



Les secteurs pharmaceutique et cosmétique face aux enjeux d'APA



CONTRIBUTEURS

COORDINATION

Charlotte Navarro (FRB)

REDACTION

Ella Cazaux-Debat (FRB)

DESIGN GRAPHIQUE

?

RELECTEURS

Bruno David (Pierre Fabre), Nathalie Delangle (FEBEA), Brice Leclerc (ASPA-INGRECOS), Charlotte Navarro (FRB), Jean-François Silvain (FRB), Hélène Soubelet (FRB).

TABLE DES MATIERES

Contributeurs	2
Table des matières.....	3
Les industries pharmaceutique et cosmétique et l'APA.....	4
Le positionnement des industries pharmaceutique et cosmétique face à l'APA	4
Les contextes d'utilisation des ressources génétiques	4
Les ressources génétiques d'intérêt.....	5
La conduite de la R&D.....	6
Les techniques utilisées dans la R&D	6
Les acteurs de la R&D.....	6
Les divergences d'investissements dans la R&D.....	7
Le partage des avantages découlant de l'utilisation des ressources génétiques	8
Les enjeux des industries pharmaceutique et cosmétique face à l'APA	9
Les implications du Protocole de Nagoya.....	9
L'appropriation des questions d'APA	10
Les difficultés relatives à l'hétérogénéité des réglementations APA nationales	10
Les ressources génétiques <i>ex situ</i>	10
Les microorganismes.....	11
Les séquences des ressources génétiques.....	12
La définition d'utilisation des ressources génétiques et le bio-commerce	12
Conclusion.....	13
Annexe I - Tendances des secteurs pharmaceutique et cosmétique face aux enjeux d'APA.....	14
Annexe II - Exemples d'ingrédients d'origine végétale d'intérêt	15
Bibliographie	17

LES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUE ET COSMETIQUE ET L'APA

Le Protocole de Nagoya, adopté en 2010 et entré en vigueur le 12 octobre 2014, est venu préciser le cadre de mise en œuvre de l'un des trois objectifs de la Convention sur la diversité biologique (CDB) de 1992 : le partage juste et équitable des avantages découlant de l'utilisation des ressources génétiques et des savoirs traditionnels.

La notion de « ressource génétique » est définie par la CDB¹ comme « le matériel d'origine biologique végétale, animale, fongique et microbienne ou autre contenant des unités fonctionnelles de l'hérédité et ayant une valeur effective ou potentielle² ». Cette définition comprend à la fois les ressources *in situ* et celles conservées *ex situ*, c'est-à-dire dans des collections³. Le Protocole de Nagoya a étendu cette définition en englobant également « les dérivés », c'est-à-dire « tout composé biochimique qui existe à l'état naturel résultant de l'expression génétique ou du métabolisme de ressources biologiques ou génétiques, même s'il ne contient pas d'unités fonctionnelles de l'hérédité »⁴. De nombreuses ressources tombent sous le champ de cette définition et peuvent donc être soumises à des procédures d'accès et de partage des avantages (APA).

De nombreux acteurs sont concernés par ce dispositif qui s'applique tant aux utilisateurs publics que privés de ressources génétiques. Ainsi, les entreprises, œuvrant dans les nombreux secteurs industriels ayant recours à des ressources génétiques, ont dû prendre en compte et intégrer dans leurs pratiques les exigences tenant à cette nouvelle réglementation. Sont par exemple concernés, les secteurs pharmaceutique, cosmétique, alimentaire, des biotechnologies, des semences, et celui de la protection des végétaux. Parmi eux, les secteurs pharmaceutique et cosmétique apparaissent représentatifs des tendances, approches et enjeux divergents auxquels font face ces différents domaines d'innovation lorsqu'ils sont confrontés à l'APA (cf. tableau résumé Annexe I).

LE POSITIONNEMENT DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUE ET COSMETIQUE FACE A L'APA

La compréhension des différentes approches est d'importance pour appréhender les enjeux auxquels font face les différents secteurs économiques qui ne se positionnent pas de la même manière face aux exigences réglementaires d'APA. En effet, les acteurs évoluent dans des contextes différents d'utilisation des ressources naturelles et n'ont pas le même intérêt pour les mêmes types de ressources génétiques.

LES CONTEXTES D'UTILISATION DES RESSOURCES GENETIQUES

Le vivant a toujours été une source d'inspiration et d'innovation importante pour la création de nouveaux produits, tant dans l'industrie pharmaceutique que l'industrie cosmétiques (cf. Tableaux 1, 2 et 3 _ Annexe II). Les laboratoires Pierre Fabre mettent par exemple en avant que 40% de leur chiffre d'affaires dépend de ressources issues de la valorisation du monde végétal⁶.

L'industrie pharmaceutique évolue dans un contexte économique contrasté puisqu'elle a vu sa croissance diminuer dans les pays développés au cours des dernières années ; mais, à l'inverse, son marché dans les pays émergents s'est considérablement amplifié⁷. Si les ressources naturelles sont utilisées dans des buts thérapeutiques depuis longtemps, leur utilisation dans l'innovation des produits pharmaceutiques diminue progressivement. Aujourd'hui seuls 3% des médicaments auraient pour principe actif une molécule extraite d'une ressource génétique⁸ ce qui s'explique notamment par une orientation vers les produits de synthèse⁹. La

¹ Article 2 de la CDB.

² FRB 2017.

³ *Ibid.*

⁴ Article 2 du Protocole de Nagoya.

⁵ Piermont 2017.

⁶ <https://www.pierre-fabre.be/fr/preservation-des-plantas> (Consulté le 25/11/19).

⁷ Laird & Wynberg 2013b.

⁸ <https://www.fondationbiodiversite.fr/quel-avenir-pour-les-plantas-et-leur-utilisation-pour-notre-sante/> ; Newman & Graag 2016 ; David et al. 2015.

⁹ <https://www.fondationbiodiversite.fr/quel-avenir-pour-les-plantas-et-leur-utilisation-pour-notre-sante/>

recherche pharmaceutique s'est également détournée des ressources génétiques pour privilégier d'autres approches telle la chimie combinatoire ¹⁰. Néanmoins, un intérêt subsiste dans le cadre des biotechnologies et pour certaines ressources qui seront détaillées ultérieurement.

