

Stratégies des firmes pharmaceutiques : la bioprospection en question

Christian MORETTI

Catherine AUBERTIN

La Convention sur la diversité biologique met l'accent sur la valorisation économique des ressources génétiques comme mode de financement et de promotion de la conservation de la biodiversité. Elle adhère au postulat largement mis en avant au début des années 1990 selon lequel les ressources génétiques renfermées par les écosystèmes tropicaux, réputés les plus diversifiés, constituent un gisement de matières premières et une source majeure d'innovation et donc un objet de convoitise pour les industries. Cette hypothèse centrale s'accompagne de propositions annexes. Tout d'abord, les communautés locales seraient détentrices de savoirs traditionnels relatifs aux ressources génétiques susceptibles d'orienter les processus d'innovation. Ensuite, l'industrie pharmaceutique serait un acteur essentiel du marché potentiel des ressources génétiques. Du fait qu'elle permet d'espérer les plus gros bénéfices, que ses innovations sont systématiquement protégées par des brevets, qu'elle a recours à la bioprospection, l'industrie pharmaceutique offrirait les meilleures opportunités de valorisation économique de la biodiversité. Enfin, il serait possible de promouvoir des échanges de ressources génétiques,

de définir les modalités d'utilisation de ces ressources, dont la diffusion des savoirs traditionnels, sur un mode contractuel entre industriels, États et communautés qui serait avantageux pour les uns et les autres et favoriserait la conservation.

L'idéal type du contrat de bioprospection s'est ainsi peu à peu dessiné et sert encore de référence aux débats sur cette question. Les hypothèses implicites sur lesquelles il repose reflètent-elles les véritables enjeux économiques liés aux substances naturelles et la réalité des pratiques de recherche et de développement dans le domaine des biotechnologies ? L'industrie pharmaceutique offre-t-elle effectivement des débouchés prometteurs et lucratifs pour des substances naturelles ? Quelle importance revêtent les savoirs locaux dans la recherche de nouveaux produits ? Comment la bioprospection est-elle organisée ?

Pour répondre à ces questions, nous nous interrogeons sur la nature de la demande en ressources génétiques émanant de l'industrie pharmaceutique. Nous partirons des débats autour de la définition des ressources génétiques à la lumière des enjeux économiques et des derniers développements de la recherche. Nous présenterons ensuite un état des lieux de l'utilisation des ressources génétiques par l'industrie pharmaceutique, puis les tendances en matière de recherche et développement (R&D), alors que l'introduction de nouvelles techniques et de multiples fusions et acquisitions au sein du secteur entraînent des changements notables. Nous nous interrogerons enfin sur l'avenir des pratiques d'approvisionnement en ressources, qui semblent aujourd'hui privilégier l'externalisation des activités de bioprospection et de leurs coûts notamment en direction de la recherche publique.

Les substances naturelles dans l'industrie pharmaceutique

Selon SOEJARTO et FARNSWORTH, dans leur publication de 1989 fréquemment citée, sur les 250 000 végétaux supérieurs recensés, seules 150 espèces étaient inscrites en 1987 au registre du

commerce mondial et faisaient l'objet d'un commerce à grande échelle. Une centaine d'entre elles représentent un flux commercial significatif et fournissent 119 composés naturels commercialisés. Une dizaine seulement sont cultivées et concentrent l'essentiel de la valeur marchande des plantes médicinales et aromatiques. Il faut leur ajouter les 3 000 huiles essentielles dont 300 environ ont une valeur commerciale réelle. Leur production demeure donc relativement modeste en volume et biomasse utilisée, comparée aux autres ressources biologiques, alimentaires par exemple.

Il est difficile d'évaluer les besoins des industries de la santé (médicaments, compléments alimentaires, cosmétiques) en matières premières végétales ou animales (CHMIEL *et al.*, 2001), en l'absence de sources d'information officielles et « visibles ». Il en est de même pour les échanges de matériel génétique (BOISVERT, 2002).

Cette absence de lisibilité et d'informations fiables tient probablement au mode d'organisation du marché et des acteurs impliqués. En Europe, de nombreux négociants se sont spécialisés dans l'importation et la promotion de plantes aromatiques et médicinales (LANGE, 1998 ; CHMIEL *et al.*, 2001). Les transactions entre fournisseurs locaux (exploitants agricoles, coopératives, communautés...) et acheteurs sont discrètes, ces derniers étant souvent des courtiers – « *brokers* » – achetant pour le compte d'autres sociétés clientes.

Dans les pays industrialisés, le marché des produits de santé est un des principaux éléments du système de santé, fortement encadré par les réglementations sanitaires nationales. Il est régi en France par le Code de santé publique. Cette réglementation scinde le marché en deux segments : le secteur du médicament proprement dit, et le secteur des nouveaux aliments. Le premier dépend des ordonnances médicales et de la distribution en pharmacie. Largement dominé par les *bigpharmas*, il est toujours à la recherche de nouvelles molécules, de nouveaux *blockbusters*¹ qui assureront sa croissance (encadré 1).

¹ On compterait une quarantaine de *blockbusters*, c'est-à-dire de médicaments dont le chiffre d'affaires est supérieur à un milliard d'euros par an.

Encadré 1.

Les *bigpharmas* par budget de R&D en 2002

| Laboratoires | Budget de R&D | |
|-----------------------------------|----------------|------------|
| | en millions \$ | en % du CA |
| Pfizer (États-Unis) | 5 176 | 16,0 % |
| GlaxoSmithKline (Royaume-Uni) | 4 616 | 13,7 % |
| Sanofi-Aventis (France) | 4 828 | 16,5 % |
| Johnson & Johnson (États-Unis) | 4 146 | 11,4 % |
| Novartis (Suisse) | 3 097 | 13,4 % |
| AstraZeneca (Royaume-Uni) | 3 069 | 17,2 % |
| Roche (Suisse) | 3 038 | 14,3 % |
| Merck & Co (États-Unis) | 2 677 | 5,2 % |
| Bristol-Myers-Squibb (États-Unis) | 2 387 | 13,2 % |
| Eli Lilly (États-Unis) | 2 233 | 20,2 % |
| Wyeth (États-Unis) | 2 080 | 14,3 % |
| Abbot (États-Unis) | 1 669 | 9,4 % |
| Schering-Plough (États-Unis) | 1 425 | 14,0 % |
| Takeda (Japon) | 1 037 | 18,9 % |

Source : www.leem-recherche.org

En dehors des spécialités propres à la phytothérapie où l'on trouve de nombreuses PME, le marché du médicament est entre les mains de ces *bigpharmas*. Le développement d'un nouveau médicament et sa mise sur le marché peuvent durer de dix à quinze ans et coûter jusqu'à un milliard de dollars. Ce coût ne peut être recouvré que durant la période de protection conférée par les brevets. La recherche et la production des médicaments se trouvent donc concentrées dans quelques grands groupes pharmaceutiques.

