. Ce concept a été développé afin de favoriser l'innovation, en partant du constat que l'Europe consacre à la R&D une part du produit intérieur brut (PIB) inférieure de 0,8% à celle des Etats-Unis et de 15% à celle du Japon et pâtit de l'expatriation de chercheurs et de créateurs à la recherche de conditions plus propices, ainsi que de la fragmentation du marché européen (6). Les biotechnologies ont été identifiées comme l'une des technologies-clefs dans le cadre du pilier « Compétitivité des entreprises » du programme Horizon 2020, instrument financier de cette initiative. Un soutien peut également être apporté aux acteurs du secteur des biotechnologies dans le cadre des deux autres piliers de ce programme, « Excellence scientifique » et « Meilleure société », car ils peuvent contribuer à apporter des solutions aux défis tels que ceux de l'alimentation et de la bio-économie, de la sécurité énergétique, du changement climatique ou de la santé publique (7).

Le dynamisme de la région est-asiatique : les ambitions chinoises et coréennes

La Chine a l'ambition de devenir un acteur majeur du secteur de la santé et des biotechnologies. Confrontée à des enjeux de taille en termes de santé publique, d'alimentation, de ressources, de développement durable

(4) *Medical Technology*.

(5) OCDE, « Principaux indicateurs de la science et de la technologie », n°2017/1, table n°66. Les Etats-Unis devançant le Japon avec près de 1 300 demandes, puis, en ordre décroissant, la Corée du Sud, la Chine, l'Allemagne, la France et le Royaume-Uni, avec environ 500 à 700 demandes.

(6) Parlement européen, « Politique de l'innovation » (fiche technique), 2018.

(7) Carlos MOEDAS, « La biologie industrielle, facteur de développement et de croissance verte », *Réalités industrielles*, n°1, 2017, pp. 5-7.

et de pollution environnementale, le pays cherche à se positionner dans le domaine des biotechnologies et de la biologie de synthèse.

En 2009, le Conseil d'Etat chinois a adopté des mesures destinées à promouvoir le développement de l'industrie des biotechnologies, identifiant cinq domaines spécifiques de développement : la biomédecine, la bio-agriculture, la bio-énergie, la production biologique et la technologie environnementale. Elles s'inscrivent dans les perspectives définies par le Plan national de développement des sciences et technologies à moyen et long termes (2006-2020) et, à l'époque, par le 11^e plan quinquennal. Le 12^e Plan quinquennal pour le développement économique et social national, stratégie de développement pour la période 2011-2015, était axé autour du développement scientifique et de l'accélération de la transformation du modèle chinois de développement économique. Ce plan identifiait sept secteurs stratégiques, dont la biotechnologie (8). Le 13^e plan quinquennal (2016-2020) a été adopté en octobre 2015. Il privilégie la croissance, alors que l'économie chinoise connaît un ralentissement. Les efforts doivent porter en particulier sur la création d'emploi et la restructuration de l'industrie. Dans ce cadre, le ministère de la Science et de la Technologie a publié un plan spécifique pour l'innovation biotechnologique, précisant que le secteur des biotechs allait dépasser 4% du PIB à l'horizon 2020. La Chine devrait créer 10 à 20 parcs technologiques dédiés à la biomédecine (9).

En mars 2015, le Conseil des affaires d'Etat a par ailleurs publié le plan « Made in China 2025 », développé par le ministère de l'Industrie et de la Technologie de l'information (MIIT) et l'Académie chinoise d'ingénierie. Il redéfinit les priorités industrielles du pays, avec l'objectif de le faire devenir une « grande puissance industrielle ». Ce plan décennal vise à promouvoir la transformation et la mise à niveau de l'industrie manufacturière chinoise, par le biais de la recherche, de l'innovation, et de la production de biens à forte valeur ajoutée (10). Il doit permettre à la Chine de sortir de la dépendance par rapport à l'étranger qui caractérise une partie de son économie, en favorisant l'innovation, la qualité, le développement vert de la production, la restructuration industrielle et la promotion de talents humains. Parmi les dix secteurs prioritaires identifiés figurent les équipements médicaux et la biotech médicale.

Autre puissance de la zone cherchant à s'imposer dans le secteur des biotechnologies, la Corée du Sud, onzième puissance économique mondiale dont l'économie est étroitement liée au développement technologique, est un autre acteur majeur de l'innovation. Le gouvernement a pour ambition d'en faire, d'ici à 2020, l'un des dix premiers pays en matière de

(8) Les autres étant l'efficacité énergétique et la protection de l'environnement, une nouvelle génération de technologies de l'information, les équipements industriels technologiques, les nouvelles énergies, les nouveaux matériaux et les véhicules propres.