La situation de l'industrie pharmaceutique tranche avec celle de l'industrie cosmétique dont la croissance reste continue en raison d'une pression constante et forte d'innovation. Parallèlement, l'industrie cosmétique fait face à une importante demande de produits naturels de la part des consommateurs¹¹. Elle a donc été amenée à augmenter son utilisation de ressources génétiques ¹² tout en menant une réflexion sur la durabilité des approvisionnements, des modes de production et l'écoconception des produits¹³.

Si ces deux secteurs n'ont pas la même utilisation des ressources naturelles, les ressources génétiques qui les intéressent pour le développement de nouveaux produits apparaissent également bien différentes.

LES RESSOURCES GENETIQUES D'INTERET

L'industrie pharmaceutique ne manifeste plus vraiment d'intérêt pour l'accès à de nouvelles ressources génétiques. En effet, l'évolution des techniques de séquençage depuis la fin de la seconde moitié du XX^{ème} siècle a permis l'étude de microorganismes parfois déjà en possession des entreprises à travers de vastes collections¹⁴. De nombreuses recherches pharmaceutiques continuent à être principalement conduites sur le génome et les molécules produites par les microorganismes terrestres et marins¹⁵. De plus, l'information génétique des organismes¹⁶ peut être librement accessible via des banques de séquences de gènes et ne nécessite donc pas forcément un accès *in situ* à des ressources¹⁷.

Pour sa part, le secteur de l'industrie cosmétique s'intéresse largement aux qualités associées aux ressources biologiques et l'accès aux ressources concerne ainsi souvent l'acquisition de matériel biologique brut¹⁸. Par ailleurs, une attention particulière est accordée aux connaissances traditionnelles associées à certaines ressources¹⁹. Ces savoirs traditionnels peuvent présenter un triple intérêt :

- L'identification de ressources pour le développement de nouveaux produits ;
- L'indication d'une certaine efficacité de la ressource utilisée et de l'absence de risque associé ;
- La promotion d'une image durable pour l'entreprise et d'une histoire attrayante derrière la conception du produit²⁰.

D'autres actifs cosmétiques végétaux peuvent également être utilisés de manière distincte des usages traditionnels.

L'approche de l'accès aux ressources génétiques pour les deux secteurs étudiés est donc bien divergente (cf. Figure 1).

¹⁰ *Ibid.* La chimie combinatoire est décrite comme une technique permettant de « générer des milliers de composés différents grâce à des automates qui assemblent des combinaisons de briques chimiques de base ».

¹¹ Laird & Wynberg 2017.

¹² *Ibid.*

¹³ FEBEA 2018a.

¹⁴ Laird & Wynberg 2013b.

¹⁵ *Ibid.*

¹⁶ Laird & Wynberg 2017.

¹⁷ *Ibid.*

¹⁸ *Ibid.*

¹⁹ *Ibid.*

²⁰ *Ibid.*

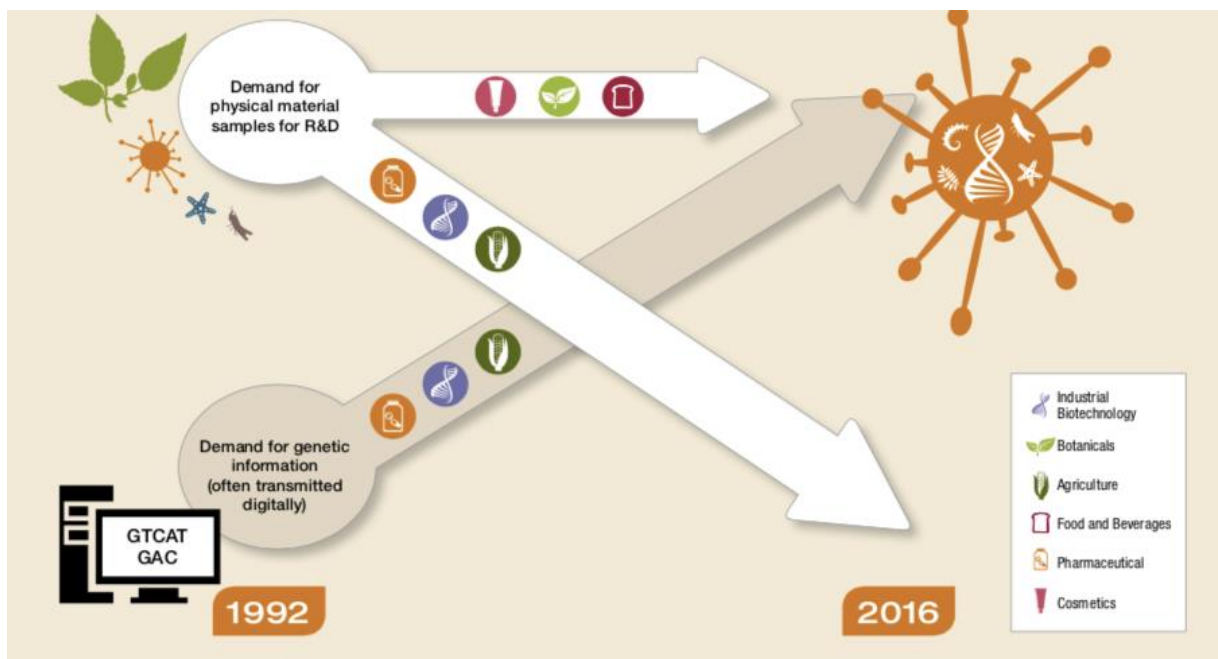


Figure 1 – Tendances dans l'accès aux ressources génétiques pour la R&D selon les secteurs²¹

LA CONDUITE DE LA R&D

La manière dont la R&D est réalisée diffère également et a évolué tant au niveau des techniques utilisées que des acteurs la conduisant. Des divergences existent également quant à l'importance des investissements réalisés dans la R&D.

