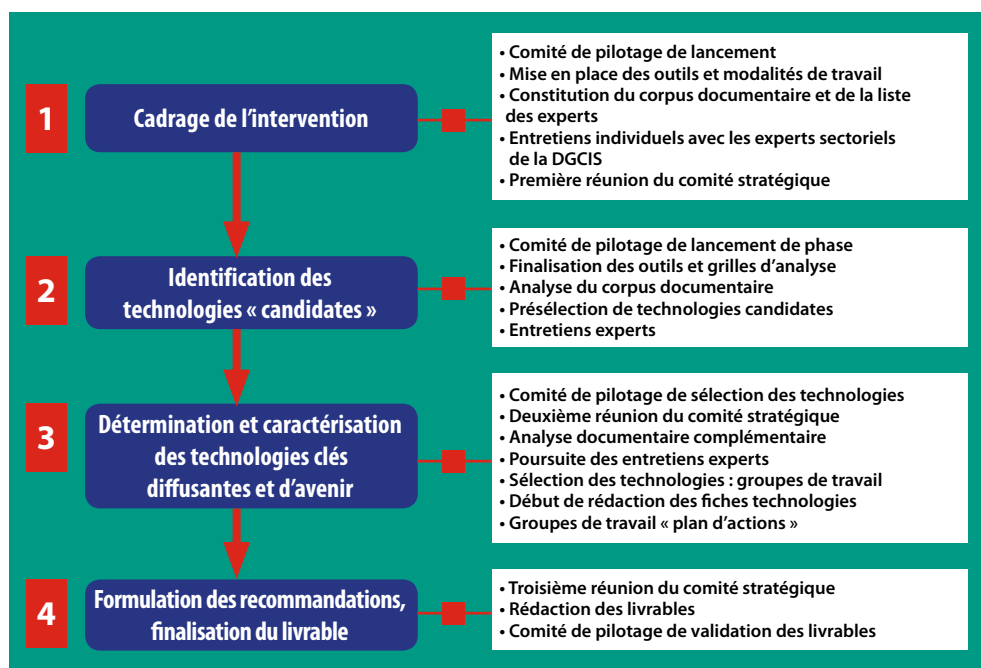


## Méthodologie de réalisation de l'étude

L'étude a été menée de janvier à octobre 2010, par un consortium d'experts et consultants, sous l'égide :

- d'un comité stratégique (composition en annexe), présidé par Denis Ranque, président du Cercle de l'industrie, président de Technicolor, composé de personnalités de l'industrie, de la recherche et de représentants de plusieurs ministères ; ce comité stratégique s'est réuni à trois reprises durant l'étude, respectivement trois, cinq et neuf mois après son démarrage ;
- d'un comité de pilotage (composition en annexe), constitué de représentants des ministères concernés (Industrie, Recherche, Défense, Écologie), de l'Agence nationale de la recherche et d'Oséo ; ce comité de pilotage s'est réuni toutes les six semaines pendant la durée de l'étude ;
- d'une équipe opérationnelle de la DG CIS, qui a assuré le suivi au quotidien de l'avancement des travaux.

Elle s'est déroulée en quatre phases :



### Phase 1 Cadrage

Cette première phase a permis de délimiter le cadre de l'étude, de concevoir et développer les outils et les méthodes mis en œuvre par la suite.

Une série d'entretiens avec les responsables sectoriels de la DG CIS a permis de construire un premier panorama de l'industrie française, tous secteurs d'activité confondus, d'identifier les enjeux et les thématiques prioritaires et de constituer une première liste de technologies à « surveiller ».

### Phase 2 Identification des technologies « candidates »

L'analyse bibliographique et une première série d'entretiens avec des experts ont été au cœur de cette partie des travaux.

Les informations recueillies lors de la première phase ont été complétées grâce à un travail d'analyse documentaire. Les documents recueillis ont été indexés et archivés sur un site intranet dédié à l'étude. Chacun des chapitres de ce document comporte une sélection des références bibliographiques les plus utiles.

Une première série d'entretiens avec des experts reconnus des sciences, des technologies et du développement des entreprises ont permis de mettre en perspective les résultats de cette analyse bibliographique, et de déterminer les technologies « candidates », *i.e.* susceptibles d'être retenues *in fine* comme technologies clés.

