



Biotechnologies et Bioressources

Synthèse du suivi 2011-2019



L'action Santé - Biotechnologies des Programmes d'Investissements d'Avenir

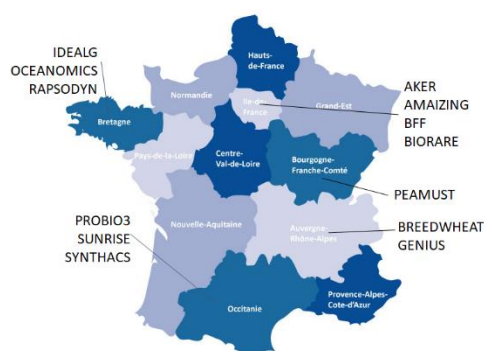
L'action Santé - Biotechnologies du premier programme d'Investissements d'Avenir (PIA1) a pour objectif de soutenir la recherche en santé, de favoriser l'émergence d'une bio-économie, basée sur la connaissance du vivant et sur de nouvelles valorisations des ressources biologiques renouvelables. Les projets présentés dans ce document de synthèse ont été sélectionnés dans le cadre de deux vagues d'un appel à projets ciblé sur les biotechnologies et les bioressources parmi les six que comporte l'action.

Les informations relatives à ces projets et qui sont regroupées dans ce document proviennent (sauf exception) des comptes rendus scientifiques, des valeurs associées aux indicateurs et des relevés de dépenses fournis et éventuellement réactualisés par les bénéficiaires lors des campagnes de suivi de 2011 à 2019.

Synthèse et faits marquants :

- **13 projets ont été sélectionnés** (5 en 2011 et 8 en 2012), pour une aide totale de **88,2 M€** (73,4 M€ ont déjà été versés).
- Chaque consortium est composé de **4 à 20 établissements partenaires**, soit **144 établissements partenaires** en cumulé dont **71 entreprises privées**.
- **10 M€ de cofinancements** en plus des apports initialement prévus par les partenaires depuis le début des projets.
- **559 articles publiés** et **33 brevets déposés**.
- Trois projets finalisés (un arrêt anticipé en 2016, deux fins contractuelles en 2017) ; les 10 autres projets ont atteint la date de fin initialement définie (31/12/2019) mais ont été prolongés.

Ces projets visent notamment à développer une agriculture durable¹, capable de s'adapter au changement climatique en sélectionnant de nouvelles variétés de plantes cultivées aux performances améliorées : AKER (betterave), AMAIZING (maïs), BREEDWHEAT (blé), PeaMUST (pois), RAPSODYN (colza) et SUNRISE (tournesol). Le projet GENIUS concerne le développement de nouvelles



Localisation en fonction de celle du responsable scientifique et technique des 13 projets sélectionnés

technologies pour accroître la variété des semences, plus résistantes, moins polluantes, et mieux adaptées aux besoins des consommateurs. Le projet BFF cherche à adapter de nouvelles espèces cultivées à de multiples usages (polymères composites, blocs béton, méthanogènes, combustion). Deux projets portent sur des outils destinés à valoriser les ressources marines² de façon durable tout en veillant à respecter la biodiversité : IDEALG (algues) et OCEANOMICS (plancton). Enfin, trois projets³ (BIORARE, PROBIO-3 et SYNTHACS), d'ores et déjà finalisés, concernaient la substitution de matières premières fossiles

par des matières premières renouvelables afin de garantir la durabilité des procédés industriels.