Les techniques utilisées dans la R&D

Les deux industries ont bénéficié des mêmes avancées techniques dans la R&D (criblage à haut débit, modélisation moléculaire, bibliothèques de criblage...) ²² mais l'utilisation de ces techniques a évolué.

- L'industrie cosmétique fait usage de ces techniques lorsqu'elle cherche à caractériser l'activité, l'efficacité et l'absence de risque d'un composé actif. Mais la R&D est plus largement mobilisée sur l'étape de conception d'un produit. Une grande part est ainsi consacrée aux différents mécanismes de bio-disponibilité et pénétration cutanée de la molécule active ²³.
- L'industrie pharmaceutique a longtemps utilisé ces différentes techniques afin d'identifier des molécules actives d'intérêt. Elle s'en est par la suite éloigné dans le début des années 2000 du fait du manque de productivité de ce type de recherche et après qu'un large inventaire des molécules intéressantes ait été constitué ²⁴. La recherche s'est par la suite orientée vers d'autres techniques telles que les biotechnologies et la chimie combinatoire ²⁵.

Les acteurs de la R&D

Les acteurs chargés de la R&D ont également changé et celle-ci n'est plus obligatoirement réalisée directement au sein des entreprises.

²¹ Laird & Wynberg 2017.

²² Laird & Wynberg R. 2013a.

²³ *Ibid.*

²⁴ <https://www.fondationbiodiversite.fr/quel-avenir-pour-les-plantes-et-leur-utilisation-pour-notre-sante/>

²⁵ *Ibid.*

- Pour l'industrie pharmaceutique, la R&D est désormais, dans la majorité des cas, scindée en deux phases entre des acteurs distincts. La recherche est effectuée par les universités, des instituts de recherche publics ou de plus petites entreprises. Les produits prometteurs sont par la suite concédés sous licence à des entreprises plus importantes pour leur développement²⁶.
- Quant à l'industrie cosmétique, les modèles de R&D sont assez variables. De la R&D est dorénavant menée chez les fournisseurs d'ingrédients cosmétiques. Ces structures peuvent faire tant du criblage et du filtrage de matériel, des extractions de composés actifs, du développement biotechnologique, des tests de stabilité et de compatibilité²⁷, que des tests d'efficacité²⁸. La R&D peut également être effectuée au sein des entreprises développant les produits finis et une grande variation existe dans les investissements en R&D en fonction des entreprises cosmétiques²⁹.

Les divergences d'investissements dans la R&D

L'industrie pharmaceutique investit des sommes bien plus élevées que les autres secteurs utilisant des ressources génétiques. Ces investissements considérables s'expliquent par le fait que le coût et la durée de production des produits sont plus importants et que le taux d'échec dès la phase recherche peut être élevé³⁰. L'industrie pharmaceutique a par exemple besoin d'entre dix et quinze ans pour développer un nouveau produit contre environ trois ans pour l'industrie cosmétique³¹. Un nombre plus limité de produits est ainsi fabriqué annuellement en comparaison avec d'autres secteurs. Néanmoins, les revenus associés aux produits pharmaceutiques mis sur le marché sont en général bien plus élevés³² (cf. Figure 2).

²⁶ Laird & Wynberg 2013b.

²⁷ Ces tests font suite à la formulation d'un produit cosmétique. **Les tests de stabilité** visent à contrôler l'absence de recristallisation de la phase grasse d'un produit, son processus de vieillissement ainsi que sa stabilité en augmentant sa quantité. **Les tests de compatibilité** visent à contrôler l'absence d'interaction du produit avec certains matériaux (ce qui orientera le choix des futurs contenants). <http://www.cosmetilt.com/fabrication-produit-cosmetique/>

²⁸ Laird & Wynberg 2013a.

²⁹ *Ibid.*

³⁰ Laird & Wynberg 2017.

³¹ *Ibid.*

³² *Ibid.*

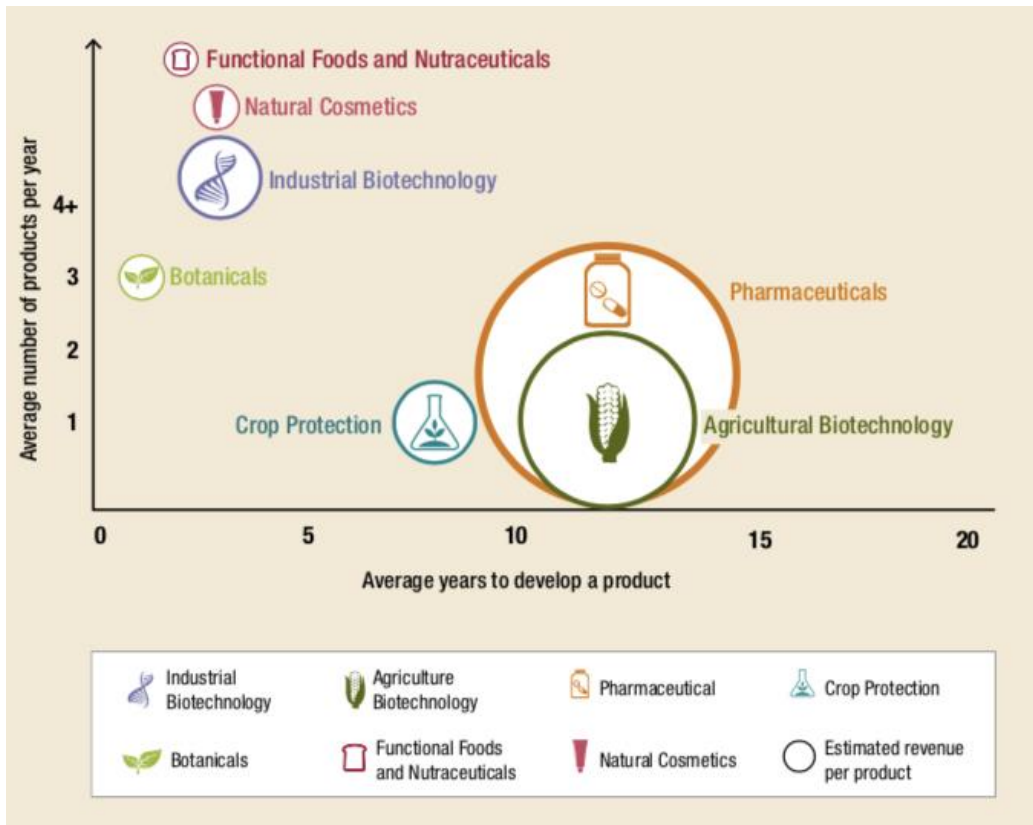


Figure 2 – Comparaison entre secteurs de la durée de fabrication, du nombre et des revenus tirés des produits³³