Ce secteur nomme ses produits « médicaments éthiques », sans doute pour mettre en avant les garanties qui entourent leur processus de fabrication et leur distribution, et pour assurer une bonne communication. Il s'oppose ainsi au secteur des produits de santé au sens large, qui commercialise les compléments ali-

mentaires, les *novel foods*, les aliments fonctionnels, les produits diététiques et cosmétiques. Ces produits ne nécessitent pas les longues procédures d'autorisation de mise sur le marché auxquelles sont soumis les médicaments sous monopole des pharmaciens. Vendus en libre-service, ils sont couramment désignés comme « OTC » (*over the counter*). Ces deux secteurs n'ont pas les mêmes besoins en ressources biologiques, mais surtout ils ne consacrent pas les mêmes efforts à la R&D.

Les médicaments à base de plantes ou phytomédicaments

Le syndicat français des entreprises du médicament estime le marché mondial du médicament à 550 milliards de dollars pour l'année 2004 (LEEM, 2005). En 1997, la moitié des 20 médicaments les plus prescrits aux États-Unis renfermaient des principes actifs obtenus directement ou indirectement à partir d'organismes vivants (OMS, 2002).

Les médicaments à base de plantes vont des formes simples, tisanes, gélules contenant des poudres de plantes, proposées en phytothérapie, aux formes plus élaborées dans lesquelles un extrait végétal purifié ou une molécule pure isolée d'une plante entrent comme « actif » du médicament, désigné alors comme phytomédicament.

De nombreux principes actifs sont toujours extraits des plantes, voire des microorganismes, car même si leur synthèse est possible, celle-ci demeure un exploit scientifique en laboratoire et n'est pas forcément rentable économiquement. La ressource biologique demeure souvent nécessaire comme matière première entrant dans la production du médicament. Mais de plus en plus, la molécule naturelle isolée sert de « prototype » au médicament commercialisé qui est ensuite produit par synthèse chimique. La ressource naturelle disparaît alors du mode de fabrication du médicament. Un bon exemple en est l'aspirine, obtenue par synthèse chimique dérivée d'un produit naturel, dont on a fêté les 100 ans d'existence en 1997.

Entre 1981 et 2006, la majorité des médicaments d'origine naturelle, comme les cyclosporines et les statines, ont été obtenus par

synthèse (38,3 % des nouvelles molécules, voir encadré 3). L'un des critères de sélection d'une substance est en effet son obtention de façon industriellement rentable.

Encadré 2.

Du taxol au taxotère

Le taxol est l'une des molécules naturelles anticancéreuses issues des premiers programmes de bioprospection lancés par le *National Cancer Institute* (NCI) dans les années 1960. Quelques années plus tard, le taxol refait parler de lui lorsque est mis en évidence son mode d'action original. Le taxol se fixe en effet sur la tubuline, une protéine essentielle à la division cellulaire. Cette étude relance de manière spectaculaire l'intérêt du NCI pour le taxol. Le taxol s'est révélé actif dans le traitement du cancer de l'ovaire et du sein, ainsi que dans le cancer du poumon « non à petites cellules ». Victime de ce succès, l'if du Pacifique, dont le taxol est extrait, a été menacé par des récoltes intensives de son écorce. Pour obtenir 2 grammes de ce médicament miracle, il fallait couper 6 arbres centenaires ! L'if du Pacifique allait-il disparaître au profit du médicament anticancéreux ? Ce fut une levée de boucliers du côté des écologistes américains, qui trouvèrent sur leur chemin les mouvements féministes soucieux que les recherches sur le traitement de cette maladie ne soient pas abandonnées.

La solution viendra des équipes de chimistes, qui se livrent alors à une concurrence farouche pour parvenir au taxol par synthèse, une molécule extrêmement complexe, qui « fière de ses 112 atomes, ne se laissera pas si facilement approcher » (POTIER, 2001).

À l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette, les chercheurs de l'équipe de P. Potier développent le « test tubuline » afin de déceler l'activité d'une molécule sur la tubuline. Ce test leur permet de déceler dans les feuilles de l'if européen, *Taxus baccata*, une molécule précurseur du taxol et d'en envisager l'hémisynthèse. Une des molécules obtenues, le Taxotère, se montre alors deux fois plus active que le taxol.

De plus, pour ne plus dépendre de prélèvements non renouvelables d'écorces, l'équipe optimise l'hémisynthèse du taxol avec l'équipe de chimistes d'A. Green au CNRS de Grenoble à partir du précurseur présent dans les feuilles. Cette dernière équipe arrive à synthétiser la chaîne en C-13 avec la bonne stéréochimie. « Avec une tonne d'aiguilles d'if, nous parvînmes à obtenir 100 grammes du composé intermédiaire à partir duquel on fabriquait le taxotère. » (POTIER, 2001).

Développé par la société Aventis Pharma, en application directe des travaux menés dans les laboratoires de chimie du CNRS, le taxotère (docétaxel) est entré dans le groupe des premiers médicaments mondiaux en termes de chiffre d'affaires, et semble avoir définitivement supplanté le taxol.

Encadré 3.

Sources des nouvelles substances développées par les entreprises du médicament entre 1981 et 2006

| <i>Source</i> | <i>Pourcentage</i> | <i>Nombre</i> |
|--|--------------------|---------------|
| Dérivés biologiques <i>macro-molécules</i> (<i>protéines, peptides, acides nucléiques</i>) | 12,0 % | 124 |
| Substances naturelles <i>extraits, molécules</i> | 4,3 % | 43 |
| Molécules obtenues par modification chimique d'une ou plusieurs molécules naturelles (hémisynthèse) | 23,0 % | 232 |
| Molécules de synthèse, dont tout ou partie est « inspirée » de la nature, « mimant » une molécule naturelle (<i>natural product mimic</i>) | 15,3 % | 154 |
| Molécules synthétiques, sans origine naturelle | 41,4 % | 418 |
| Vaccins | 4,0 % | 39 |
| <i>Total</i> | <i>100,0 %</i> | <i>1 010</i> |

Source : NEWMAN et CRAG, 2007

Les substances naturelles peuvent aussi servir de précurseur à une hémisynthèse industrielle² qui constitue un compromis entre les deux voies précédentes. C'est le cas de certaines huiles essentielles, contenant des molécules simples servant de base à des synthèses de produits de grande consommation, ou, par exemple, du taxotère dérivé de l'if (encadré 2). L'obtention de ces précurseurs naturels est alors comparable à celle des autres matières premières pour l'industrie, avec généralement la mise en culture à une large échelle.

Les quinze produits d'origine naturelle mis sur le marché entre 2000 et 2003, en Europe, au Japon et aux USA, sont tous obtenus par synthèse (à l'exception de la daptomycine, antibiotique extrait d'un champignon *Streptomyces*). Quatre sont obtenus par hémisynthèse (BUTLER, 2004), ce qui confirme l'intérêt de cette méthode d'obtention et de la recherche de précurseurs.

² Transformation chimique d'une molécule, précurseur naturel du composé actif, permettant l'obtention d'une molécule plus simple et/ou plus active et/ou plus abondante que le modèle de départ.

Parmi les nouvelles molécules mises sur le marché ou en développement, les molécules de synthèse non dérivées d'une substance naturelle représentent 41,4 % du total. Néanmoins, les molécules ayant une origine naturelle sont toujours majoritaires (encadré 3).