¹ Les huit projets « Agro » sont représentés en vert dans les figures de cette synthèse

² Les deux projets « ressources marines » sont représentés en bleu dans les figures de cette synthèse

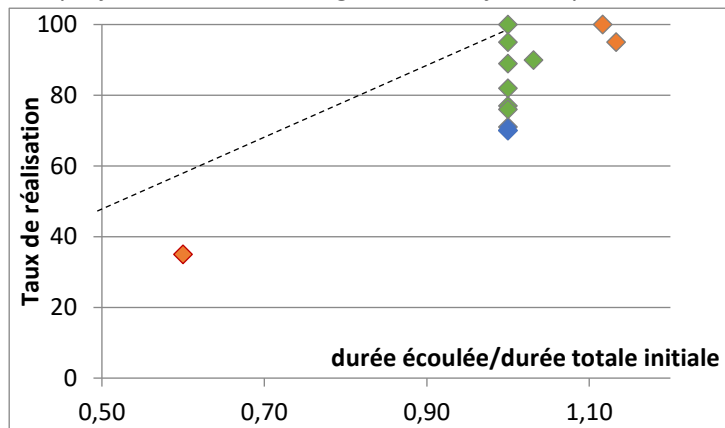
³ Les trois projets « matières fossiles » sont représentés en orange dans les figures de cette synthèse

1. Etat d'avancement des projets

Au 31/12/2019, trois projets sont finalisés l'un après 54 mois (arrêt anticipé) et deux après une courte prolongation (7 à 8 mois) par rapport à la durée initialement contractualisée (60 mois). Les autres projets ont atteint la date de fin initialement définie (31/12/2019) et ont été prolongés de 6 à 17 mois. Suite à la crise sanitaire liée au SARS-CoV-2, des prolongations supplémentaires sont en cours d'attribution pour la majorité des projets.

Les rapports annuels décrivent un avancement des travaux globalement conforme aux programmes scientifiques initiaux ou tels que révisés au cours du projet. Les retards accumulés par rapport au calendrier prévisionnel et/ou la nécessité de temps supplémentaire pour analyser les données produites ont justifié la prolongation des 10 projets. Ce retard est également objectivé par le taux de réalisation déclaré en-deçà d'un taux théorique linéaire (points verts et bleus au sein de la figure ci-contre).

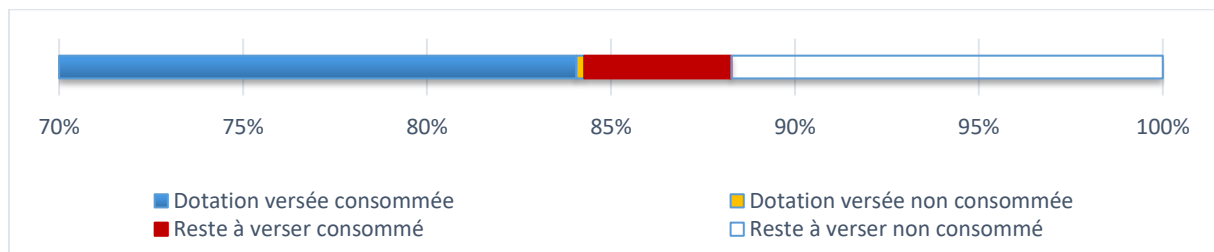
Les projets finalisés (points oranges) après une courte prolongation ont globalement réalisé l'ensemble des tâches prévues (taux de réalisation >95%). Le taux de réalisation du projet arrêté prématurément (point orange à bordure rouge) a été estimé à 35%.



2. Suivi financier des projets

Au 31/12/2019, 73,4 M€ (dont 5,9 M€ en 2019) ont été versés par l'ANR aux projets sur les 88,2 M€ de dotation engagés sur cet appel à projets (soit 83%).

	Versements			Aide consommée			
	Dotation	Montant	% de la dotation	Dépenses	Montant	% des versements	% de la dotation
Vague 1	33,7 M€	29,7 M€	88%	44,3 M€	30,3 M€	102%	90%
Vague 2	54,5 M€	43,7 M€	80%	84,3 M€	47,4 M€	109%	87%
Total	88,2 M€	73,4 M€	83%	128,6 M€	77,7 M€	106%	88%