LE PARTAGE DES AVANTAGES DECOULANT DE L'UTILISATION DES RESSOURCES GENETIQUES

Une dernière divergence entre ces deux secteurs concerne le type de partage des avantages réalisé. En effet, l'industrie pharmaceutique aurait plutôt tendance à privilégier le paiement de redevances³⁴. En revanche, l'industrie cosmétique se concentrerait plus fréquemment sur des avantages non monétaires tels un renforcement des capacités au niveau local, des transferts d'équipement, des formations, des emplois³⁵...

Pour l'industrie cosmétique, ce type de partage des avantages pourrait être associé à l'importance de l'image de l'entreprise dans sa manière d'utiliser des ressources génétiques et les connaissances traditionnelles associées et pourrait également permettre d'assurer le développement de partenariats d'échange à long terme avec les communautés locales en augmentant la participation de ces dernières dans le commerce des ressources biologiques³⁶. En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, les raisons de l'approche plus monétaire dans le partage des avantages n'apparaissent pas clairement et pourraient simplement tenir à une orientation des pratiques du secteur³⁷ ou au fait que celui-ci aurait moins besoin d'assurer une durabilité et une continuité dans l'accès aux ressources. Cette distinction sur le type de partage des avantages n'est toutefois pas systématique et les approches peuvent évidemment être combinées ou changeantes selon les entreprises.

Les industries pharmaceutique et cosmétique se trouvent donc des positions distinctes du fait de leurs contextes d'utilisation des ressources, du type de ressources utilisées et de l'organisation de leurs processus de R&D. Or, l'ensemble de ces éléments a des conséquences sur les enjeux d'APA auxquels elles font face.

³³ Laird & Wynberg 2017.

³⁴ Laird & Wynberg 2012.

³⁵ *Ibid.*

³⁶ *Ibid.*

³⁷ *Ibid.*

LES ENJEUX DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUE ET COSMETIQUE FACE A L'APA

L'entrée en vigueur du Protocole de Nagoya et sa transcription au sein des ordres juridiques nationaux ont eu des conséquences diverses pour les secteurs pharmaceutiques et cosmétiques qui ont dû se saisir de ces réglementations. Presque six ans après l'entrée en vigueur du Protocole, des difficultés subsistent en fonction des ressources utilisées. La question de l'APA reste donc un enjeu actuel crucial.

LES IMPLICATIONS DU PROTOCOLE DE NAGOYA

L'entrée en vigueur du Protocole de Nagoya a permis le développement d'une sécurité juridique primordiale pour ces industries qui ont pu être à même d'identifier plus clairement les procédures nationales (lorsque celles-ci ont été mises en place) et les ressources génétiques couvertes par celles-ci, les contacts nationaux (points focaux) et les autorités nationales compétentes³⁸.

Le Protocole concerne toutes les « activités de recherche et de développement sur la composition génétique et/ou biochimique de ressources génétiques, notamment par l'application de la biotechnologie »³⁹. Une part importante des activités de ces secteurs, qui utilisent régulièrement la biotechnologie, rentre donc dans le champ du Protocole et l'accès à des ressources génétiques pour ces utilisations pourra être soumis à des procédures APA nationales.

La transcription du Protocole dans les droits nationaux a également des implications sur le terrain de la propriété intellectuelle qui est d'importance dans les stratégies R&D des industries cosmétique⁴⁰ et pharmaceutique. En effet, les procédures APA nationales peuvent soumettre une demande de brevet fondée sur l'utilisation de ressources génétiques provenant de leur territoire à certaines conditions ou procédures particulières :

- Selon que les utilisateurs poursuivent ou non l'objectif de développer un brevet, l'accès et l'utilisation des ressources peuvent être soumis à des procédures APA distinctes⁴¹.
- Les demandes de brevet devront parfois intégrer des informations relatives à l'origine des ressources génétiques et des connaissances traditionnelles associées utilisées⁴².
- Des avantages monétaires peuvent être demandés sur les bénéfices perçus à partir des brevets obtenus⁴³.
- Le partage des avantages peut également se faire dans certains cas sous forme d'une copropriété sur les brevets⁴⁴.

Le développement de réglementations APA nationales a pu permettre une meilleure identification des connaissances traditionnelles associées et assurer qu'un partage des avantages soit conclu avec les communautés locales détentrices de ces savoirs. Ceci présente un intérêt essentiel pour le secteur de l'industrie cosmétique qui utilise parfois ces connaissances. En outre, les exigences d'un consentement préalable en connaissance de cause et d'un contrat de partage des avantages entre utilisateurs et fournisseurs pour l'accès et l'utilisation de ressources génétiques, permet d'assurer une traçabilité tout au long de la chaîne d'approvisionnement en ressources biologiques⁴⁵.

³⁸ Laird & Wynberg 2013a.

³⁹ Article 2 du Protocole de Nagoya.

⁴⁰ Laird & Wynberg 2013a.

⁴¹ Voir par exemple les réglementations APA indienne et néo-calédonienne (Province Nord) : <https://www.fondationbiodiversite.fr/wp-content/uploads/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>

⁴² Voir par exemple les réglementations APA indienne et thaïlandaise : <https://www.fondationbiodiversite.fr/wp-content/uploads/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>

⁴³ Voir par exemple la réglementation colombienne : <https://www.fondationbiodiversite.fr/wp-content/uploads/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>

⁴⁴ Voir par exemple les réglementations vietnamienne et éthiopienne : <https://www.fondationbiodiversite.fr/wp-content/uploads/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>

⁴⁵ Laird & Wynberg 2013a.