(9) « China's biotech to exceed 4% of GDP by 2020: authority », *China Daily*, 3 mai 2017.

(10) Raphaël PEQUIGNOT / Lia-Line GOUTTI, « Le plan 'Made in China 2025', *Bulletin économique Chine* (Direction générale du Trésor), n°76, 2015, pp. 2-4.

production scientifique, ainsi que l'un des sept en pointe de l'innovation scientifique et technologique (11). Il vise notamment à faire du pays un pôle industriel en pointe dans le secteur de la santé et des biotechnologies, considéré comme le prochain moteur de croissance après les technologies de l'information. Ce projet s'inscrit dans le long terme, puisqu'en 1994, avec le plan Biotech 2000, le gouvernement avait l'ambition de faire du pays l'un des sept principaux pays producteurs de biotechnologies en 2010 (12). L'objectif actuel est d'atteindre, à l'horizon 2025, 5% du marché mondial des biotechnologies, contre 1,3% en 2012 (13). En 2018, la Corée du Sud devrait consacrer 349 milliards de won (328 millions de dollars), soit une augmentation de 10,5% par rapport à l'année précédente, au développement des biotechnologies, en particulier les sciences du génome et du cerveau (14).

Dans le cadre du 3^e plan de base pour la science et la technologie 2013-2017, les autorités ont développé une politique d'« économie créative », considérée comme le seul moyen permettant de faire face aux défis résultant de l'émergence de la quatrième révolution industrielle. Elles ont mis en place un écosystème avec un environnement financier et réglementaire favorable aux *start-up*. Le ministère des Sciences, des Technologies de l'information et de la communication et de la Planification du futur a ainsi annoncé en mars 2017 la création d'un fonds de 113,5 milliards de won (101,8 millions de dollars) destiné à soutenir les sociétés de capital-risque et la création de *start-up* dans le secteur bio (15). Afin que les entreprises puissent être concurrentielles, le gouvernement a par ailleurs entamé un processus en vue d'assouplir les réglementations relatives aux biotechnologies, plus particulièrement celles régissant la recherche sur les cellules souches embryonnaires et le développement de produits pour la thérapie génique (16). Il s'agit notamment de faire évoluer les réglementations relatives aux biobanques gérant les échantillons biologiques humains. Le système coréen mis en place en 2008 est essentiellement orienté vers la recherche et l'objectif est de pouvoir également promouvoir la dimension commerciale (17).

(11) Ambassade de France en Corée, « Coopération universitaire et scientifique », 2017, disponible à l'adresse Internet kr.ambafrance.org/Cooperation-universitaire-et-scientifique.

(12) Joseph WONG *et al.*, « South Korean biotechnology – a rising industrial and scientific powerhouse », *Nature Biotechnology*, vol. XXII (suppl.), 2004, pp. 42-47.

(13) « Séoul veut renforcer le secteur des biotechnologies et de l'énergie », France Diplomatie, 26 avr. 2016.

(14) « South Korea to spend 349 bln won to develop bio tech in 2018 », *Yonhap*, 2 janv. 2018.

(15) « Korea to set up W113,5b fund to help bio startups », *The Korea Herald*, 27 mars 2017.

(16) Mun-hee CHOI, « South Korea to expand stem cell research range, genetic scissors permission », *Business Korea*, 1^{er} déc. 2017.

(17) « Sohn Ji-young, extending biobank ecosystem key to precision medicine drive », *The Korea Herald*, 29 oct. 2017.

LES BIOTECHNOLOGIES, VECTEUR D'INNOVATION

Le premier séquençage du génome humain dans le cadre du projet « Génome humain », parfois comparé au projet Apollo, a été lancé en 1990. Un consortium académique international a abouti en 2000 à une cartographie de 90% du génome, puis de son intégralité en 2003. La France a été impliquée au travers du Génoscope d'Evry. Une société privée, Celera Genomics Inc., créée en 1998 par Craig Venter, est venue concurrencer cette initiative, avec l'annonce qu'elle allait séquençer le génome en trois ans seulement. Elle a obtenu des résultats similaires en 2000, mais a pu exploiter les données du consortium mises à disposition très rapidement au travers des bases de données publiques (18). Depuis cette période, l'environnement de recherche a considérablement évolué, avec non seulement des percées scientifiques et technologiques, mais aussi une baisse considérable des coûts des technologies et des équipements.