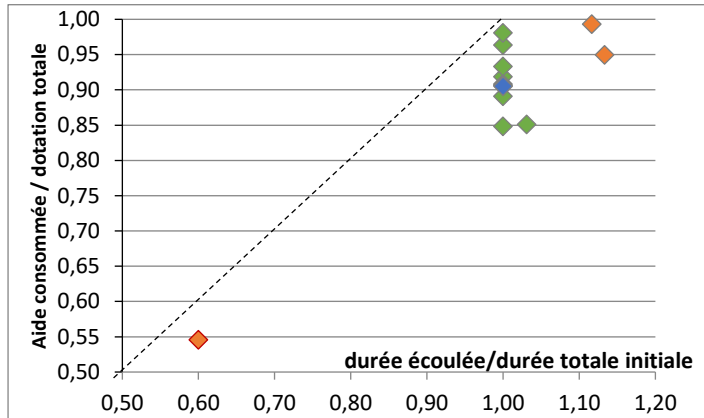


Le montant total des dépenses déclarées depuis le début des projets s'élève à 128,6 M€. Le montant de l'aide consommée⁴ correspondant est de 77,7 M€ (88% de la dotation totale, 106% de l'aide versée).

⁴ Conformément au règlement financier, le montant d'aide consommée des universités et des organismes de recherche publics est calculé sur la base du coût marginal (100% des dépenses déclarées). En revanche, l'aide attribuée aux entreprises est calculée sur la base des coûts complets et est plafonnée (45% pour les PME, 30% pour les autres entreprises). De même, les aides attribuées aux EPIC et certaines associations sont calculées sur la base de 50 % des coûts complets en présence de partenaires industriels dans leur consortium. Les modalités de calcul des frais généraux de gestion (partenaires au coût marginal) et des frais de structure (partenaires au coût complet) diffèrent.

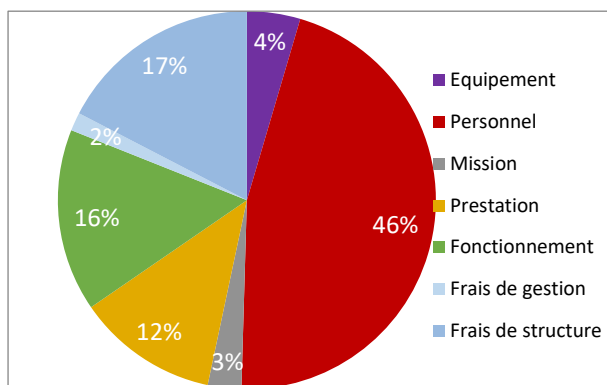
Les projets arrivant à leur terme, toutes les avances ont été payées et le solde restant ne sera versé qu'une fois l'analyse des justificatifs de dépenses en fin de projet réalisée. Le montant de l'aide consommée est ainsi globalement supérieur au montant d'aide versé au 31/12/2019 (73,4 M€).

La figure ci-dessous présente l'utilisation de l'aide normalisée sur la dotation totale et la durée totale du projet (avant éventuelle prolongation). La consommation de l'aide des projets est comprise entre



85 et 99% de la dotation maximale autorisée, qu'ils soient en cours (points verts et bleus sur la figure) ou finalisés (points orange), à l'exception du projet arrêté prématurément (point orange à bordure rouge) qui a consommé 55% de la dotation maximale initialement autorisée par décision du Premier Ministre pour ce projet.

Le cumul des dépenses déclarées depuis le début des projets porte à 46% sur la masse salariale (figure

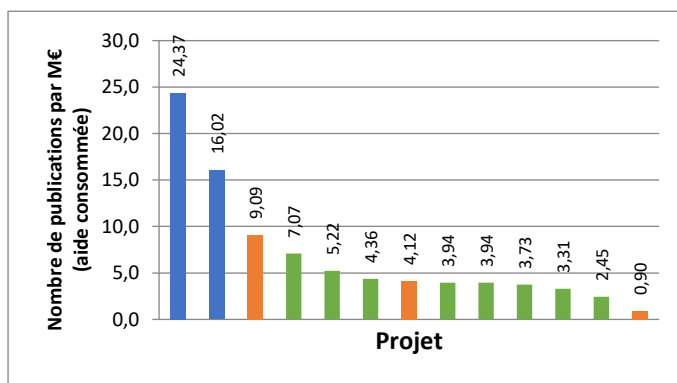


ci-contre). Il est ensuite réparti entre fonctionnement, prestations, équipement et missions (respectivement 16%, 12%, 4% et 3%). Conformément au règlement financier, les frais de gestion et de structure sont calculés sur une base forfaitaire qui diffère selon la catégorie de partenaires¹. Cette répartition est similaire à celle observée l'année précédente. Les éventuelles modifications par rapport aux prévisions initiales pour un projet donné sont conformes au règlement régissant les modalités d'attribution des aides applicables à ces projets.