La transcription à l'échelle nationale du Protocole de Nagoya a donc de nombreuses incidences et a rendu indispensable, la compréhension complète de cette question face au développement d'une panoplie de réglementations contraignantes.

L'APPROPRIATION DES QUESTIONS D'APA

Une appropriation des questions d'APA s'est révélée primordiale face à une transcription très hétérogène du Protocole en droit national. En effet, le Protocole offre un cadre élargi pour sa mise en œuvre par les États⁴⁶ qui ont donc pu adopter des champs d'application, des procédures d'accès et des procédés de partage des avantages différents. Il est ainsi nécessaire pour les utilisateurs de bien comprendre les réglementations s'appliquant à chaque ressource génétique qu'ils utilisent en fonction de son origine.

L'industrie cosmétique se révèle un bon exemple de l'appropriation du dispositif et des enjeux de l'APA face à l'importance de l'utilisation des ressources génétiques et des connaissances traditionnelles associées. La FEBEA, fédération des entreprises de la beauté, a, par exemple, développé un service « Expertise APA » qui est « proposé aux adhérents pour les aider et les orienter dans leurs démarches d'accès aux ressources génétiques et de partage des avantages »⁴⁷. Le groupe de travail dédié à ce service a pour mission de « veiller à l'application du Protocole de Nagoya », « défendre les positions du secteur auprès des autorités », et « sensibiliser les adhérents aux enjeux de la biodiversité et de les former sur la mise en œuvre du Protocole de Nagoya »⁴⁸. Sur ce dernier aspect de formation, cette fédération a déjà organisé quatre journées de conférences sur le Protocole de Nagoya, la dernière ayant eu lieu début 2020.

Cette mise en place de formations et de groupes de travail spécifiques témoigne de l'importance de ces enjeux pour les entreprises cosmétiques. Néanmoins, malgré le développement d'une expertise poussée sur ces questions, des difficultés subsistent pour les utilisateurs de ressources génétiques.

LES DIFFICULTES RELATIVES A L'HETEROGENEITE DES REGLEMENTATIONS APA NATIONALES

Si le cas des ressources génétiques *in situ* ne pose généralement pas de problème, car elles sont appréhendées de la même manière par les réglementations APA lorsqu'elles existent, la transcription hétérogène du Protocole de Nagoya, pour ce qui est des ressources *ex situ*, certaines catégories d'organismes (ex. microorganismes) ou les séquences de ressources génétiques, est le facteur le plus déterminant de la difficulté d'appropriation des dispositifs APA nationaux.

Les ressources génétiques *ex situ*

Comme précisé précédemment, l'industrie pharmaceutique se concentre essentiellement sur les microorganismes qui peuvent être déjà en possession des entreprises à travers des collections⁴⁹. Dans cette optique, différents cas peuvent se présenter.

- Certains dispositifs nationaux réglementent parfois uniquement l'accès à des ressources *in situ*⁵⁰.
- Les entreprises peuvent également décider de se procurer des ressources dans des collections pour lesquelles il est certifié que les procédures APA ont déjà été réalisées⁵¹.
- Les collections peuvent avoir été constituées en amont de l'entrée en vigueur du Protocole de Nagoya et les réglementations des pays fournisseurs de ressources peuvent ne pas avoir prévu d'hypothèses de régularisation rétroactive.

Dans ces cas les entreprises n'ont pas forcément besoin de s'atteler à la réalisation de procédures APA.

⁴⁶ Piermont 2017.

⁴⁷ FEBEA 2018b, p.30.

⁴⁸ *Ibid*, p.58.

⁴⁹ Laird & Wynberg 2013b.

⁵⁰ Voir la réglementation de la Province Sud de Nouvelle-Calédonie : <https://www.fondationbiodiversite.fr/file/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>.

⁵¹ Laird & Wynberg 2013b.

EXEMPLE

La réglementation européenne a créé un registre européen des collections⁵². L'inscription sur ce registre permet de certifier que les échantillons ont été acquis dans le respect des réglementations APA du pays fournisseur et que les différentes informations de traçabilité sont disponibles.

Un utilisateur, ayant accès à une ressource génétique contenue dans une telle collection, sera réputé ayant déjà réalisé l'obligation de déclaration de *due diligence* ; ce système de déclaration visant à garantir le respect des règles APA des pays fournisseurs de ressources⁵³.

CONTRE-EXEMPLE

Le dispositif français fait figure de cas particulier en imposant la demande d'une autorisation, même si la ressource est déjà en possession de l'utilisateur avant l'entrée en vigueur de la réglementation APA française⁵⁴, lorsque celle-ci est conservée dans une collection ou fait l'objet d'une nouvelle utilisation dans un nouveau domaine.

Ainsi, une entreprise, disposant de ressources françaises dans une collection acquises avant le 1^{er} juillet 2017, est tout de même soumise au dispositif APA. Elle le serait également si elle se mettait à poursuivre un objectif de développement commercial sur une ressource ayant été acquise dans un unique but de recherche fondamentale.

Les microorganismes

Les microorganismes peuvent également en eux-mêmes constituer un cas particulier de ressource génétique. La réglementation APA française a, par exemple, exclu de son champ d'application les microorganismes prélevés en France métropolitaine pour une période de trois ans à partir du 30 août 2019⁵⁵. En conséquence, dans le cadre de l'utilisation de microorganismes, certaines informations doivent être transmises aux autorités françaises compétentes, mais aucune procédure APA ne doit être effectuée. Doivent notamment être transmises des informations relatives :

- A l'utilisateur
- Au positionnement de l'utilisateur au regard de l'expérimentation
- A l'utilisation des ressources génétiques et au partage des avantages dans le cadre de l'expérimentation⁵⁶.