### **Phase 3 Détermination et caractérisation des technologies clés**

Sur la base de ces listes de technologies candidates, sept groupes de travail sectoriels, animés par les consultants, et composés des responsables sectoriels de la DGCS et d'experts de l'industrie ou de la recherche académique (composition des groupes en annexe) se sont réunis pour **sélectionner** les technologies clés (diffusantes et d'avenir).

Des entretiens experts complémentaires ont été réalisés, et les pôles de compétitivité consultés.

Une première version des fiches technologies clés et du livrable a été rédigée.

En fin de phase, sept autres groupes de travail se sont réunis, avec pour objectif de **proposer des actions** concrètes à même de favoriser le développement des technologies d'avenir et la diffusion des technologies diffusantes.

### **Phase 4 Formulation des recommandations, finalisation du livrable**

Initiée par la troisième réunion du comité stratégique, cette phase a permis d'enrichir chaque monographie et chaque fiche technologie clé par des recommandations ; ces recommandations sont exprimées par les experts consultés et les consultants qui ont animé les travaux.

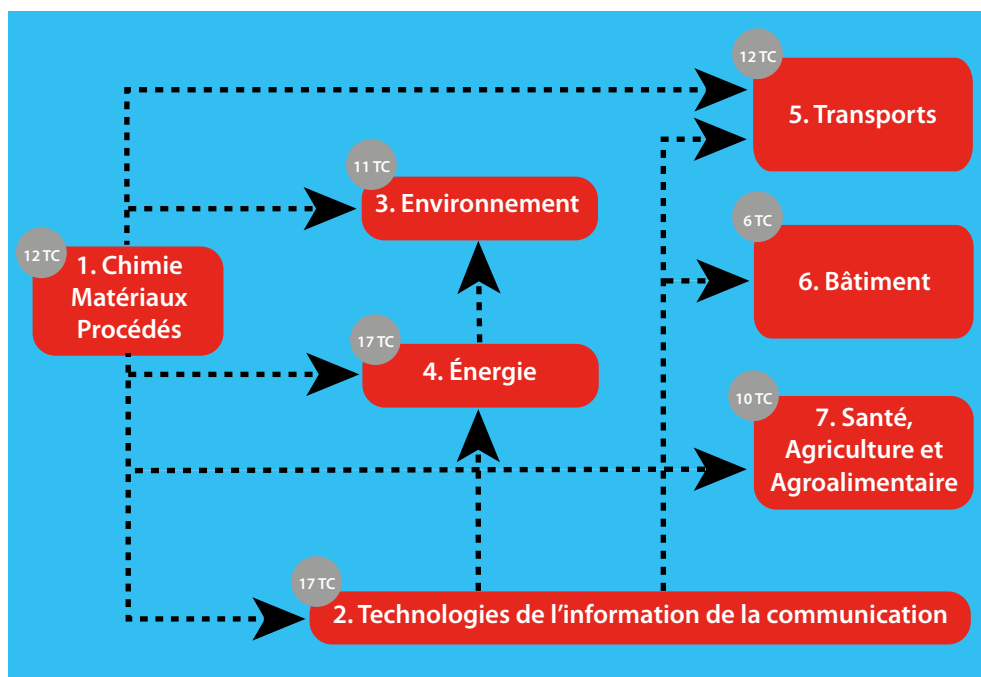
L'ensemble du livrable a été revu, notamment par les membres du comité de pilotage et du comité stratégique, pour en assurer la cohérence et la complétude.

## **Présentation des résultats et utilisation de l'étude**

L'étude couvre tous les secteurs économiques (hors banques et assurances, sauf pour certains aspects liés aux TIC, en particulier). Pour guider la lecture par les utilisateurs de l'étude, une structuration par grands secteurs « technico-économiques » a été opérée :

- Chimie - Matériaux - Procédés.
- TIC (Technologies de l'information et de la communication).
- Environnement.
- Énergie.
- Transports.
- Bâtiment.
- Santé, Agriculture et Agroalimentaire.