3. Indicateurs des projets

- Publications

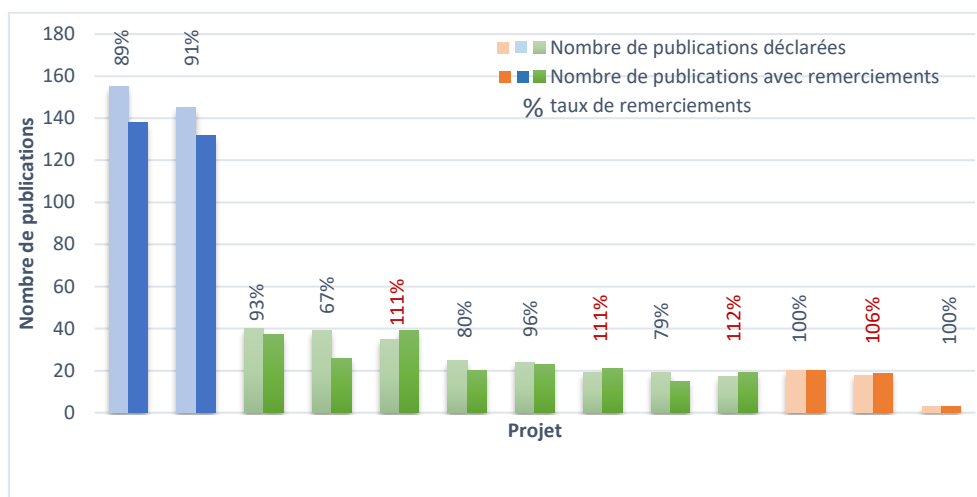
Un total de 559 publications est déclaré depuis le début des projets (3 à 138 par projet).



Rapporté au montant d'aide consommée, le nombre de publications varie de 0,9 à 24,4/M€ (figure ci-contre). Cette valorisation scientifique est en progression pour tous les projets en cours (valeur > 3,5 publications/M€ pour dix projets, alors que neuf projets atteignaient ce seuil l'an dernier).

La présence de remerciements aux financements obtenus dans le cadre du programme des investissements d'avenir pour le projet en

question est identifiée⁵ dans 67 à 100% des publications déclarées (512 publications, soit 92% des publications déclarées tous projets confondus). Ces remerciements sont parfois difficilement identifiables de manière automatisée car non conformes (référence à l'acronyme mais pas au numéro de convention attributive d'aide, erreur de numéro de convention...). Inversement, certains articles ont pu être identifiés via une recherche à partir des références de conventions dans le Web of Science alors qu'ils ne sont pas déclarés par le projet (quatre projets ont un taux de remerciement supérieur à 100%). Ceci peut être dû à un défaut de recensement ou il peut s'agir de publications indirectes (utilisation de résultats ou outils issus du projet donnant lieu à leur remerciement).



Une analyse bibliométrique a été menée sur l'ensemble des documents référencés dans *InCite* (527, soit 94% des publications déclarées) en classant les projets en trois groupes : ressources cultivées (« Agro », 8 projets représentés en vert dans les figures suivantes), ressources marines (2 projets représentés en bleu dans les figures suivantes) et substitution des matières fossiles (3 projets représentés en orange dans les figures suivantes), à chaque groupe correspondant un corpus de catégories du *Web of Science* (WoS) propre⁶.

Visibilité des publications : le corpus de publications a été cité 13 494 fois sur la période 2011-2019 ; 94% des articles sont cités au moins une fois et l'impact de citations⁷ est de 25,6.