Par ailleurs, le fait que les microorganismes puissent partager des gènes entre eux à travers le monde, signifie potentiellement qu'un composé d'intérêt peut être produit par des microorganismes situés dans de nombreux pays⁵⁷. Ceci a pu conduire à une tendance, pour l'industrie pharmaceutique comme pour l'industrie cosmétique, à privilégier un accès à des ressources, dans les pays où ils sont établis ou dans leurs collections existantes⁵⁸. Bien que cela ne les dispense pas toujours de procédure APA, une explication pourrait tenir à l'évitement, par ce biais, du risque d'accusations d'appropriation illégale de ressources de pays en développement⁵⁹. De plus, il se peut

⁵² Article 5 du Règlement (UE) N° 511/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux mesures concernant le respect par les utilisateurs dans l'Union du protocole de Nagoya sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages découlant de leur utilisation.

⁵³ *Ibid*, article 4.

⁵⁴ Loi n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages

⁵⁵ Article 129 de la loi n° 2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises (dite loi PACTE) et Décret n° 2019-916 du 30 août 2019 relatif à l'exemption, à titre expérimental, des procédures d'accès aux ressources génétiques et de partage des avantages découlant de leur utilisation pour les micro-organismes de France métropolitaine.

⁵⁶ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039003542&categorieLien=id>

⁵⁷ Laird & Wynberg 2013b.

⁵⁸ *Ibid*.

⁵⁹ Laird & Wynberg 2013a.

que l'État où est établie l'entreprise n'ait pas réglementé l'accès à ses ressources génétiques ou qu'il ait décidé de soumettre les utilisateurs nationaux à un régime plus favorable que les utilisateurs étrangers⁶⁰.

Les séquences des ressources génétiques

L'industrie pharmaceutique s'intéresse également à l'information génétique des ressources. Or, les séquences de ressources génétiques peuvent être librement accessibles dans des bases de données en ligne et ne tombent actuellement pas dans le champ d'application du Protocole de Nagoya, même si leur inclusion fait dorénavant l'objet de négociations lors des COP de la CDB. Certaines réglementations ont pu inclure les données de séquences de ressources génétiques dans le champ de leurs procédures APA⁶¹, mais elles restent néanmoins minoritaires.

La définition d'utilisation des ressources génétiques et le bio-commerce

Pour l'industrie cosmétique, la difficulté ne se situe pas tant au niveau du type de ressources utilisées, qu'au niveau du type d'utilisation de ces ressources. En effet, du fait de l'organisation de ce secteur autour de chaînes d'approvisionnement en matériel biologique brut, il apparaît nécessaire de distinguer deux activités face aux enjeux d'APA⁶².

- Les activités de recherche visant à identifier des propriétés biochimiques intéressantes des ressources génétiques rentrent dans les activités soumises au Protocole de Nagoya. En effet, « l'utilisation » de ressources concerne « les activités de recherche et de développement sur la composition génétique et/ou biochimique de ressources génétiques, notamment par l'application de la biotechnologie »⁶³.
- L'utilisation directe de matières premières, aussi appelée bio-commerce, n'est quant à elle pas soumise au champ du Protocole de Nagoya. Des intermédiaires, accédant à des ressources biologiques pour les revendre en l'état, ne sont soumis à aucune procédure APA, car cette activité ne rentre pas dans la définition « d'utilisation » du Protocole.

Se pose néanmoins la question de l'utilisation d'ingrédients naturels connus et ne contenant aucun composé actif qui seraient incorporés dans des produits cosmétiques. Ce type d'utilisation ne rentre *a priori* pas dans la définition d'utilisation au sens du Protocole de Nagoya⁶⁴ et serait plutôt assimilée à du bio-commerce. Dans ce cas, l'enjeu pour les entreprises n'est pas de respecter les exigences de l'APA, mais plutôt d'assurer l'adoption de stratégies d'approvisionnement éthiques⁶⁵. C'est par exemple le cas de certaines huiles essentielles en France qui ne font pas l'objet de R&D et dont les procédés d'extractions sont connus depuis longtemps.

Néanmoins, certains États ont pu faire entrer le bio-commerce dans le champ d'application de leurs réglementations APA, comme c'est le cas de l'Afrique du Sud⁶⁶. Il est donc nécessaire de prêter une attention particulière au type d'utilisation des ressources biologiques et au champ d'application des lois APA nationales.

REGLEMENTATION APA DE L'AFRIQUE DU SUD

Les mesures APA nationales sont constituées du *National Environmental Management Biodiversity Act* de 2004 ainsi que des *Bioprospecting, Access and Benefit Sharing Regulations* de 2008, amendées en 2015.

⁶⁰ Voir par exemple le cas de la Province Sud de Nouvelle-Calédonie : <https://www.fondationbiodiversite.fr/file/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>

⁶¹ C'est par exemple le cas du Pérou. Voir : <https://www.fondationbiodiversite.fr/file/2019/09/FRB-APA-Fiches-pays.pdf>

⁶² Laird & Wynberg 2013a.

⁶³ Article 2 du Protocole de Nagoya.

⁶⁴ UEBT 2017b.

<https://static1.squarespace.com/static/58bfcf22994ca36885f063e/t/5b169771758d4658e6674e61/1528207218148/UEBT-FAQ-Nagoya-2017.pdf>

⁶⁵ Laird & Wynberg 2013a.

⁶⁶ https://www.environment.gov.za/projectsprogrammes/bioprospectingaccess_benefitsharing_babs_clearinghouse#permits

Le dispositif APA s'applique aux ressources biologiques indigènes d'Afrique du Sud et concerne toute activité de prospection y compris le bio-commerce. Le bio-commerce est défini par les lignes directrices sur l'APA⁶⁷ comme « toute activité liée à la collecte, au traitement et à la vente commerciale de produits issus de la biodiversité »⁶⁸. Pour ce type d'activités, un permis de bio-commerce doit être obtenu auprès du Ministère en charge de l'environnement.

CONCLUSION

Les exemples précédents illustrent bien le fait que les secteurs des industries pharmaceutique et cosmétique peuvent avoir recours à des ressources se situant sur une frontière ténue entre la soumission à des procédures APA et un accès hors APA en fonction des réglementations nationales applicables.

Les divergences de réglementations APA posent de nombreux défis quant à leur appropriation et à leur respect. En outre, certaines ressources génétiques d'intérêt pour les secteurs pharmaceutiques et cosmétiques pourraient être sujettes à des évolutions réglementaires. Les enjeux d'APA n'ont donc pas fini d'être d'actualité.