Cet ordre de présentation reflète la proximité croissante avec le consommateur final, ainsi que le représente le schéma ci-dessous ; le schéma illustre également le fait que certains secteurs (chimie-matériaux, technologies de l'information et de la communication) irriguent la plupart des autres. En pratique, cet ensemble « fait système », en ce sens que l'innovation naît souvent aux interfaces d'usages simultanés de nombreuses technologies, dont les maîtrises sont conjointement nécessaires.

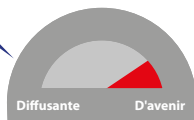


Chacun de ces secteurs est présenté selon la même structure.

- Une monographie de quelques pages développant une réflexion stratégique sur le secteur considéré :
  - le contexte et les enjeux ;
  - les grandes tendances d'évolution du secteur, et les produits et services qui les desservent ;
  - les tendances technologiques, qui sous-tendent ces produits et services ;
  - une analyse de la position de la France ;
  - des recommandations de portée générale, pour favoriser la diffusion des technologies diffusantes et le développement des technologies d'avenir.
- En tête de chaque monographie figure un schéma :
  - chaque cercle représente une technologie identifiée par son numéro ;
  - le rayon du cercle (trois rayons possibles) donne une indication de l'attrait du marché de la technologie considérée (taille, taux de croissance). **Attention** : les comparaisons entre deux monographies ne sont pas pertinentes sur ce critère d'attrait ;
  - les couleurs renvoient aux enjeux auxquels répond la technologie ;
  - chaque technologie est positionnée horizontalement et verticalement dans le schéma :
    - l'axe horizontal indique l'horizon temporel d'accès au marché pour la technologie ;
    - l'axe vertical précise la position de la France dans la compétition internationale.

# Une collection de fiches technologies clés, chaque fiche ayant la même structure :

Caractère diffusant  
ou d'avenir de la technologie



Applications  
de la technologie  
et éclairages sur les marchés  
correspondants

## 77. Ingénierie génomique

### Définitions

L'ingénierie génomique repose sur des disciplines fondamentales abordant les problèmes de base de l'organisation, de la stabilité et de la variation du matériel génétique, de la réplication et de la réparation de l'ADN, ainsi que de la régulation de l'expression et de l'évolution des génomes et enfin la génomique des populations. L'étude de la régulation de l'expression des gènes et des contrôles épigénétiques, omniprésents dans le monde du vivant, représente un enjeu important pour comprendre les fonctions moléculaires de la physiologie cellulaire, la relation génotype-phénotype et les liens entre gènes, environnement et santé.

L'ingénierie génomique trouve de multiples applications, fait appel à des technologies de vectorisation et requiert la présence d'outils puissants d'acquisition et de traitement des données. Elle doit également pouvoir bénéficier du développement des nouvelles techniques d'imagerie.

### Description

Le génome peut être manipulé afin de faire pénétrer un ou plusieurs gènes d'intérêt dans les cellules ou les tissus d'un organisme vivant. Le gène peut être introduit selon deux méthodes : *in vivo* et *ex vivo*. Dans la méthode *in vivo*, le gène est directement introduit. Dans la méthode *ex vivo*, les cellules ciblées sont d'abord prélevées puis modifiées génétiquement par l'introduction du gène avant d'être ré-administrées au sein de l'organisme.

De nouvelles recherches sont aujourd'hui développées et reposent, en plus de l'ADN, sur des petits ARN interférents (ARNi). Cette technique de ciblage cellulaire des ARNi permet le blocage des ARN messagers (ARNm) par les ARNi et ainsi la correction du dysfonctionnement d'une protéine.

La transgénèse correspond à la modification du génome d'un organisme par génie génétique. Elle peut être réalisée au niveau de micro-organismes, de cellules de plantes ou d'animaux et résulte en un organisme génétiquement modifié.

Le transfert de gènes et la vectorisation sont clés dans la maîtrise de l'ingénierie génomique. Les gènes sont introduits au moyen de vecteurs viraux – vecteurs rétroviraux, adénoviraux ou issus de virus associés aux adénovirus (AAV) par exemple – ou non viraux – plasmides ou vecteurs lipidiques par exemple.