Les figures ci-après montrent les données (pourcentage de documents cités et impact de citations) par projet au sein de chaque groupe de projets et précisent les valeurs françaises et mondiales observées pour les mêmes catégories WoS et la même période.

La forte majorité des publications sont citées au moins une fois. L'impact de citations des projets est généralement comparable, voire bien supérieur, aux valeurs françaises ou mondiales.

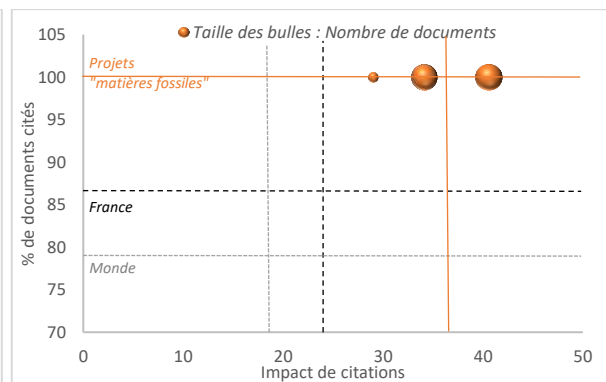
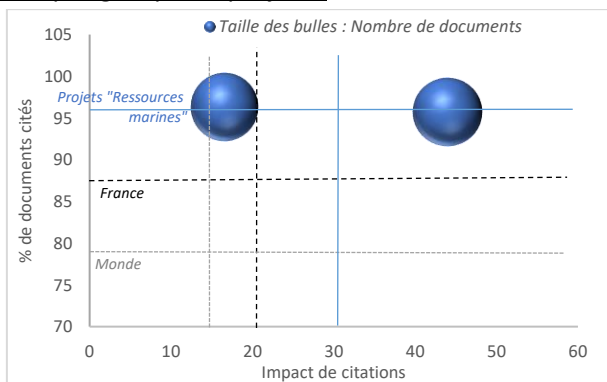
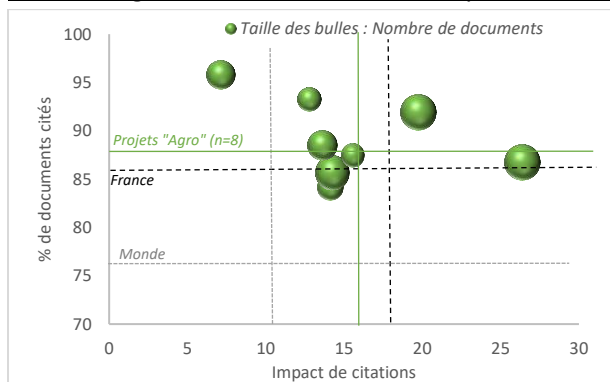
Il y a une plus forte proportion d'articles dans chacun des groupes de projets parmi les 10% plus cités au monde (top 10%) comparé aux données françaises dans les mêmes catégories WoS et la même période, ainsi que dans le top1% pour le groupe « Agro » et le groupe « ressources marines ». Soulignons cependant que le relativement faible nombre de publications peut limiter la portée de l'analyse des top10%, et plus encore des top 1%, en particulier au niveau projet.

⁵ Recherche Web of Science (WoS) du numéro de la convention attributive d'aide au sein du champs remerciements + vérification manuelle des publications non identifiées par cette recherche WoS.