⁶⁷ South Africa's Bioprospecting, Access and Benefit-Sharing Regulatory Framework: Guidelines for Providers, Users and Regulators, Department of Environmental Affairs of South Africa, 2012.

https://www.environment.gov.za/sites/default/files/legislations/bioprospecting_regulatory_framework_guideline.pdf

⁶⁸ Traduction libre.

ANNEXE I - TENDANCES DES SECTEURS PHARMACEUTIQUE ET COSMÉTIQUE FACE AUX ENJEUX D'APA

	Industrie pharmaceutique	Industrie cosmétique
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la croissance des entreprises pharmaceutiques dans les pays développés • Augmentation de la croissance du secteur dans les pays en développement • Faible demande de ressources génétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Pression d'innovation constante • Forte demande de produits naturels
Ressources d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Microorganismes terrestres et marins → Partages de gènes entre ces organismes → Possible exclusion des réglementations APA (ex. France) • Information génétique → Possible libre accès via des banques de séquences → Possible inclusion dans les réglementations APA (ex. Pérou) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressources biologiques → Frontière entre le bio-commerce des ressources et « l'utilisation » au sens du Protocole (ex. Afrique du Sud) • Microorganismes
Intérêt pour les connaissances traditionnelles associées	Quasi nul à la suite d'une forte diminution de l'intérêt	Intérêt potentiel : <ul style="list-style-type: none"> - Identification des ressources génétiques d'intérêt - Histoire des ingrédients qui peut être un élément important pour l'image d'un produit - Preuve de l'absence de risque et de l'efficacité d'un produit
Tendance pour l'accès aux ressources (ex situ / in situ)	Ex situ → Intérêt pour les microorganismes déjà présents dans les collections	In situ → Accès aux ressources dans différents pays, mais aussi tendance à l'accès à des ressources se situant dans le pays d'établissement des entreprises Ex situ → Biotechnologie
R&D	<ul style="list-style-type: none"> • Phase de recherche dans de plus petites entreprises (start-ups), dans les universités ... • Phase de développement des produits prometteurs dans les entreprises pharmaceutiques importantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Variation importante selon les entreprises dans les stratégies de R&D • Intermédiaires qui développent des départements R&D
Développement de nouveaux produits	<ul style="list-style-type: none"> • Durée importante de développement (10-15 ans) • Bénéfices importants lors de l'obtention d'un résultat, mais forte attrition des projets 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée plus brève de développement de nouveaux produits (3-5 ans)
Partage des avantages	Principalement distribution de redevances	Principalement avantages non monétaires

ANNEXE II – EXEMPLES D'INGRÉDIENTS D'ORIGINE VÉGÉTALE D'INTERET⁶⁹

Ingredient type	Ingredient	Source	Function
Oils	Castor oil	<i>Ricinus communis</i>	Moisturizers, emollients
	Joboba oil	<i>Simmondsia chinensis</i>	
	Almond oil	<i>Prunus dulcis</i>	
	Sesame oil	<i>Sesamum indicum</i>	
	Avocado oil	<i>Persea Americana</i>	
	Apricot kernel oil	<i>Prunus armeniaca</i>	
	Rapeseed oil	<i>Brassica napus</i>	
	Linseed oil	<i>Linum usitatissimum</i>	
	Sunflower seed oil	<i>Helianthus annuus</i>	
	Palm oil	<i>Elaeis guineensis</i>	
Coconut oil		<i>Cocos nucifera</i>	
Fats and waxes	Cocoa butter	<i>Theobroma cacao</i>	Moisturizer, emulsifier
	Carnauba wax	<i>Copernicia prunifera</i>	
	Candelilla wax	<i>Euphorbia</i> spp.	
Gums	Gum Arabic	<i>Acacia</i> spp.	Stabilizer, adhesive agent, jelly lubricant, suspending agent, thickeners, binders
	Gum tragacanth	<i>Astragalus</i> spp.	
	Guar gum	<i>Cyamopsis</i> spp.	
Locust bean gum		<i>Ceratonia siliqua</i>	
Essential oils	Patchouli oil	<i>Pogostemon cablin</i>	Fragrance
	Citronella oil	<i>Cymbopogon winterianus</i>	
	Sandalwood oil	<i>Santalum album</i>	
	Bergamot oil	<i>Citrus aurantium</i>	
	Rosemary oil	<i>Rosmarinus officinalis</i>	
	Rose oil	<i>Rosa damascena</i>	
	Mint oil	<i>Mentha piperita</i>	
	Jasmine oil	<i>Jasminum officinale</i>	
	Vetiver oil	<i>Chrysopogon zizanioides</i>	
Extracts and saps	Aloe sap	<i>Aloe vera</i>	Moisturizer, emollients
	Acai fruit extract	<i>Euterpe oleracea</i>	
	Baobab fruit extract	<i>Adansonia</i> spp.	
	Guarana extract	<i>Paullinia cupana</i>	
Colorants	Indigo extract	<i>Indigofera</i> spp.	Coloring
	Curcuma extract	<i>Curcuma</i> spp.	
	Henna extract	<i>Lawsonia inermis</i>	
	Marigold extract	<i>Tagetes</i> spp.	

Tableau 1 : Exemples d'ingrédients d'origine végétale couramment utilisés en cosmétique.