Les plantes d'usage traditionnel, relevant des pharmacopées traditionnelles, représentent une autre forme de phytomédicaments qui échappe aux grandes entreprises et en grande partie aux pharmaciens. Les plantes médicinales contribuent à répondre aux besoins de santé des populations locales des pays en développement. La majorité de la population d'Amazonie se soigne, par choix ou par nécessité, avec des plantes dont 80 % sont forestières, et doivent être recherchées de plus en plus loin (SHANLEY et ROSA, 2004). Plus de 1 000 espèces sont utilisées comme plantes médicinales en Chine et n'entrent pas dans les statistiques officielles.

Dans les pays développés, on observe un recours croissant à l'automédication par les plantes, plus ou moins médicalement encadrée. Ainsi, une étude récente montre qu'aux États-Unis, 78 % des personnes atteintes du Sida font appel au moins une fois aux « médecines alternatives », dont la phytothérapie (ASTIN, 1998 ; OMS, 2002).

Si la diversité biologique se concentre dans le monde tropical et particulièrement dans les forêts, cette supériorité ne se traduit pas dans les médicaments commercialisés. La majorité des ressources utilisées sont d'origine européenne.

Compléments alimentaires, *novel foods*, produits cosmétiques et autres produits grand public

La distribution de ce type de produits échappe au monopole des pharmaciens. Les nouveaux aliments, ou *novel foods*, ont connu un développement spectaculaire ces dernières années et profitent d'un changement des habitudes de consommation en Europe, aux États-Unis et au Japon. À la faveur d'une réglementation encore peu contraignante, ces nouvelles gammes de produits alimentaires ou diététiques, dans la composition desquels entrent des végétaux tropicaux, s'accommodent bien des nouveaux modes de commercialisation qui se jouent des frontières : ventes par correspondance ou sur des sites Internet. Leur promotion s'appuie

sur des allégations nutritionnelles ou de santé souvent empruntées aux usages traditionnels. Citons par exemple le *muirapuama* (nom brésilien sous lequel est importé en Europe un aphrodisiaque bien connu en Guyane, *Ptychopetalum olacoides*), l'*assay* (*Euterpe spp.*), ou encore le *guarana* (*Paullinia cupana*), plantes amazoniennes qui entrent dans la composition de compléments alimentaires « fortifiants » ou « toniques » (FLEURY *et al.*, 2003).

Les exportations de plantes médicinales vers les États-Unis ont nettement augmenté après le *Dietary Supplement Health and Education Act*, adopté par le Congrès en 1994, qui a permis la commercialisation en masse de produits à base de plantes comme compléments alimentaires. C'est la raison principale du succès du *kava* (*Piper methysticum*) aux États-Unis, alors que les impacts sur la santé de cette plante étaient très controversés, au point d'entraîner son interdiction à la vente en Europe par les autorités de santé (GUEZENEC *et al.*, 2006). Ce secteur dominé par les industries agroalimentaires est aussi accessible aux petites et moyennes entreprises cherchant à commercialiser de nouveaux produits exotiques ou « ethniques ».

Le marché de la dermo-cosmétique est également en pleine croissance, et les produits végétaux sont très recherchés avec l'abandon des produits d'origine animale. Par son excédent commercial, la parfumerie-cosmétique est le quatrième secteur exportateur en France (hors armement), derrière les boissons, la construction automobile et la construction aéronautique et spatiale. La demande en matières premières végétales et en nouveaux actifs est forte, mais porte également sur de faibles quantités. La vie des produits est brève : 4 à 10 ans en moyenne. Comme pour les aliments fonctionnels, ce secteur est propice au développement de PME qui se consacrent à la fourniture de matière première végétale pour les industriels de la cosmétique, ou à la production d'écoproduits cosmétiques à forte connotation de terroir (FLEURY *et al.*, 2003).

Les nombreux produits artisanaux ou les produits de cueillette – les produits forestiers non ligneux – sont tous des candidats potentiels pour le marché des produits naturels de santé. La valeur ajoutée revenant aux petits producteurs sera alors davantage liée aux processus de labellisation et de protection qui accompagneront ces produits qu'à la matière première dont les volumes de production demeurent généralement modestes (voir chapitre 6).

Une crise de l'innovation ?

Le marché mondial du médicament est toujours en croissance et de nombreux médicaments ont été mis sur le marché, augmentant de façon significative l'espérance de vie d'une partie de la population mondiale. L'industrie pharmaceutique affronte cependant actuellement une crise profonde. Tout d'abord, le secteur de la santé subit de fortes pressions des gouvernements afin de réduire le poids des médicaments dans les dépenses des États. Par ailleurs, les pays en développement, pour faire face aux épidémies qui les touchent, demandent des médicaments à des prix compatibles avec leur situation économique. Il faut aussi noter la montée des « génériques » dans tous les pays et les récents retraits de médicaments-phares de l'industrie dont les effets secondaires étaient mal maîtrisés, voire occultés par les industriels. Les exigences des pouvoirs publics avant l'homologation d'un nouveau médicament sont en effet de plus en plus fortes. Soumis à des normes éthiques plus contraignantes, les essais cliniques sont de plus en plus longs et coûteux. Enfin, la plupart des *blockbusters* vont bientôt tomber dans le domaine public, leur protection par brevet ne durant généralement que vingt ans.

L'industrie pharmaceutique se voit contrainte de réduire ses coûts et de veiller à augmenter le rendement de la R&D. Aussi a-t-elle tendance à concentrer celle-ci dans les domaines les plus lucratifs (cancers, maladies cardiovasculaires, troubles liés au vieillissement), à améliorer l'existant, à se contenter de créer des « successeurs » afin de satisfaire plus facilement aux critères de l'autorisation de mise sur le marché.

L'industrie pharmaceutique s'inscrit avant tout dans une économie de l'innovation et non dans une économie de la production. En effet, comme le signale P. PIGNARRE (2003), celle-ci est un des rares secteurs économiques où les coûts de recherche et de développement sont très élevés³ (encadré 1), alors que le coût de fabrication est extrêmement bas. L'auteur avance les chiffres suivants : un médicament vendu trente euros ne coûte, en moyenne, pas plus de deux euros à fabriquer. L'investissement porte donc avant tout sur

³ L'industrie pharmaceutique française consacre 12,1 % de son chiffre d'affaires en R&D et y affecte 20 000 de ses 100 000 employés (LEEM, 2005).

la R&D et ce sont les résultats de cette R&D qu'il faut protéger par des droits de propriété intellectuelle dont les licences permettront de rémunérer la recherche.

Si le nombre de brevets déposés témoigne de la vitalité de la R&D de l'industrie pharmaceutique, il alimente également la spéculation sur les marchés financiers. Les start-up du secteur des biotechnologies comptabilisent en effet les portefeuilles de brevets à l'actif de leur bilan. Ces brevets sont revendus à des firmes plus importantes, quand ce n'est pas la start-up elle-même qui est absorbée. La multiplication des innovations qui peuvent être couvertes par des brevets est devenue une façon de valoriser la R&D. Pendant les années 1990, le secteur R&D a été particulièrement actif en ce qui concerne les préparations médicinales à base de plantes. En cinq ans, de 1994 à 1999, le nombre de demandes de brevets dans ce domaine d'activité a plus que doublé, passant de 500 à 1 200 (CHANTERAUD, 2003).