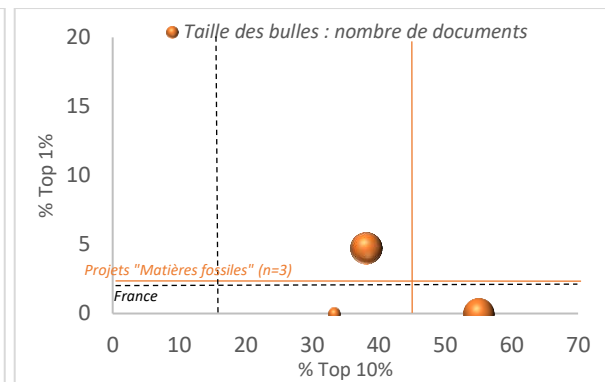
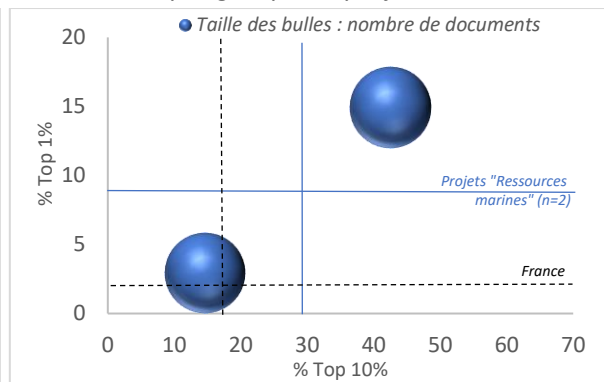
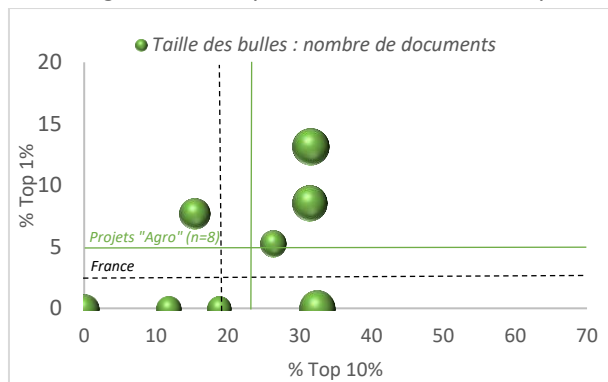
⁶ WoS category pour le groupe "Agro" : Plant Sciences, Agronomy ; pour le groupe "ressources marines": Microbiology, Biochemistry & Molecular Biology, Marine & Freshwater Biology, Plant Sciences, Ecology ; pour le groupe "matières fossiles": Biochemistry & Molecular Biology, Biotechnology & Applied Microbiology, Microbiology, Energy & Fuels.

⁷ Citation Impact = nombre moyen de citations par article = $\frac{\sum citations}{\sum documents}$

Pourcentage de documents cités et impact de citations par groupe de projets :



Pourcentage d'articles parmi les 10% et 1% les plus cités au monde par groupe de projets :