Quelques avancées qui bouleversent la recherche dans les sciences de la vie

La biologie de synthèse est souvent associée aux biotechnologies. Nouvelle approche pluridisciplinaire de la biologie, elle peut être présentée comme la conception et la synthèse de composants et systèmes biologiques, soit en modifiant des éléments existants, soit en créant *de novo* des systèmes n'existant pas dans la nature. Discipline émergente, elle résulte de la convergence de connaissances et techniques issues d'autres disciplines telles que le génie génétique, la physique, les nanotechnologies, les biotechnologies, l'ingénierie électrique et mécanique ou la modélisation informatique. Si elle repose sur les progrès réalisés au cours des dernières décennies dans le domaine des biotechnologies combinés à l'application de concepts de la biologie des systèmes, elle s'en distingue cependant, entre autres, par une approche systématique, incluant des étapes de modélisation mathématiques et de simulation numérique, par la complexité des objets conçus et par la possibilité de construire *de novo* des composants ou systèmes biologiques (19).

Les avancées majeures en matière de techniques de modification ciblée du génome, en particulier avec le système CRISPR-Cas9, ont marqué une nouvelle étape pour les biotechnologies, voire une révolution par rapport aux nucléases artificielles déjà existantes (ciseaux biomoléculaires), même si cette méthode reste perfectible. Or une équipe de l'Université du Texas a annoncé en 2017 avoir développé une technique permettant de détecter les erreurs de modification survenant avec la méthode CRISPR (20). Ces

(18) Denis LE PASLIER / Alain BERNOT, « Le projet Génome humain, quinze ans d'efforts », *Médecin/Sciences*, n°17, 2001, pp. 294-298.

(19) François KÉPES, « L'ABC de la biologie de synthèse », *CNRS Le Journal*, 17 juin 2015.

(20) Cheulhee JUNG *et al.*, « Massively parallel biophysical analysis of CRISPR-Cas complexes on next generation sequencing chips », *Cell*, vol. CLXX, n°1, 2017, pp. 35-47.

progrès laissent présager des perspectives considérables en termes de possibilités de correction de séquences génomiques et donc pour la thérapie et la médecine personnalisées. La découverte du système CRISPR-Cas9 représente une révolution. Les gains de temps et la réduction des coûts changent considérablement la donne, puisqu'il ne faut plus maintenant que quelques jours pour programmer une nucléase afin qu'elle modifie le génome des cellules eucaryotes, pour quelques dizaines d'euros (21).

L'essor de l'optogénétique, qui allie les apports de l'optique et du génie génétique, fait également figure de révolution technologique (22). Elle permet en effet d'observer et contrôler l'activité de groupes de neurones spécifiques en les rendant sensibles à la lumière pour mieux comprendre le fonctionnement cérébral. La stimulation optogénétique du cortex visuel pourrait également permettre de restaurer la vision (23).

Enfin, parmi les développements à suivre figurent également ceux en matière de bio-impression. Cette dernière vise à fabriquer des tissus biologiques fonctionnels, voire des organes. La société de biotechnologie française Poietis, spécialisée dans la bio-impression laser de tissus vivants, est en pointe dans ce domaine. Sa plateforme, avec résolution à la cellule unique garantissant reproductibilité et fiabilité, permet de concevoir et fabriquer des produits bio-imprimés utilisés pour la médecine régénératrice ou dans le cadre de la recherche préclinique et de l'évaluation de l'efficacité de produits et ingrédients cosmétiques.

Médecine individualisée et nouvelles perspectives dans la prise en charge des maladies rares

Les développements scientifiques et technologiques récents, incluant les biotechnologies, permettent d'avoir une compréhension croissante des mécanismes impliqués dans la survenue de nombreuses maladies et de leurs effets, de développer des moyens diagnostiques de plus en plus performants et d'identifier des pistes thérapeutiques prometteuses. Il devient possible d'envisager une approche personnalisée de la médecine. Le Royaume-Uni, les Etats-Unis ou encore la Chine ont précédé la France dans cette voie.

Enjeu majeur de santé publique, les maladies rares affectent 30 millions de personne en Europe et près de 3 millions en France, dans la moitié des cas des enfants de moins de 5 ans. Touchant moins d'une personne sur 2 000, elles sont qualifiées d'orphelines quand aucun traitement efficace n'existe, ce qui est le cas pour la plupart d'entre elles. Plus de 7 000 maladies rares ont été décrites à ce jour. Environ 80% d'entre elles sont d'origine génétique. Le plus souvent graves et invalidantes, elles ont d'importantes répercussions sur la qualité de vie. La France et l'Italie sont

(21) Yann VERDO, « Crispr, la découverte qui met la génétique en ébullition », *Les Echos*, 15 avr. 2016.

(22) Karl DEISSEROTH, « Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience », *Nature Neuroscience*, n°18, 2015, pp. 1213-1225.