L'effervescence des dépôts de brevets dans l'industrie pharmaceutique contraste fortement avec le peu de découvertes de nouvelles molécules. Une centaine de nouveaux médicaments étaient mis sur le marché chaque année dans les années 1960. En 1990, on n'en comptait qu'une quinzaine. Comme nous l'avons déjà souligné, aujourd'hui, les industries du médicament jouent sur des variations des *blockbusters*. Elles escomptent que ces « successeurs », protégés par de nouveaux brevets, permettent tout à la fois de conserver leur situation de monopole sur des marchés déjà acquis et de consolider leurs portefeuilles d'actifs.

La recherche pharmaceutique est une activité à haut risque. On estime que seul un échantillon de produit sur 10 000 à 40 000 passant par le criblage à haut débit pourra conduire à un produit commercialisable. En moyenne, un seul sur quatre de ces produits passera avec succès les essais cliniques et pourra être approuvé comme nouveau médicament, ce qui ne préjuge aucunement de son succès commercial.

Concernant plus précisément le domaine des substances naturelles, quinze ans après la signature de la CDB, on peut s'interroger sur le succès économique des activités de bioprospection. Les programmes d'INBio, ceux de l'ICBG au Mexique, au Pérou et au Panama

(DALTON, 2004) ou encore l'expérience de Shaman Pharmaceuticals (encadré 4), n'ont pas abouti à la mise sur marché de nouveaux médicaments. On peut penser que c'est aussi du fait de ces échecs que Monsanto et Bristol Myers Squibb ont fermé leur division de produits naturels.

Encadré 4.

La faillite de Shaman

Shaman Pharmaceuticals a longtemps été présenté comme un exemple pour ses pratiques de bioprospection fondée sur la recherche ethnobotanique. Sa banqueroute en 2001 n'a pourtant pas surpris les industriels. CLAPP et CROOK (2002) relatent son histoire : un manque de chance, de mauvais choix et un mauvais calendrier ont eu raison de l'entreprise. Shaman peut désormais être présenté comme un exemple des difficultés que rencontre la bioprospection.

Bien que 420 produits sur 800 aient montré une activité biologique, peu d'entre eux présentaient de nets avantages par rapport aux produits déjà existants sur le marché. Seul Provir, un traitement des diarrhées liées au Sida, a pu passer en phase III des essais cliniques. Une modification de la réglementation de la *Food and Drug Administration* exigeait alors une deuxième phase de tests qui aurait entraîné un surcoût de 10 millions de dollars et un retard de mise sur le marché d'au moins 18 mois. Sous-capitalisé (les investissements d'Ely Lilly et le partenariat financier avec Merck s'arrêtent brutalement), dispersé sur trop de produits, ne visant pas les marchés les plus rémunérateurs, Shaman.com est de plus victime de l'éclatement de la bulle Internet...

Source : CLAPP et CROOK (2002)

La biodiversité, une source d'inspiration pour une industrie de l'innovation

Grâce à la synthèse et à l'hémisynthèse des substances naturelles, l'accès matériel à la plante semble ne plus être la principale préoccupation des industriels. Pourtant, ce désintérêt pour les ressources biologiques apparaît surtout comme une conséquence

des nouvelles stratégies des industriels pris entre, d'une part, la nécessité d'innover en faisant appel aux nouvelles méthodes de recherche et, d'autre part, l'obligation de réduire les coûts croissants de la R&D dans un secteur en crise.

Évolution de la R&D

Première étape dans la recherche de nouvelles molécules, le criblage (*screening*) consiste à réaliser un tamisage de très nombreuses substances par des tests discriminants et prédictifs. La probabilité du « heureux hasard » conduisant à une découverte majeure a été considérablement augmentée ces dernières années grâce aux progrès technologiques (robotisation des tâches, miniaturisation), remettant à l'honneur le principe de « serendipité »⁴. De nombreuses molécules ont ainsi été découvertes au hasard d'un criblage systématique de produits issus de la biodiversité, et cette quête du Graal dans les forêts tropicales fait toujours rêver.

Dans les années 1980, une nouvelle conception de la recherche se développe. C'est la pharmacologie rationnelle, dont l'objectif est la mise au point de « molécules parfaites ». Une « molécule-clé » sera progressivement dessinée et entièrement construite à partir de la compréhension de la structure tridimensionnelle de la « serrure », généralement de nature protéique, avec laquelle elle aura le plus d'affinité (encadré 5).

Pour atteindre cette molécule parfaite, des bibliothèques de milliers de produits sont constituées qui seront « essayées » sur les cibles afin d'en préciser « la forme » et les affinités, conduisant peu à peu au dessin précis de la « serrure cible », puis à la formule exacte de la molécule active, la clé, après avoir élaboré une série de molécules prototypes. La stratégie consiste à générer le meilleur candidat pour l'essai clinique, étape décisive du processus de R&D, avant la mise sur le marché.

Avec la bioinformatique et les techniques de séparation des protéines, il est devenu possible d'étudier simultanément des milliers de protéines, de cataloguer le contenu protéique complet

⁴ De l'anglais *serendipity* : ce que l'on trouve et que l'on n'a pas cherché.

Encadré 5.

La rencontre d'une clé et d'une serrure

L'action des molécules extraites des plantes ou des animaux sur l'organisme humain procède peu ou prou comme la rencontre d'une clé et d'une serrure. Si la réalité est plus complexe, cette image donne toutefois une bonne idée des mécanismes à l'œuvre. Les cellules de notre corps possèdent donc des « serrures », protéines qui permettent de déclencher des mécanismes tels que la réplication cellulaire, la dégradation des aliments ou la coagulation du sang. Ces serrures peuvent être ouvertes ou fermées par des médicaments qui sont des « clés » chimiques, grâce à une compatibilité de forme (JUES, 1998).

Il s'agit dans un premier temps d'identifier la cible biologique à l'origine de la maladie, c'est-à-dire la serrure, le second temps étant dédié à la conception de la clé. Comme les clés ressemblent à des « passe-partout », incapables de distinguer les minuscules différences d'une molécule à l'autre (d'où un risque d'effets secondaires), les chercheurs ont recours à la modélisation moléculaire assistée par ordinateur. Ils réalisent progressivement le dessin (*drug design*) de l'entité chimique capable de s'adapter parfaitement à un seul type de serrure. Le but est de conceptualiser et construire entièrement la molécule-clé à partir de la compréhension de la structure tridimensionnelle de la serrure et de l'analyse des relations structure-activités-fonctions des molécules.

d'une cellule et ainsi d'envisager l'identification des cibles moléculaires, c'est-à-dire repérer les protéines responsables de maladie chez l'homme ou d'une qualité intéressante chez la plante. À côté des cibles protéiques bien connues (tubuline, kinases, topo-isomérases), les laboratoires cherchent de nouvelles cibles afin de concevoir de nouveaux mécanismes et de nouveaux traitements des maladies pour éviter notamment les résistances aux médicaments.