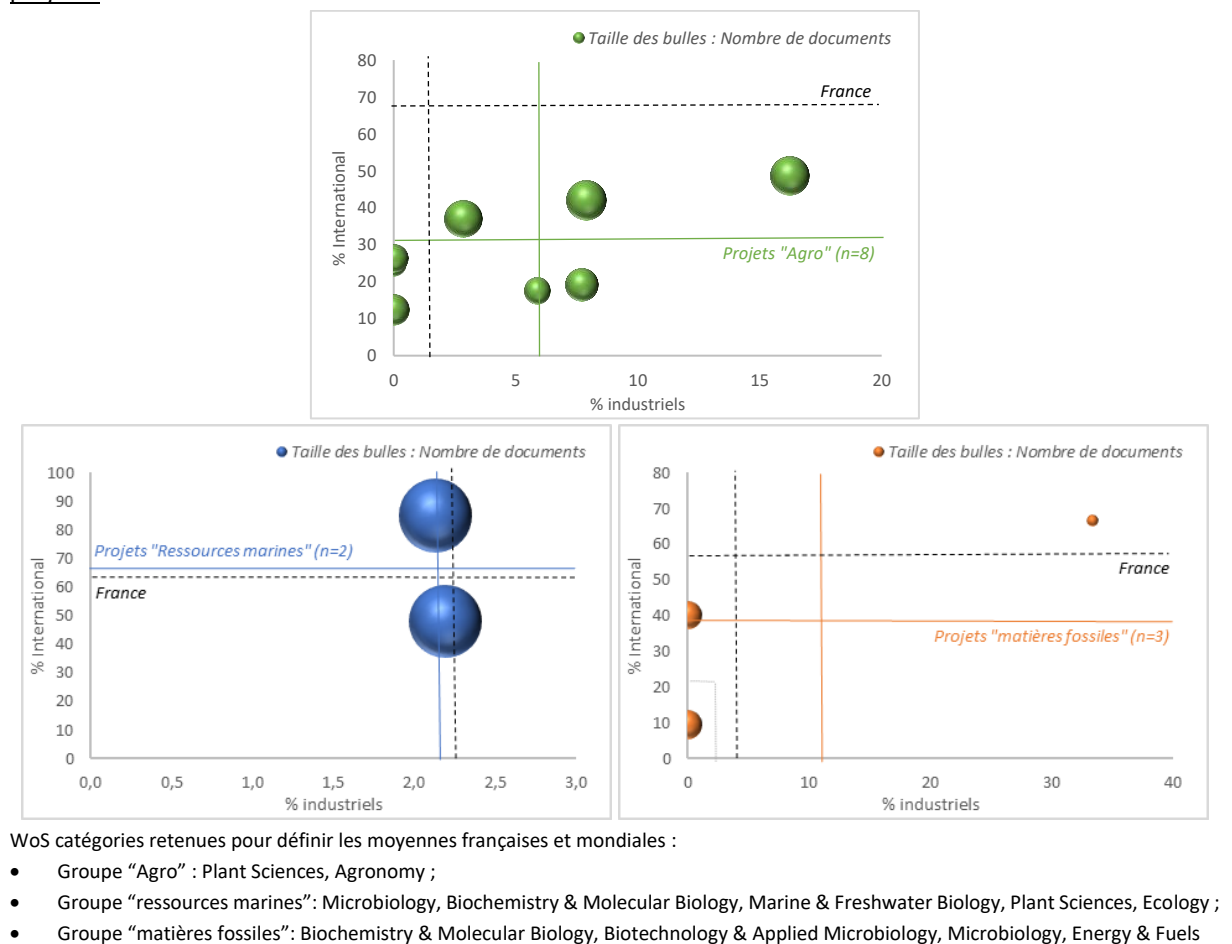
WoS catégories retenues pour définir les moyennes françaises et mondiales :

- Groupe "Agro" : Plant Sciences, Agronomy ;
- Groupe "ressources marines": Microbiology, Biochemistry & Molecular Biology, Marine & Freshwater Biology, Plant Sciences, Ecology ;
- Groupe "matières fossiles": Biochemistry & Molecular Biology, Biotechnology & Applied Microbiology, Microbiology, Energy & Fuels

Collaborations : bien que les consortia des projets impliquent systématiquement des industriels, aucun industriel n'est co-auteur des publications issues de 5 projets. On ne peut cependant exclure que certains industriels ne soient pas identifiés comme tels au sein de *InCite* par *Clarivate Analytics*.

Des industriels sont co-auteurs de 2,9 à 16,2% des publications de cinq projets en ressources cultivées, ce qui est bien supérieur à la moyenne française (1,6%) pour les mêmes catégories WoS et la même période. Les deux projets en ressources marines ont des industriels parmi leurs co-auteurs dans 2,13 et 2,19% de leurs publications, ce qui est du même ordre de grandeur que la moyenne française (2,16%) pour les mêmes catégories WoS et la même période. Un seul des trois projets en substitution des matières fossiles a des industriels parmi ses co-auteurs dans 33,3% de ses publications, ce qui est bien supérieur à la donnée française (4,13%) pour les mêmes catégories WoS et la même période. La présence de chercheurs de nationalités étrangères parmi les co-auteurs des publications issues des projets est généralement assez fréquente (9,5 à 85% des publications) bien qu'aucun partenaire étranger ne soit officiellement membre des consortia et ne bénéficie de financement du programme des investissements d'avenir.