(23) INSERM, « La restauration visuelle par optogénétique à portée de main ? », Communiqué de presse, 13 juil. 2017.

en pointe pour la recherche sur les maladies rares au niveau européen. Au niveau national, la loi de 2004 relative à la politique de santé publique a identifié les maladies rares comme l'une des cinq priorités. Deux plans nationaux « Maladies rares » (2005-2008 et 2011-2014, prolongé jusqu'à fin 2016) ont depuis été mis en œuvre. Une organisation inédite en filière a été mise en place, « *atout reconnu au niveau international, qui conforte l'excellence française dans le domaine des maladies rares* » (24). Elle est fondée sur un réseau de Centres de référence maladies rares (CRMR), avec des équipes disposant d'une expertise en matière de soins, de recherche et de formation. Des Centres de compétence maladies rares (CCMR) qui assurent le suivi et la prise en charge du patient complètent ce dispositif. Il y a aussi une forte mobilisation des parties prenantes, en particulier des familles, des associations de patients et des professionnels de santé et médico-sociaux. Malgré tout, les patients restent confrontés à une errance diagnostique en moyenne de quatre à cinq ans et à l'absence de traitement pour la plupart de ces maladies.

Les biotechnologies, avec en particulier le séquençage du génome et la thérapie génique, offrent de nouvelles perspectives en ce qui concerne les connaissances sur les maladies d'origine génétiques, rares ou plus communes, le diagnostic et les possibilités de traitement. L'identification de la mutation causale permet en particulier de poser un diagnostic de certitude et d'adapter au mieux la prise en charge. Elle permet également, le cas échéant, de réaliser une détection des porteurs parmi les membres de la famille ou au contraire de confirmer l'absence de mutation. Cette approche permet une prévention et une prise en charge précoce des porteurs, mais elle trouve également toute son importance dans le cadre d'un diagnostic pré-conceptionnel, pré-implantatoire ou prénatal. Avec le séquençage de nouvelle génération, il devient possible d'arriver à identifier des mutations causales, même lorsqu'elles ne touchent pas les gènes connus. S'agissant des traitements, le génie génétique permet de concevoir des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* pour les phases de recherche préclinique. Les biotechnologies peuvent également être utilisées pour identifier des cibles biologiques pour les traitements. Des médicaments de thérapie génique ont été autorisés en Chine, aux Philippines, en Russie, dans l'Union européenne et, plus récemment, aux Etats-Unis. La première thérapie génique ayant reçu une autorisation, la Gendicine de la société chinoise SiBiono GeneTech, l'a été en Chine dès 2004, dans le traitement contre les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (25).

Afin de mieux faire face aux enjeux liés à des pathologies répandues mais aussi de ces maladies rares, la France s'est dotée du plan « Médecine France génomique 2025 », piloté par l'Alliance nationale pour les sciences

(24) « Maladies rares : Agnès Buzyn et Frédérique Vidal renforcent l'excellence du réseau national des centres de prise en charge », Communiqué, 15 sept. 2017.

(25) Sylvia PAGAN WESTPHAL, « Cancer gene therapy is first to be approved », *New Scientist*, 28 nov. 2003.

de la vie et de la santé (Aviesan) et dont la mise en œuvre sera suivie par un comité stratégique présidé par le Premier ministre (26). Il s'inscrit dans une perspective d'évolution vers une médecine personnalisée, en ouvrant l'accès au diagnostic génétique. Douze plateformes de séquençage à très haut débit doivent être mises en place sur une période de cinq ans. Les deux premières ont été déterminées. Chacune des deux équipes devrait pouvoir réaliser le séquençage de l'équivalent de 18 000 génomes par an et interpréter les résultats. Des financements de l'ordre de 200 à 300 millions d'euros sont prévus. Le plan vise à pouvoir offrir un accès à la médecine génomique à l'ensemble des patients à l'horizon 2025.

Au-delà de l'homme réparé et régénéré, l'homme augmenté

L'exploitation et la combinaison de nouvelles technologies offrent la perspective d'une révolution non seulement en termes de préservation et de restauration des capacités, mais aussi d'amélioration des performances humaines, permettant notamment d'envisager de lutter contre le phénomène de vieillissement et d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé ou encore d'améliorer les capacités physiques et cognitives. L'amélioration des performances cognitives correspond au fait de chercher à améliorer chez des individus sains, donc en dehors de toute nécessité médicale, certaines fonctions cognitives, telles que la perception, la mémoire, la vigilance, la concentration ou la prise de décision. L'intégration dans le corps humain de ces technologies à ces fins représente l'étape ultime.

La problématique de l'homme augmenté est indissociable du phénomène de convergences NBIC (nanotechnologies, biotechnologies, technologies de l'information et sciences cognitives), c'est-à-dire de l'intégration et du développement de synergies entre ces quatre grands domaines technologiques (27). Ces potentialités intéressent en premier lieu certaines forces armées, mais aussi les transhumanistes. Ces derniers prônent l'amélioration de l'individu grâce aux sciences et techniques, estiment ainsi qu'il devient désormais possible d'intervenir dans la définition biologique même de l'humain. Ils ont pour ambition de chercher à accroître l'espérance de vie en bonne santé et à développer les capacités physiques et cognitives, tout en cherchant à rendre l'homme plus apte à profiter de la liberté et du bonheur au sein d'une vie sociale harmonieuse (28).