Cette nouvelle conception profite des progrès technologiques (robotisation des tâches) et des biotechnologies (maîtrise des cibles). Le criblage automatisé à haut débit (HTS) est devenu dans les années 1990 l'arme des *bigpharmas* pour trouver la nouvelle molécule leader qui doit agir mieux, plus vite et selon des mécanismes différents. Les activités de bioprospection, qui pouvaient apparaître désuètes et trop hasardeuses, se sont ainsi trouvées relancées pour enrichir les chimiothèques et alimenter les HTS. Les grandes campagnes de prospection lancées dans les années

1990 par les institutions américaines, comme le *National Cancer Institute*, concernent en priorité les écosystèmes tropicaux et particulièrement les forêts tropicales, les plus riches en nombre d'espèces. En France, le laboratoire pharmaceutique Pierre Fabre mise sur le « naturel » et peut tester 10 000 échantillons végétaux par an. « C'est aujourd'hui 20 fois plus de tests biologiques que ce que nous pouvions réaliser dans une carrière universitaire », précise Georges Massiot, responsable du Centre de recherche sur les substances naturelles. Avec les progrès des biotechnologies et de la protéomique, le nombre de cibles thérapeutiques mises en œuvre dans le criblage à haut débit augmente régulièrement et, avec elles, le nombre de produits à tester. Avec l'UHTSS, l'*Ultra-High Throughput Screening System*, le robot d'une entreprise peut maintenant tester un million d'échantillons par an, sur 5 ou 6 cibles différentes (CORDELL, 2000 ; JARVIS, 2006).

Ainsi, alors que la recherche pharmaceutique, de plus en plus orientée vers la biologie moléculaire, a connu une certaine désaffection pour les substances naturelles et les plantes médicinales, les extraits végétaux sont à nouveau très convoités pour leur richesse en molécules actives que les nouvelles méthodes automatisées de criblage sont capables de détecter.

L'extraction des ressources biologiques prospectées dans la nature conduit à de nouveaux principes actifs servant de modèles pour la synthèse des composés pharmacologiquement actifs (design moléculaire et chimie combinatoire). Quelque 200 000 composés naturels sont déjà décrits et on estime que quelque 10 000 nouveaux composés sont décrits chaque année dans les revues spécialisées. La banque de données NAPRALERT renferme quelque 135 000 composés correspondant à 5 750 squelettes différents (CORDELL, 2000 ; CRAGG et NEWMAN, 2002). En extrapolant à l'ensemble du monde vivant, leur nombre pourrait atteindre plusieurs millions.

Si les substances naturelles jouent encore de nos jours un rôle important dans la recherche pharmaceutique, en fournissant des modèles pour les chimistes, leur place dans le processus de fabrication est cependant, comme nous l'avons vu, plus réduite. Certains organismes vivants sont plus porteurs d'innovations que d'autres. Il faut souligner la place prépondérante des produits issus des champignons et de la fermentation, qui se comptent par

milliers. Durant « l'âge d'or des antibiotiques » des années 1940 à 1970, plus de 10 000 dérivés de la pénicilline ont été synthétisés ! La recherche d'antibiotiques inhibiteurs des bêta-lactamases a conduit à des brevets particulièrement lucratifs. Les laboratoires SKB ont vendu par exemple pour plus de 1,5 milliard de dollars d'Augmentin dans le monde en 1997 (NEWMAN et LAIRD, 1999 ; NEWMAN *et al.*, 2000).

Les bibliothèques de substances naturelles constituées par les campagnes de prospection ne suffisent pas à alimenter ces criblages biologiques à haut débit, qui nécessitent un nombre toujours croissant d'échantillons. Les firmes ont alors recours à des molécules de synthèse que fournit maintenant la chimie combinatoire. Cette autre méthode de l'approche rationnelle part d'une molécule d'intérêt pharmacologique nommée « synthon » pour synthétiser systématiquement une infinité de variantes de cette molécule (JUËS, 1998). Stratégie relativement simple, elle permet de constituer d'importantes chimiothèques (plusieurs milliers de molécules créées par an) disponibles pour les criblages à haut débit. En générant rapidement de la chimiodiversité, la chimie combinatoire est vite apparue comme un concurrent sérieux des substances naturelles, et moins onéreux.

Quelles stratégies des entreprises pharmaceutiques vis-à-vis des ressources naturelles et de la bioprospection ?

La révolution introduite par le criblage à haut débit a, semble-t-il, conduit à un paradoxe. Si le nombre de molécules nouvelles (issues en particulier de la diversité biologique) a considérablement augmenté, le nombre de mises sur le marché se réduit. La R&D devrait donc selon certains spécialistes se concentrer sur une meilleure exploitation du capital acquis, c'est-à-dire sur des molécules déjà brevetées (BENSON, 2005). Les *bigpharmas* disposent généralement dans leurs catalogues de très nombreux échantillons obtenus par synthèse chimique et par la chimie combinatoire. Le recours aux campagnes de bioprospection de substances naturelles nouvelles ne serait alors plus dans leurs priorités, en dehors de quelques contributions opportunistes, pour lesquelles les usages

traditionnels peuvent encore jouer un rôle (on peut citer l'exemple du *hoodia*, voir chapitre 3). La bioprospection serait abandonnée au profit d'autres modes moins coûteux d'obtention de nouvelles substances. Alors que le coût des nouvelles molécules fournies par l'industrie chimique et du criblage à haut débit est en diminution, les coûts de la bioprospection sont, dans le meilleur des cas, incompressibles.

Le désintérêt des entreprises pour la bioprospection ne relèverait pas seulement d'un changement de stratégie. Des pharmacologues comme TULP et BOHLIN (2002) s'interrogent sur la différence quantitative entre diversité fonctionnelle et diversité biologique. La grande chimiodiversité contraste avec la pauvreté relative de la diversité fonctionnelle humaine et le faible nombre de cibles thérapeutiques identifiées. Si on ajoute aux protéines issues des 30 000 gènes identifiés à ce jour les interactions protéine-protéine et les erreurs de transcription, on doit s'attendre à un peu plus de 30 000 cibles, dont quelque 600 ont été identifiées à ce jour. On n'aurait donc pas besoin des millions de molécules de la diversité biologique pour atteindre ces 600 cibles thérapeutiques identifiées. En effet, il n'y aurait aucune raison que la molécule-ligand⁵ recherchée pour soigner une maladie précise n'existe qu'en un seul exemplaire, cachée dans une seule espèce au fond d'une forêt tropicale, qu'il faudrait chercher au prix d'une bioprospection coûteuse. Il suffirait d'étudier quelques espèces pour trouver le ligand recherché, car celui-ci doit nécessairement se trouver dans plusieurs espèces.

Ces chercheurs en veulent pour preuve que l'isolement de composés déjà connus est l'un des handicaps majeurs de la chimie des substances naturelles. Certaines substances naturelles ubiquistes vont en effet provoquer de nombreux « hits », c'est-à-dire être capables de réagir avec les cibles thérapeutiques visées, alors que les composés responsables ne sont pas originaux. Les techniques dites de « déréplications ⁶ » sont devenues indispensables dans le criblage à haut débit pour éliminer ces faux positifs.

⁵ Molécule se fixant sur un récepteur de nature généralement protéique, en général situé à la surface et supposé induire une réponse de la part de celle-ci.

⁶ Vérification que la molécule n'a pas déjà été étudiée dans un autre programme.

Cependant, ces nouvelles techniques n'offrent pas les résultats escomptés et on constate un essoufflement du paradigme pharmacochimique, dans lequel l'innovation se fonde sur des techniques éprouvées issues de la chimie thérapeutique.

Un retour de balancier en faveur des substances naturelles ?