Compound	Chemical class	Source	Therapeutic use
Morphine, codeine	Alkaloids	<i>Papaver somniferum</i>	Analgesic, antitussive
Digoxin	Steroidal glycosides	<i>Digitalis lanata</i>	Heart disorders
Atropine	Tropane alkaloids	<i>Atropa belladonna</i> , <i>Hyoscyamus</i> spp.	Antispasmodic, pupil dilator
Scopolamine	Tropane alkaloids	<i>Atropa belladonna</i> , <i>Hyoscyamus</i> spp.	Sedative, against motion sickness
Paclitaxel	Diterpene alkaloid	<i>Taxus</i> spp.	Anticancer (ovarian and others)
Quinine	Quinoline alkaloid	<i>Cinchona</i> spp.	Antimalaria
Vinblastine, vincristine	Bis-indole alkaloid	<i>Catharanthus roseus</i>	Anticancer (leukemia)
Camptothecin	Indole alkaloid	<i>Camptotheca acuminata</i>	Antineoplastic
Galanthamine	Isoquinoline alkaloid	Various members of <i>Amaryllidaceae</i>	Against mild Alzheimer's disease, Dementia
Artemisinin	Sesquiterpene lactone	<i>Artemisia annua</i>	Antimalaria
Podophyllotoxin	Lignan	<i>Podophyllum</i> spp.	Antiviral, antineoplastic
Pilocarpine	Imidazole alkaloid	<i>Pilocarpus</i> spp.	Glaucoma, xerostomia

Tableau 2 : Exemples de composés actifs isolés d'origine végétale couramment utilisés en pharmacie.

⁶⁹ Ces tableaux sont tirés de l'article suivant : LUBBE A. and VERPOORTE, R., "Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials", *Industrial Crops and Products*, No. 34, 2011, pp.785-801.

Plant	Active compounds	Source	Therapeutic use
Echinacea	Alkylamides and other compounds	<i>Echinacea purpurea</i>	Immune modulator
Ginseng	Ginsenosides, eleutherosides	<i>Panax ginseng</i>	Fatigue, stress
Saw palmetto	Phytosterols, fatty acids	<i>Serenoa repens</i>	Benign prostatic hyperplasia
Ginkgo	Ginkgolides (terpenetrilactones), flavonol glycosides	<i>Ginkgo biloba</i>	Mental fatigue, cognitive decline
St. John's wort	Hyperforins	<i>Hypericum perforatum</i>	Mild depression
Valerian	Iridoid glycosides, terpenoids, valerianic and isovaleric acid	<i>Valeriana officinalis</i>	Anxiolytic, sleep improvement
Garlic	Allicin	<i>Allium sativum</i>	High cholesterol, hypertension, respiratory infections
Feverfew	Sequiterpene lactones	<i>Tanacetum parthenium</i>	Migraines, inflammation
Ephedra, Ma Huang	Alkaloid	<i>Ephedra sinica</i>	Congestion, stimulant, appetite suppressant
Black cohosh	Triterpene glycosides	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Premenstrual symptoms, dysmenorrhea
Kava kava	Kavalactones	<i>Piper methysticum</i>	Anxiolytic

Tableau 3 : Exemples de plantes médicinales couramment utilisées en cosmétique et en pharmacie.

BIBLIOGRAPHIE

David, B., Wolfender, J.L., Dias, D.A. (2015). The pharmaceutical industry and natural products historical status and new trends. *Phytochemistry Reviews* 14, 299-315.

David B. (2019). L'Accès et le Partage des Avantages (APA). Point sur les récentes réglementations d'accès aux ressources génétiques. *La Phytothérapie Européenne* 112, 5-12.

FEBEA. (2018). *Livre Blanc sur l'économie circulaire dans le secteur cosmétique. 120 bonnes pratiques des entreprises de la cosmétique.* https://www.febea.fr/sites/default/files/media/livreblanc_febea-ecocircu_2018.pdf

FEBEA. (2018). Rapport d'activité 2018. <https://www.febea.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/actualites/rapport-dactivite-febea-2018>

Fondation pour la Recherche sur la Biodiversité. (2017). *L'APA pas à pas, mise en œuvre des réglementations d'accès et de partage des avantages issus de l'utilisation des ressources génétiques et des connaissances traditionnelles (APA).* <https://www.fondationbiodiversite.fr/file/2017/12/FRB-Guide-APA-2017.pdf>

Fondation pour la Recherche sur la Biodiversité, "Quel avenir pour les plantes et leur utilisation pour notre santé ? », Interview de Bruno David (Directeur Recherche substances naturelles des laboratoires Pierre Fabre), mars 2019. <https://www.fondationbiodiversite.fr/quel-avenir-pour-les-plantes-et-leur-utilisation-pour-notre-sante/>

Laird, S. & Wynberg R. (2012). Diversity and Change in the Commercial Use of Genetic Resources: Implications for Access and Benefit Sharing Policy. *International Journal of Ecological Economics & Statistics (IJEES)* 26 (3).

Laird, S. & Wynberg, R. (2013a). Bioscience at a Crossroads – Access and Benefit Sharing in a Time of Scientific, Technological and Industry Change: The Cosmetics Sector. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/factsheets/policy/abs-policy-brief-Cosmetics-web.pdf>

Laird, S. & Wynberg, R. (2013b). Bioscience at a Crossroads – Access and Benefit Sharing in a Time of Scientific, Technological and Industry Change: The Pharmaceutical Sector. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/factsheets/policy/abs-policy-brief-pharma-web2-en.pdf>

Laird, S. & Wynberg, R. (2017). Access and Benefit Sharing in a Time of Scientific, Technological and Market Change: Essential Lessons for Policy-Makers. Technical report.

Lubbe, A. & Verpoorte, R. (2011). Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Industrial Crops and Products* 34, 785-801.

Newman, D.J. & Gragg, G.M. (2016). Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products* 79, 629-661

Piermont L. (Dir.). (2017). *Biodiv'2050 - Valorisation des ressources génétiques : l'APA un levier de développement territorial ?* Mission Economie de la Biodiversité, CDC biodiversité, 14.

Union for Ethical BioTrade (UEBT) (2017a). Biodiversity and innovation. New rules for natural ingredients for food, cosmetics and pharmaceuticals. <https://static1.squarespace.com/static/58bfcaf22994ca36885f063e/t/5b16974d6d2a73b8bd29cea8/1528207182801/UEBT-Biodiversity-and-innovation-2017.pdf>

Union for Ethical BioTrade (UEBT) (2017b). Frequently Asked Questions on the Nagoya Protocol on ABS. <https://static1.squarespace.com/static/58bfcaf22994ca36885f063e/t/5b169771758d4658e6674e61/1528207218148/UEBT-FAQ-Nagoya-2017.pdf>