Dans cette perspective, les biotechnologies peuvent être ou pourraient être utilisées pour des applications aussi variées que le développement de substances actives modifiant les fonctions cognitives ou, à l'extrême, les modifications génétiques, voire la manipulation du patrimoine génétique germinal.

(26) « France médecine génomique 2025 », 2016, disponible à l'adresse Internet solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique.

(27) Mihail Roco / William BAINBRIDGE (dir.), « Converging technology for improving human performance », Kluwer Academic Dordrecht Publisher, 2003.

(28) Nicolas LE DÉVÉDEC / Fany GUIB, « L'humain augmenté, un enjeu social », *Sociologies*, 2013.

CONCILIER ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE,
QUESTIONNEMENTS SOCIÉTAUX,
DILEMMES ETHIQUES ET PRÉOCCUPATIONS SÉCURITAIRES

Certaines recherches et applications des biotechnologies et de la biologie de synthèse suscitent des craintes quant aux risques pour la santé et pour l'environnement. Des préoccupations éthiques, déontologiques, sociétales, juridiques mais aussi religieuses peuvent également entrer en jeu et être à l'origine de vives controverses, comme l'illustrent les focus suivants.

Le séquençage de l'ADN à très haut débit : la gestion de l'incertitude

Malgré ces formidables avancées en matière de séquençage ADN et de thérapie génique, qui ont, entre autres, permis de bouleverser l'environnement de la recherche, le temps de cette dernière n'est pas pour autant devenu globalement compatible avec celui de la maladie et il faut pouvoir bien appréhender toutes les implications individuelles et sociétales. La complexité du génome et de son expression est même devenue plus apparente. L'ADN non codant, qui désigne les séquences du génome n'étant pas traduites en protéines, parfois improprement appelé « ADN poubelle », aurait ainsi par exemple un rôle encore méconnu dans des processus biologiques tels que la régulation de l'expression des gènes et le repliement de la chromatine qui va influencer cette dernière (29). Des processus épigénétiques, affectant la régulation des gènes, joueraient ainsi un rôle potentiellement important dans des maladies multifactorielles telles que les cancers, la maladie d'Alzheimer ou l'autisme. Il faut pouvoir non seulement identifier les gènes impliqués – il peut y en avoir plusieurs – et les mutations à l'origine de ces maladies, mais aussi arriver à comprendre pourquoi il y a une variabilité d'expression des gènes entre les individus. Plus que détecter les variations génétiques, le défi est désormais leur interprétation biologique.

En effet, détecter une anomalie ne signifie pas toujours qu'on peut systématiquement l'interpréter. La question est alors de savoir comment pourra être vécue l'incertitude générée et qu'elles pourront être les réponses. La situation sera très différente s'il s'agit d'un diagnostic prénatal ou d'un test chez un patient adulte. Expliquer et faire comprendre les limites de ces tests, afin d'accompagner la prise de décision tout en la laissant libre, peuvent être des exercices difficiles. Il faut aussi pouvoir comprendre que certains revendiquent le droit de ne pas savoir (30). D'un point de vue sociétal, il est légitime de s'interroger sur les conséquences

(29) Malte SPIELMANN / Stefan MUNDLOS, « Looking beyond the genes: the role of non-coding variants in human disease », *Human Molecular Genetics*, vol. XXV, n°R2, 2016, pp. R157-165.

(30) Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, « Avis n° 124, Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit », 21 janv. 2016.

à long terme du développement des capacités de diagnostic par rapport au contrat de travail et aux assurances – en France, sont reconnus le principe de non-discrimination du fait des caractéristiques génétiques et l'interdiction d'exploiter les résultats des examens génétiques dans les domaines du contrat d'assurance et du contrat de travail, ce qui ne signifie pas que c'est le cas dans tous les autres pays.

Avec les progrès en matière de séquençage, la question de la brevetabilité du vivant s'est rapidement posée, étant donnés les enjeux économiques. Elle fait toujours l'objet de polémiques. Le développement des biotechnologies, en particulier des techniques de séquençage, est par ailleurs associé à la génération d'une masse de données considérable. Il faut non seulement pouvoir les traiter mais aussi prendre en compte les questions d'anonymisation et de sécurisation des données personnelles de séquençage, dans un contexte où les craintes liées au cyber se développent.