Des verrous technologiques subsistent. Ainsi, malgré les récentes avancées scientifiques, l'insertion du gène n'est pas encore complètement maîtrisée ; pour cela, une meilleure connaissance des voies d'insertion des vecteurs et de la localisation dans le génome du gène introduit est indispensable. Le transfert de gènes doit également être assuré de manière sûre et efficace et garantir la stabilité de l'expression du gène introduit. Par ailleurs, la transgénèse était réalisée jusqu'à présent de manière aléatoire ; l'enjeu est de cibler des modifications très précises. Les nouvelles générations de séquenceurs constituent des outils précieux pour cela.

### Applications

L'ingénierie génomique trouve de nombreuses applications en agronomie et agroalimentaire. L'enjeu est de répondre aux besoins en termes d'agriculture durable, en développant des variétés requérant moins d'eau et de pesticides, et davantage résistants aux conditions de culture. Il s'agit d'organismes génétiquement modifiés (OGM). La superficie mondiale des cultures génétiquement modifiées est de 134 millions d'hectares en 2009 et devrait croître à 200 millions d'hectares d'ici à 2015 (sur 40 pays) [38].

Sans aller jusqu'aux OGM, l'ingénierie génomique permet également de sélectionner des variétés animales ou végétales présentant des caractéristiques agronomiques d'intérêt. Elle permet également de combiner dans une même souche de bactéries ou de levures les gènes permettant de produire les enzymes capables de transformer la cellulose en éthanol, pour la production de bio-carburants à partir des restes des cultures.

En santé, les pathologies concernées par l'ingénierie génomique sont nombreuses. Les avancées en ingénierie génomique permettent notamment le développement de la thérapie génique. En juin 2010, 1 644 essais cliniques sont en cours dans le monde. La grande majorité de ces essais est en phase I (60,5 %) ; seuls 3,5 % sont en phase III [36]. Le marché mondial de la thérapie génique est estimé à 484 M\$ en 2015 [37]. En avril 2010, aucun produit de thérapie génique n'a encore été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA).

En modifiant le génome de certaines espèces animales, il est également possible de produire des biothérapies (par exemple à partir de lapins génétiquement modifiés). Enfin, l'ingénierie génomique est porteuse de services à très haute valeur ajoutée, notamment au travers du séquençage du génome basé sur les nouvelles générations de séquenceurs, mais aussi de services de caractérisation de l'impact et de contrôle qualité de la chirurgie génomique (à l'image des sociétés de service de type immunomonitoring).

### Enjeux et impacts

Les enjeux sont tout d'abord médicaux. Le spectre des maladies concernées par la thérapie génique est très large et la thérapie génique favorise le développement de nouveaux traitements médicaux et en particulier de solutions pour certaines maladies incurables à l'heure actuelle (telles que des maladies orphelines). En revanche, si les essais sur les animaux sont porteurs d'espoir, le passage de l'animal à l'homme demande des financements importants et une organisation adaptée.

Il faut également noter des enjeux de durabilité, soit par l'obtention de variétés adaptées aux conditions climatiques et nécessitant moins d'intrants, soit l'obtention de produits autrement qu'à partir de pétrole.

Enfin, les questions éthiques et sociales sont très importantes. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) s'est exprimé à plusieurs reprises sur la thérapie génique et préconise de limiter les recherches aux seules cellules somatiques et d'exclure les cellules germinales. La société française est également très réfractaire à l'idée de consommer des produits issus d'OGM.

Indicateurs sur la diffusion  
et la maturité de la technologie

#### Degré de diffusion dans l'absolu

- Faible diffusion
- Diffusion croissante
- Généralisation

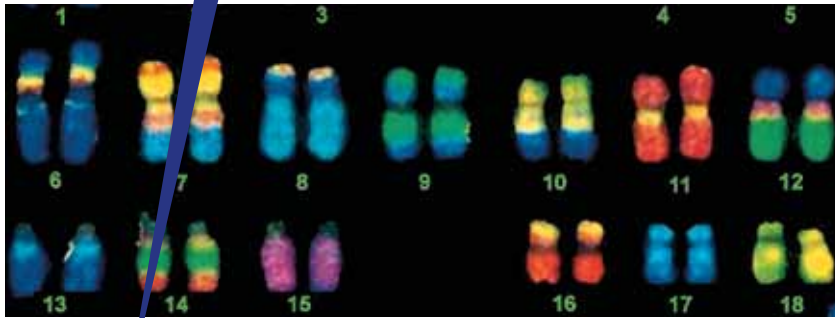
#### Degré de diffusion en France

- Faible diffusion
- Diffusion croissante
- Généralisation

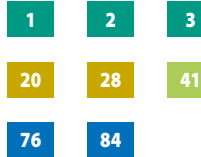
Enjeux et impacts  
attendus de la technologie