Plusieurs travaux récents viennent en effet réfuter l'hypothèse de TULP et BOHLIN. Un échantillonnage intensif des espèces du genre *Ancistrocladus* a montré que seule *A. korupensis*, une espèce originaire du Cameroun, récemment décrite, renferme la michellamine, un nouvel agent anti-HIV actuellement à l'étude, et seules les feuilles matures renferment cette substance (CRAGG et NEWMAN, 2002).

Après une période d'enthousiasme, il s'avère aussi que les avantages de la chimie combinatoire relèveraient d'une certaine manière d'une fascination des grands nombres. Cette méthode serait moins propice que les substances naturelles à la découverte de structures chimiques originales capables de réagir spécifiquement avec une cible donnée (CORDELL, 2000). Les produits naturels seraient mieux à même d'enrichir les bibliothèques de produits constituées. Leur grande diversité « structurale » favorise l'obtention de groupements pharmacophores (fonctions chimiques ou parties de la molécule actives) différents et plus oxygénés que ceux des produits de synthèse (BRADLEY, 1998 ; CRAGG et NEWMAN, 2002).

Ainsi, on constate à nouveau un regain d'intérêt pour les substances naturelles obtenues par la bioprospection systématique. Sont particulièrement explorés les milieux extrêmes, les fonds océaniques, pour rechercher des substances aux potentiels nouveaux, et non plus seulement les plantes (encadré 6).

Les efforts de la recherche publique et privée portent maintenant sur l'optimisation des bibliothèques d'échantillons afin de maximiser la diversité structurale des composés et d'éliminer les composés connus (BUTLER, 2004). Dans ces programmes, la bioprospection est associée à la chimie combinatoire pour multiplier les dérivés des produits naturels en cherchant par exemple à les rendre plus hydrosolubles, ou pour faciliter le passage membranaire et atteindre la cible visée au sein de la cellule (NEWMAN et LAIRD, 1999). Les

Encadré 6.

Extension de l'exploration du monde vivant

Les insectes

Les 20 à 30 millions d'insectes, dont seulement 800 000 espèces sont décrites, représentent une source importante de nouveaux composés. Merck a entrepris un programme avec INBio pour cribler les insectes du Costa Rica. Une start-up française, Entomed, avant sa disparition en 2004, s'était spécialisée dans le criblage des insectes. Il manquerait jusqu'ici un composé leader issu de ce groupe pour susciter une recherche intensive.

Les organismes marins

Les océans, qui recouvrent 70 % de la surface de la Terre, renfermeraient plus de 10 millions d'espèces de la macrofaune (HARVEY, 2000). Les nouveaux agents anticancéreux à l'étude sont en majorité d'origine marine. Des entreprises se sont spécialisées dans ce secteur, parmi elles Pharmamar (Espagne) et plusieurs instituts australiens.

Les micro-organismes

Ils forment un ensemble très hétérogène : virus, bactéries, algues unicellulaires, protozoaires, champignons filamenteux, levures. Plus de 90 % des espèces microbiennes resteraient inconnues à ce jour.

Les milieux extrêmes (glaces polaires, sources géothermiques, grottes, eaux profondes) abritent des micro-organismes au métabolisme particulier. Il est maintenant possible en théorie de cloner les ARN ribosomiaux de ces micro-organismes dont les produits dérivés sont particulièrement prometteurs (HARVEY, 2000). De nouveaux outils moléculaires (séquençage, hybridation, amplification) ont été développés pour la bioprospection des micro-organismes par des start-up comme Diversas (MATHUR *et al.*, 2004) et ont révélé une très forte diversité intra-spécifique.

Chaque millilitre d'eau de mer contient plus d'un million d'organismes unicellulaires. Certaines des 40 000 espèces de microalgues peuvent renfermer des toxines redoutables ou de nouvelles substances aux propriétés anticancéreuses (HARVEY, 2000).

Chaque centimètre cube de terre renferme plus de 1 000 espèces de micro-organismes et on estime que moins de 1 % de la flore microbienne a été recensée, dont moins de 1 % est reproductible en culture. Cependant, l'extraction de l'ADN global et sa recombinaison dans des cultures bactériennes rendent possibles leur expression et la synthèse des métabolites (CORDELL, 2000).

plantes présentent en particulier l'inconvénient de renfermer des tanins qui peuvent se lier de façon non sélective à toutes les protéines. Des méthodes d'élimination systématique des tanins ont été développées (ABEL *et al.*, 2002 ; BRADLEY, 1998). Pour les produits

marins, il paraît utile d'éliminer les polysaccharides sulfates (CORDELL, 2000). Ces éléments obligent à considérer d'un œil nouveau la bioprospection.

Les contrats de bioprospection en question

La bioprospection recouvre l'exploitation, l'extraction et le criblage ou le tri de la diversité biologique et des savoirs indigènes pour découvrir des ressources génétiques ou biochimiques ayant une valeur commerciale. La bioprospection est la méthode la plus ancienne pour accéder à de nouvelles molécules. C'est aussi la pratique qui est dénoncée par les populations du Sud et par les grandes ONG comme de la biopiraterie, tant un échange qui serait jugé par toutes les parties prenantes « juste et équitable » est difficile à mettre en œuvre (chapitre 3).

Nous avons vu que la biodiversité occupe une place importante dans la recherche, où elle fournit les prototypes des futurs médicaments, mais son rôle est modeste dans la fabrication industrielle de médicaments. Le rôle des savoirs traditionnels semble également devenir marginal pour l'innovation. Quel est alors l'avenir de la bioprospection ?

Le rôle des savoirs traditionnels dans l'innovation

Dans la question du partage des avantages, une grande attention est portée aux savoirs associés à la ressource. Ceux-ci sont supposés permettre ou, du moins, orienter les découvertes. La reconnaissance et la rémunération de ces savoirs font l'objet d'amples débats (chapitre 5). Pourtant, nombreux sont les scientifiques et les industriels qui s'interrogent sur la pertinence de ces savoirs face aux nouvelles technologies utilisées dans la recherche pharmaceutique. AYLWARD (1995), par exemple, souligne que le stock d'informations ethnobotaniques n'est pas renouvelable et que l'essentiel des savoirs locaux « utiles » a déjà été adapté et transposé dans la médecine occidentale.

Les savoirs locaux continuent cependant d'intéresser la recherche pharmaceutique. Les partisans de la méthode ethnopharmacologique soulignent que cette méthode augmente les chances de découvrir des substances actives (BAKER *et al.*, 1995 ; SFE, 2002). Sur les 800 extraits de plantes criblés par Shaman, qui a fait le choix d'une sélection des échantillons sur la base des données d'usages, 50 % ont montré une activité sur une cible thérapeutique (CLAPP *et CROOK*, 2002).

Selon certaines estimations, la valeur courante dans le marché mondial pour les plantes médicinales identifiées grâce aux pistes données par les communautés autochtones serait de l'ordre de 43 milliards de dollars (SHIVA, 1997). Ces évaluations sont largement reprises par les ONG environnementalistes, considérant que les arguments économiques sont plus forts que les convictions idéologiques. Ces études sont cependant biaisées. Elles reposent en effet sur une estimation de la valeur globale du marché actuel du médicament. Les programmes de bioprospection ont des résultats par nature aléatoires. Ils se prêtent difficilement à la projection ou à la modélisation économique. Des tentatives peu probantes et contradictoires ont été faites pour estimer la valeur potentielle d'un hectare de forêt tropicale non encore étudié. De 48 dollars US selon MENDELSON *et BALICK* (1995), cette valeur chute à 10 dollars selon SIMPSON *et al.* (1996). Les valeurs ainsi établies pour une plante sont de toute façon sans commune mesure avec le revenu généré par les médicaments issus d'une longue R&D.