Les recherches et modifications sur les cellules souches embryonnaires : d'importants freins éthiques, moraux et religieux

Une étape significative a été franchie en 2017. Une équipe chinoise a modifié le génome d'un embryon humain viable grâce à la technique CRISPR/Cas9, ce qui représente une première (31). Puis en août 2017, la *MIT Technology Review* a annoncé que des chercheurs américains de l'Université des Sciences et de la Santé de l'Oregon auraient réussi à modifier des gènes défectueux dans des embryons humains, en utilisant la même technique.

Il faut distinguer les cellules somatiques des cellules germinales qui proviennent des cellules souches embryonnaires. Les cellules germinales sont en effet capables de transmettre une modification à leur descendance, contrairement aux autres. La perspective de pouvoir un jour intervenir sur ces cellules pour empêcher la transmission de maladies héréditaires graves s'oppose au refus de modifier la lignée germinale humaine et de prendre le risque d'induire des effets héréditaires non maîtrisés.

La dimension religieuse est importante dans le débat sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires. Les positions des différentes religions diffèrent en fonction de leur conception du début de la vie humaine et donc du statut des embryons. L'Eglise catholique est ainsi opposée à la recherche sur les cellules souches embryonnaires, qui représente un déni d'humanité, mais encourage celle sur les cellules souches adultes. Certaines Eglises réformées les acceptent. Ces recherches sont également acceptées par une

(31) Lichun TANG *et al.*, « CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein », *Molecular Genetics and Genomics*, vol. CCXCII, n°3, 2017, pp. 525-533.

majorité de théologiens dans le Judaïsme (32) et l'Islam (33) sous certaines conditions, même s'il peut y avoir des divergences d'interprétation.

Le développement de traitements innovants : des considérations éthiques, réglementaires et financières intriquées

Les contraintes éthiques peuvent représenter un véritable frein pour la recherche sur les maladies rares, les infections émergentes ou les maladies causées par certains agents de la menace (bioterrorisme). Les méthodologies classiques pour les essais cliniques ne sont pas adaptées lorsque le nombre de patients est très restreint, d'autant plus s'il y a une hétérogénéité clinique importante. Pour des raisons éthiques, il n'est pas toujours possible de réaliser un essai contre placebo si la maladie est particulièrement grave.

Difficile, la question du coût des traitements ne peut pas non plus être éludée. Souvent prohibitifs pour ceux dits innovants, ils peuvent susciter de vifs débats. L'un des cas les plus récents est celui du Luxterna, produit par la société de biotechnologie américaine Sparks Therapeutics et considéré comme le premier médicament américain relevant de la thérapie génique. Destiné à traiter les personnes qui souffrent de dégénérescence héréditaire de la rétine, pathologie affectant environ un millier de personnes aux Etats-Unis, il devrait être commercialisé 850 000 dollars aux Etats-Unis. Comme pour le Kymriah, traitement contre le cancer de Novartis, dont le coût s'élève à 475 000 dollars, le laboratoire aurait promis que les patients chez qui la thérapie n'aurait pas été efficace n'auraient pas à en assumer le coût (34). Evaluer la pertinence du prix du traitement n'est pas simple. Il faut en effet prendre en compte les coûts de développement et l'incitation financière pour les entreprises alors que le marché est extrêmement restreint, l'économie difficilement appréciable réalisée résultant de l'administration du traitement, mais aussi les possibilités de prises en charge de ces traitements contre des maladies qui affectent gravement les patients. La plupart des médicaments autorisés dans le traitement des maladies rares sont aujourd'hui remboursés dans les pays européens et aux Etats-Unis. Cette charge financière est appelée à croître, en raison des perspectives de développement, notamment en matière de thérapie génique, et du nombre croissant de patients qui pourraient en bénéficier. La détermination des prix doit pouvoir concilier attractivité pour les firmes pharmaceutiques et les investisseurs, capacités de prise en charge par les régimes de sécurité sociale et intérêts des patients, dont l'appréciation peut être un sujet particulièrement sensible.

(32) Shammai ENGELMAYER, « Stem cell research and Jewish law », *The Jewish Standard*, 15 juin 2008.

(33) Aida AL-AQEEL, « Human cloning, stem cell research, an Islamic perspective », *Saudi Medical Journal*, vol. XXX, n°12, 2009, pp. 1 507-1 514.

(34) « Un médicament contre la cécité vendu 850 000 dollars aux Etats-Unis », AFP, 3 janv. 2018.