## Santé, Agriculture et Agroalimentaire

Les principaux acteurs français et étrangers (R&D, intégrateurs, industriels, utilisateurs, structures relais)



Liens avec d'autres technologies clés



Liens vers les autres technologies clés reliées

### Acteurs

#### Principaux acteurs français

- **R&D** : Généthon, Inserm (LTG, UTGC Nantes), Institut Pasteur Université Paris Descartes (Département de biothérapie), Transgene
- **Industriels** : Cayla, Collectis, Clean Cells, Genopoiétic, Genosafe, In-Cell-Art, PrimeBiotech
- **Utilisateurs** : Hôpital Necker, Sanofi-Aventis, Limagrain
- **Structures relais** : AFM, Alsace BioValley, Lyonbiopôle, Medicen

#### Principaux acteurs étrangers

- Avigen, Cell Genesys, Introgen Therapeutics, Genvec, Genzyme Corporation, Pioneer HiBred International, Targeted Genetics Corp, Urogen Pharmaceuticals Inc., Vical (Etats-Unis), Gene Signal (Suisse), AnGes MG (Japon), Oxford BioMedica (Royaume-Uni), Shenzhen SiBiono GeneTech Co., Ltd (China)

### Position relative de la France

La France possède une bonne position en recherche avec la présence de plusieurs centres de recherche de pointe en génétique et génomique. En 1999, la France a d'ailleurs été le premier pays à tenter de soigner des bébés privés de défenses immunitaires, dits « bébés-bulles » grâce à la thérapie génique. Des entreprises telles que Transgene ou Collectis se distinguent à un niveau international.

Au niveau des essais cliniques, les États-Unis sont le pays leader et réalisent 62,9 % des essais cliniques en thérapie génique dans le monde. La France, avec 44 essais cliniques en cours – soit 2,7 % – se situe en cinquième position, derrière le Royaume-Uni (11,9 %), l'Allemagne (4,8 %) et la Suisse (2,9 %) [36]. Concernant les applications environnementales et agroalimentaires, la France

est en retard, tant sur la production de biocarburants que sur le recours aux OGM. Ce retard est en grande partie dû aux véritables difficultés d'acceptabilité sociétale.

### Analyse AFOM

#### Atouts

Compétences présentes (centres de recherche de pointe); des industriels de niveau international; force de l'AFM.

#### Faiblesses

Règlementation; faibles investissements; dimensions sociales et éthique; peu de centres de production de vecteurs significatifs.

#### Opportunités

Large spectre d'applications; résultats positifs de certains essais cliniques.

#### Menaces

Forte concurrence internationale, notamment des États-Unis; éthique.

### Recommandations

- Poursuivre les réflexions réglementaires et éthiques.
- Soutenir la mise en place de centres de production de vecteurs de deuxième génération, tout en favorisant la mutualisation de la demande (engager pour cela un grand programme avec des industriels impliqués).
- Soutenir le développement d'infrastructures type P3, avec des salles blanches et un confinement de grade industriel, accessibles aux PME.
- Soutenir les développements en bio-informatique et la mise en place de formations permettant de posséder le potentiel humain (en bioinformatique et en bioproduction). Adéquation avec les investissements d'avenir.

Conditions de développement ou de diffusion et recommandations aux pouvoirs publics

#### Maturité (échelle TRL)

● Émergence (TRL : 1-4)
● Développement (TRL : 5-7)
● Maturité (TRL : 8-9)

#### Position de la France

● Leader ou Co-Leader
● Dans le peloton
● En retard

#### Potentiel d'acteurs en France

● Faible
● Moyen
● Fort

Analyse de la position de la France sur le développement et la diffusion de la technologie