On doit reconnaître que l'importance des savoirs traditionnels dans la recherche pharmaceutique n'est plus à la mesure des débats qu'ils suscitent dans les instances internationales. Ils contribuent peu, voire pas du tout, au processus de sélection des échantillons destinés à alimenter les criblages à haut débit, et il serait de plus difficile d'évaluer leur participation, surtout si la plante disparaît par la suite dans la phase de production. L'attribution des droits de propriété intellectuelle respectifs est surtout fonction de la R&D longue et coûteuse, et peu de l'éventuelle participation des populations locales. Ainsi, après l'échec de Shaman (encadré 4), bien que celui-ci ne soit pas imputable uniquement à la méthode ethnobotanique choisie, ni aux coûts induits par l'application des modalités de partage des avantages avec les communautés indigènes, les campagnes de bioprospection

fondées sur l'exploration des savoirs traditionnels semblent avoir connu un coup d'arrêt (CLAPP et CROOK, 2002).

Les connaissances traditionnelles intéressent surtout les entreprises de cosmétiques et de parapharmacie, pour lesquelles les substances naturelles complexes issues des savoirs traditionnels ont toujours une grande valeur, autant pour des raisons d'image que pour leurs propriétés. Ces entreprises, contrairement aux entreprises pharmaceutiques, ne sont pas soumises aux procédures d'autorisation de mise sur le marché qui, au moins en Europe et aux États-Unis, requièrent la caractérisation chimique précise de la molécule considérée comme active.

Les accords de bioprospection

Le contrat entre une entreprise pharmaceutique et un État ou une communauté locale d'un pays du Sud est la solution proposée par la CDB pour encadrer juridiquement la bioprospection et assurer la conservation de la biodiversité (BELLIVIER et NOVILLE, 2006 ; MORIN, 2003).

Une certaine publicité est faite autour d'accords passés dans le cadre de grands programmes internationaux comme ceux de l'*International Cooperative Biodiversity Groups* (ICBG), qui ont fait l'objet de nombreux rapports et publications. Les programmes de l'ICBG sont axés sur la bioprospection des forêts tropicales avec en moyenne 400 échantillons « primaires » récoltés chaque année (KINGHORN, 2003). L'exemple d'INBio est également souvent cité (encadré 7).

Une autre expérience de bioprospection connue a été menée au Gabon : le projet Biodivalor porté par l'ONG Pronatura. Les échantillons de plantes collectées (feuilles, racines, tiges) ont été vendus à des laboratoires pharmaceutiques pour une recherche de molécules médicalement actives. 1 200 échantillons prélevés sur 600 espèces de plantes de la forêt gabonaise ont déjà été vendus, générant un bénéfice de 150 000 euros qui devait être réinvesti dans des projets de développement local. Ces programmes montrent que la bioprospection peut générer des revenus, mais elle ne peut être perçue comme la nouvelle panacée des pays du Sud.

Encadré 7.

INBio

L'Institut national de la biodiversité, institution privée créée en 1989 avec l'objectif de réaliser un inventaire de la biodiversité du Costa Rica a, depuis 1991, négocié plusieurs contrats de bioprospection avec des partenaires autres que Merck. Aussi, la valeur totale des activités de bioprospection d'INBio est-elle d'environ 1 million US\$ par an. INBio a partagé une partie de ses recettes avec deux universités costariciennes et avec des organismes gouvernementaux comme le Minae, recettes dont le ministère s'est servi entre autres pour augmenter le financement du parc national des îles Cocos. Parallèlement, INBio est intervenu pour renforcer les capacités de recherche dans des secteurs prioritaires pour le pays, comme la lutte contre le paludisme.

Toutefois, les collectivités locales et indigènes n'ont pas encore vraiment profité de ces retombées économiques. Les Amis de la Terre et la Coalition mondiale pour les forêts tropicales accusent INBio de biopiraterie pour avoir contribué à privatiser et à vendre à bas prix les ressources biologiques du Costa Rica. Exemple de conflits autour de la biopiraterie, la réponse des chercheurs d'INBio est qu'au moins, ainsi, le pays tire des revenus de ressources qui auparavant ne produisaient strictement rien et pour lesquelles, jusqu'à tout récemment, il n'y avait aucun débouché industriel (CABRERA MEDAGLIA, 2004).

Si le faible nombre de contrats signés connus confirme la tendance à une régression des activités de bioprospection, cette interprétation doit être examinée avec prudence au regard des difficultés à obtenir des informations ; les contrats relevant strictement des entreprises privées ne comportent pas d'obligation de publicité.

Les quelques contrats de bioprospection rendus publics insistent sur les engagements volontaires de la part des firmes et des universités américaines à aller plus loin que de simples accords commerciaux, à adopter des clauses en faveur de la conservation et du partage des avantages, contre un soutien institutionnel et financier de leurs autorités nationales. Les avantages peuvent être monétaires – dédommagement forfaitaire ou taux de redevance sur des bénéfices à venir – ou non monétaires (actions de formation et de transfert de technologie). Tout en acceptant le principe d'une compensation financière pour obtenir le droit de prospecter et prélever, les industriels cherchent aussi à tirer parti de leur participation à la bioprospection et aux diverses mesures d'accompagnement (coopération, formation de populations locales,

actions de conservation) pour promouvoir leur image de marque et s'implanter dans de nouveaux marchés, une partie des risques associés à leurs investissements étant alors prise en charge par des tiers.

L'expérience de Shaman (encadré 4) a souvent été citée comme exemple de mise en œuvre réussie du partage des avantages, inscrit dans la stratégie de cette entreprise. Or, les montants directement attribués à une communauté, s'ils sont réels, s'avèrent être finalement limités, de l'ordre de 3 000 euros (CLAPP et CROOK, 2002), dont une partie dépensée pour couvrir les frais de terrain des équipes de bioprospection. À noter aussi que les brevets sur le *sangre de drago*, extrait du latex d'un Croton et produit phare de Shaman, sont déposés au nom de l'entreprise. En revanche, un fonds d'investissement a bien été créé, réservé à la lutte contre le Sida, et devant être alimenté par environ 1 % à 3 % des redevances résultant de l'exploitation future du médicament dénommé Provir.

La multiplication des intermédiaires et des « ayants droit »

La recherche d'une molécule nouvelle, son extraction de l'organisme, sa purification, la détermination de sa structure et l'évaluation de son activité biologique constituent un long processus de recherche qui a longtemps été l'apanage des laboratoires publics (instituts de recherche, facultés de pharmacie, en particulier), les industriels exploitant les découvertes de la recherche fondamentale publique grâce à des contrats passés avec ces laboratoires et/ou, le cas échéant, par la cession de brevets. Avec le recours systématique à la protection de l'innovation par brevet, les firmes ont modifié leurs stratégies et sont intervenues directement de plus en plus en amont dans la bioprospection, désireuses de protéger rapidement leurs découvertes par les brevets, bloquant ainsi la concurrence, avant de poursuivre une R&D longue et coûteuse.