Des recherches controversées : des risques d'accidents mais aussi de détournement à des fins malveillantes

Les avancées dans le domaine des biotechnologies et leurs conséquences potentielles font partie des facteurs considérés dans l'analyse de la menace biologique, incluant le fait non étatique et la prolifération des armes biologiques par les Etats. Il est possible de modifier des micro-organismes afin de les rendre plus résistants, de commander la synthèse de séquences d'ADN à des sociétés spécialisées, d'envisager de recréer des agents pathogènes éradiqués, voire d'en créer de nouveaux par synthèse. Alors que le premier séquençage du génome humain a requis près de treize ans et coûté d'après les estimations environ 2,7 milliards de dollars, il peut désormais être réalisé en moins d'un quart d'heure et Illumina, société américaine détenant la plus grosse part du marché pour les machines de séquençage, a affirmé en 2014 avoir développé un séquenceur permettant d'obtenir les résultats pour environ un millier de dollars. La même société a annoncé, début 2017, avoir pour objectif de parvenir à réduire ce coût à une centaine d'euros dans quelques années (35). La multiplication du nombre d'acteurs au niveau mondial et l'évolution de leur répartition géographique, le phénomène du *biohacking* (« biologie de garage ») et le développement du e-commerce rendent par ailleurs le contrôle de l'exploitation des biotechnologies et des biens à double usage associés (les fermenteurs, les systèmes de filtration, *etc.*), plus complexe (36).

L'évaluation de l'impact des avancées scientifiques et techniques, y compris des biotechnologies, est une préoccupation majeure au sein de la Convention sur l'interdiction des armes biologiques. De nombreux pays, dont la France, ont par ailleurs mis en place un arsenal de mesures destinées à prévenir les détournements et l'usage illicite des outils et produits biotechnologiques. Elles portent en particulier sur la sensibilisation des acteurs, la sûreté biologique, le contrôle des exportations des biens à double usage et la criminalisation des infractions.

Depuis le début des années 2000, une série de recherches controversées a contribué à alimenter de vifs débats au sujet des risques potentiels à poursuivre de tels travaux ou/et sur la possibilité de les encadrer (37). Les plus notables sont la synthèse d'un virus présentant les caractéristiques biochimiques et pathogéniques d'un poliovirus (38), l'obtention par génétique inverse d'un virus comportant des segments génomiques de la souche de grippe de 1918 ainsi que de virus recombinants comportant

(35) Matthew HERPER, « Illumina promises to sequence the Human genome for \$100 – but not quite yet », *Forbes*, 9 janv. 2017.

(36) Raymond ZILINSKAS / Philippe MAUGER, « Biotechnology e-commerce: a disruptive challenge to biological arms control », CNS (Occasional Paper n°21), 2015.

(37) Gabrielle SAMUEL / Michael SELGELID / Ian KERRIDGE, « Back to the future: controlling synthetic life trade in DNA sequences », *Bulletin of the Atomic Scientist*, vol. XLVI, n°5, 2010, pp. 9-20.

(38) Jeronimo CELLO / Aniko PAUL / Eckard WIMMER, « Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template », *Science*, vol. CCXCVII, n°5583, 2002, pp. 1016-1018.

certains d'entre eux (39) ou encore l'obtention d'une copie du génome d'une bactérie, *Mycoplasma genitalium*, qui ne pouvait cependant pas se reproduire de manière autonome (40). Des recherches ultérieures ont permis de créer la première cellule bactérienne contrôlée par un génome obtenu par synthèse et assemblage, ayant les propriétés phénotypiques attendues et capable de s'autorépliquer (41). Et il y a peu, une firme américaine travaillant en coopération avec l'Université d'Alberta (Canada) a annoncé la création du premier virus chimérique de synthèse, ressuscitant la variole équine, pourtant éradiquée, afin d'essayer de retrouver le vaccin originel mis au point par Jenner (42).

En 2012, les recherches menées sur la transmissibilité du virus H5N1 ont généré un intense débat au sein de la communauté scientifique concernant la pertinence de réaliser de tels travaux. Dans un contexte marqué par la crainte du bioterrorisme, mais aussi et surtout par une série d'accidents survenus dans des laboratoires des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains, le Bureau des sciences et technologies de la Maison-Blanche a annoncé en octobre 2014 un moratoire sur les nouvelles recherches conférant un « gain de fonction » aux virus Influenza et aux coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). Cette suspension visait uniquement les recherches au cours desquelles un agent acquiert une nouvelle propriété, dont on peut « raisonnablement anticiper » qu'elle va induire un renforcement de la pathogénicité et/ou une augmentation de la transmissibilité de l'agent pathogène chez les mammifères (par voie aérienne). L'objectif de ce moratoire était de mener à bien une évaluation bénéfiques/risques et de mettre en place une politique de recherche adaptée, sous l'égide du National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB). En 2017, les Etats-Unis ont finalement mis fin au moratoire visant la recherche sur le « gain de fonction », avec la diffusion de lignes directrices (43).

Si la plupart des scientifiques sont convaincus de l'intérêt des débats sur les risques et bénéfiques, les avis divergent en ce qui concerne la réelle nécessité de poursuivre ces recherches à des fins de santé publique, en particulier de surveillance sanitaire et de conception de vaccins. Tous les experts n'ont en effet pas la même appréciation du rapport entre bénéfiques et risques, d'autant plus que le manque de données permettant

(39) Terrence TUMPEY *et al.*, « Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus », *Science*, vol. CCCX, n°5745, 2005, pp. 77-80.

(40) Daniel GIBSON *et al.*, « Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of *Mycoplasma genitalium* genome », *Science*, vol. CCCXIX, n°5867, 2008, pp. 1 215-1 220.

(41) Daniel GIBSON *et al.*, « Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome », *Science*, vol. CCCXXIX, n°5987, 2009, pp. 52-56.

(42) Tonix Pharmaceuticals, « Tonix Pharmaceuticals Announces demonstrated vaccine activity in first-ever synthesized chimeric horsepox virus », 2 mars 2017, disponible à l'adresse Internet www.tonixpharma.com/news-events/press-releases/detail/1052/tonix-pharmaceuticals-announces-demonstrated-vaccine.

(43) Cf. le site Internet www.phe.gov/s3/dualuse/Documents/P3CO-FinalGuidanceStatement.pdf

de les quantifier introduit une notion d'incertitude. Ceux qui souhaitent un encadrement plus strict, voire une interdiction, mettent l'accent sur les questions de sécurité et sûreté biologiques, rappelant la possibilité d'une dispersion accidentelle – voire délibérée – des virus et insistant sur le risque pandémique. Ils remettent en cause le fait que ces recherches sont indispensables pour atteindre certains objectifs de santé publique et suggèrent d'explorer d'autres voies moins dangereuses. A l'inverse, d'autres scientifiques estiment qu'un arrêt des travaux serait préjudiciable, considérant que ces recherches peuvent concourir efficacement à mieux connaître les voies de transmission des maladies et à développer vaccins et médicaments. Pour eux, les risques sont surévalués et il serait difficile d'obtenir les mêmes résultats par d'autres méthodes. Ils s'inquiètent de plus des effets à plus long terme d'un abandon de certaines recherches et/ou d'un renforcement de la réglementation sur l'attractivité de la filière recherche. Afin de répondre à ces questions, les autorités françaises ont mis en place en 2015 le Conseil national consultatif pour la biosécurité (CNCB). Composé de personnalités scientifiques qualifiées et de hauts fonctionnaires des ministères en charge des Affaires étrangères, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, de la Santé, de la Défense et de l'Intérieur, ce Conseil est présidé par le Secrétaire général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN). Il effectue des travaux de prospective et de veille sur les recherches à caractère dual dans le domaine des sciences de la vie et a vocation à formuler des recommandations visant à s'assurer que les progrès des sciences biologiques ne soient pas source de nouvelles menaces (44).

* *
*

S'agissant du secteur des biotechnologies en France, le constat est tout en nuances. La France, pionnière dans le domaine des biotechnologies, reste en pointe pour les biotechnologies médicales, mais c'est loin d'être le cas pour d'autres domaines comme par exemple celui de l'agriculture. Et si la recherche fondamentale est très performante, grâce à un niveau de compétence élevé des acteurs, il y a une véritable difficulté à assurer la transition vers la recherche appliquée et à transformer l'essai d'un point de vue économique. La capacité de recherche et d'innovation est affectée par une attractivité insuffisante, qui n'incite pas les chercheurs et post-doctorants français de haut niveau à rester ou revenir et ne permet pas d'attirer des chercheurs étrangers. Dans un paysage très concurrentiel, la France dispose cependant d'atouts indéniables, avec le biocluster Génomole d'Evry ou des pôles de compétitivité comme Lyon Biopôle, une recherche académique dynamique avec des instituts de recherche publics figurant parmi les organismes les plus innovants au niveau mondial pour

(44) Cf. le site Internet www.sgdsn.gouv.fr/missions/lutter-contre-la-prolifération/le-conseil-national-consultatif-pour-la-biosécurité-cncb/.

les biotechnologies médicales et un paysage industriel contrasté composé de quelques grandes entreprises présentes au niveau international avec de nombreuses entreprises plus petites et des *start-up* dont beaucoup sont fondées sur les innovations de rupture. Il existe en outre des dispositifs de financement publics et Paris est la première place financière pour les entreprises des sciences de la vie introduites en bourse. Les besoins croissants en santé et l'évolution vers une médecine individualisée offrent un contexte qui peut être favorable pour le secteur des biotechnologies en France. Pour ce faire, il faut une stratégie ambitieuse permettant de concilier à la fois les défis de santé publique, les contraintes économiques et les enjeux éthiques, sociétaux et sécuritaires qui émergent.