Il semble que nous assistions aujourd'hui à un retournement. La durée de la R&D est désormais telle qu'elle peut excéder les vingt années de protection assurées par un brevet déposé très en amont sur la simple fonction d'un gène ou d'une nouvelle substance. La protection par brevet risque dès lors d'arriver à son terme alors

que la valorisation économique de l'innovation vient tout juste de commencer. Il n'est alors pas possible de rentabiliser la R&D. Les firmes ont donc tendance à externaliser les coûts de la bioprospection en la confiant à des intermédiaires qui leur livrent, moyennant contrat, des chimiothèques ou des extractothèques.

Dans la plupart des accords connus interviennent ainsi des intermédiaires. Il peut s'agir de firmes de courtage dont l'activité est de collecter et de vendre des spécimens biologiques (KING *et al.*, 1996), d'institutions du secteur public, de jardins botaniques, d'associations de protection de l'environnement, d'ONG diverses (MEYER, 1996 ; GUILLAUD, 1998), de réseaux plus ou moins informels de guérisseurs, d'ethnobotanistes travaillant sous contrat pour des entreprises (POSEY et DUTFIELD, 1996). Une autre manière pour les firmes d'externaliser la bioprospection consiste à passer des contrats avec les institutions publiques de recherche, soit directement avec les équipes de recherche menant des études sur le terrain, soit par l'intermédiaire de fondations finançant les campagnes d'inventaires encore menées par les grands musées ou les institutions de recherche (TEN KATE et LAIRD, 1999).

Les firmes n'ont plus alors à s'assurer de la conformité à la CDB des ressources qu'elles achètent et utilisent, le fournisseur étant censé s'en préoccuper. La bioprospection se heurte en effet aux recommandations de la CDB pour réguler l'accès aux ressources génétiques (art. 15). Les firmes ou les scientifiques désirant effectuer des opérations de bioprospection doivent souvent répondre aux soupçons de biopiraterie⁷. De nombreux pays ont mis en place des procédures d'accès aux ressources et de partage des avantages qui limitent l'accès aux ressources et augmentent les coûts de transaction en multipliant les consultations d'« ayants droit » pour parvenir à un accord avec le pays hôte (chapitre 4). Ainsi, l'accès aux forêts tropicales du Costa Rica est possible, mais à condition de passer des accords avec l'institution costaricaine INBio, qui proposera un contrat fixant les conditions du partage des avantages. L'Indonésie a préféré instaurer une sorte de taxe d'entrée qui aurait selon certaines entreprises pour effet de les dissuader d'y effectuer des recherches.

⁷ Tulp et Bohlin remarquent, non sans humour, que la bioprospection des flores européennes permet de contourner les obstacles liés à l'application de la CDB.

Avec la multiplication des intermédiaires, les conditions de partage des avantages deviennent alors particulièrement opaques. Cependant, si leur image de marque en dépend, pour certains produits relevant généralement de la cosmétique ou de la parapharmacie, les firmes communiqueront largement et se targueront d'une démarche déontologique, de bonnes pratiques obéissant à leur démarche qualité.

On observe depuis quelques années une tendance des institutions nationales à s'investir dans la constitution de bibliothèques de cibles et de molécules : initiatives de l'ICBG et du *National Cancer Institute* aux USA (SOEJARTO *et al.*, 2004), *Central Natural Product Pool* en Allemagne, programme Chimiothèque nationale porté par le CNRS en France. Ces initiatives associent institutions de recherche publiques et entreprises. Les conditions d'utilisation des ressources biologiques sont précisées dans les contrats de recherche public-privé, ou, pour la recherche uniquement et durant un temps déterminé, par des contrats du type MTA, *material transfert agreement* ou accord de transfert de matériel.

La bioprospection offre pour les institutions scientifiques des pays qui disposent d'une grande diversité biologique l'opportunité de financer leur recherche nationale sur la connaissance de cette biodiversité (exemple de INBio au Costa Rica). La vente d'échantillons en grand nombre, sous la forme de plaques d'extraits préformatés pour le criblage à haut débit, représentatives de leur biodiversité, peut constituer une source de financement pour les laboratoires des pays du Sud (CORDELL, 2000). Cela d'autant plus que les échantillons seront accompagnés d'une information scientifique pertinente que ces institutions sont généralement les seules à pouvoir fournir.

Conclusion

La demande des industriels de la pharmacie ne constitue certainement pas l'élément moteur d'un partage des avantages qui aurait le pouvoir de transformer en or les ressources biologiques des forêts tropicales et de garantir l'usage durable de la biodiversité, comme pouvaient l'espérer les négociateurs de la CDB.

Cependant, une demande pour les ressources biologiques existe bien, mais elle ne sera sans doute pas satisfaite par des contrats de bioprospection tenant compte des savoirs locaux associés.

La demande des industriels pour de nouvelles molécules est liée à l'utilisation de nouvelles technologies, comme le criblage à haut débit, qui demandent toujours plus d'échantillons. Ces besoins quantitatifs ont tout d'abord trouvé une réponse avec la technique de la chimie combinatoire qui a permis de synthétiser des milliers de composés chimiques différents. Ces molécules synthétiques sont produites très rapidement, pour un coût de moins en moins élevé, dans un cadre où les droits de propriété sont clairement définis. La recherche pharmaceutique s'appuie sur le contrôle des droits de propriété protégeant des design moléculaires, non sur la participation à un marché des ressources génétiques.

Dans ce cadre, l'intérêt des molécules naturelles issues de la bioprospection est remis en question. Les échantillons proviennent en grande partie de collections *ex situ*. Les législations contrôlant l'accès aux ressources *in situ* dans le cadre de la CDB n'ont pas facilité les choses. L'établissement des contrats de bioprospection fait souvent l'objet d'interprétations contradictoires de la part des diverses institutions des États, en particulier quant aux droits reconnus aux populations locales. Les industriels ne veulent pas être soumis à l'arbitraire et répondre à des accusations de biopiraterie.

Cependant, les méthodes de recherche fondées sur le criblage à haut débit semblent avoir occulté pour un temps les caractéristiques des molécules issues du vivant et la complexité des assemblages de principes actifs. Les organismes vivants élaborent en effet des molécules dont la complexité dépasse l'imagination des chimistes et va de pair avec leurs remarquables propriétés biologiques. Face à la crise de productivité que connaît aujourd'hui l'industrie pharmaceutique, où de moins en moins de nouvelles molécules sont mises sur le marché chaque année, des observateurs (MACARRON, 2006 ; BUTLER, 2004) suggèrent qu'un nouveau cycle est amorcé qui redonnera toute leur place aux substances naturelles dans la course à l'innovation.

Ces substances naturelles ne correspondront probablement pas à l'image de la biodiversité popularisée en marge de la CDB.

Elles prendront davantage la forme de micro-organismes issus des sols ou des grands fonds marins, voire de produits des nanobiotechnologies. Ces nouvelles images de la biodiversité et de l'industrie du vivant rendent caduque la représentation d'un « partage juste et équitable des avantages tirés de l'exploitation des ressources génétiques ». Elles obligent à renouveler la question des conditions de la participation à la conservation des ressources biologiques.