Pourcentage de documents impliquant des industriels ou des internationaux parmi les co-auteurs par groupe de projets :

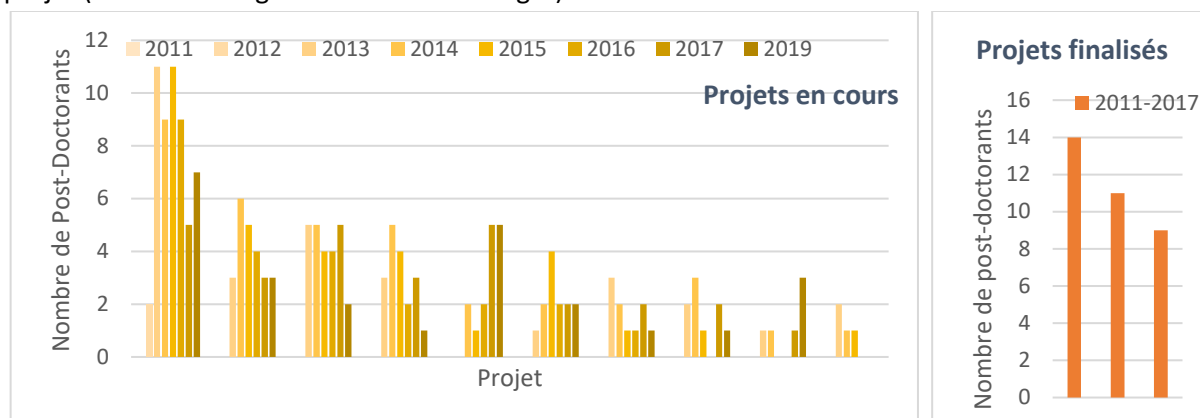


• **Doctorants et Post-doctorants**

Il a été déclaré 2 thèses CIFRE initiées en 2019 (31 en cumulé depuis le début des projets) et 7 soutenues (23 en cumulé). Neuf projets sont concernés.

Il n'y a pas de thèse totalement ou partiellement financée par la dotation PIA puisque la dépense n'est pas éligible dans le cadre de cette action.

Vingt-cinq post-doctorants sont déclarés en 2019 (9 projets) dont 8 étrangers recrutés à l'étranger (4 projets). Les projets finalisés avaient déclaré la participation de 34 post-doctorants sur la durée du projet (dont 11 étrangers recrutés à l'étranger).



- **Valorisation**

Au total, 33 brevets ont été déposés depuis le début des projets, dont 2 en 2019. Huit projets sont concernés.

- **Autres indicateurs**

Certains autres indicateurs font l'objet de commentaires au sein des rapports d'avancement :

- **La communication** : tous les projets rapportent leur participation à des conférences scientifiques, que ce soit oralement ou au travers de posters. La majorité des projets fait également état d'actions de communication destinées aux professionnels du secteur (agriculteurs, semenciers, transformateurs) ou au grand public (y compris enseignants et élèves) : publication d'articles ou de newsletters, organisation de débats. L'impact de ceux-ci non seulement sur le public visé mais aussi éventuellement sur les choix scientifiques réalisés dans le cadre du projet reste difficile à mesurer au travers des rapports d'avancement.
- **Les actions de formation** : elles sont difficiles à mesurer au travers des rapports d'avancement car font parfois partie intégrante des programmes de travail et parfois mises en exergue au niveau des actions de diffusion et valorisation. Les publics concernés varient d'un projet à l'autre (masters, professionnels du secteur, scolaires, enseignants, membres du consortium).
- **Les publications scientifiques indirectes** : certains projets recensent les publications scientifiques utilisant les résultats du projet mais non issues directement du projet. Leur nombre paraît encore modeste à ce stade, mais l'exhaustivité d'un tel recensement semble complexe à assurer.
- **Le transfert** d'informations, de matériel ou de résultats du projet à des utilisateurs au sein ou en-dehors du projet : le GIS biotechnologies vertes (GISbv) a développé la plateforme « DeméTeR PIA », une plateforme de gestion des demandes de transfert de résultats issus de projets de biotechnologies et bioressources. Un questionnaire à compléter en ligne permet de tracer chaque transfert envisagé (WP dont est issu le résultat, catégorie de résultat, usage suite au transfert souhaité, destinataire souhaité). Cinq projets utilisent cet outil.

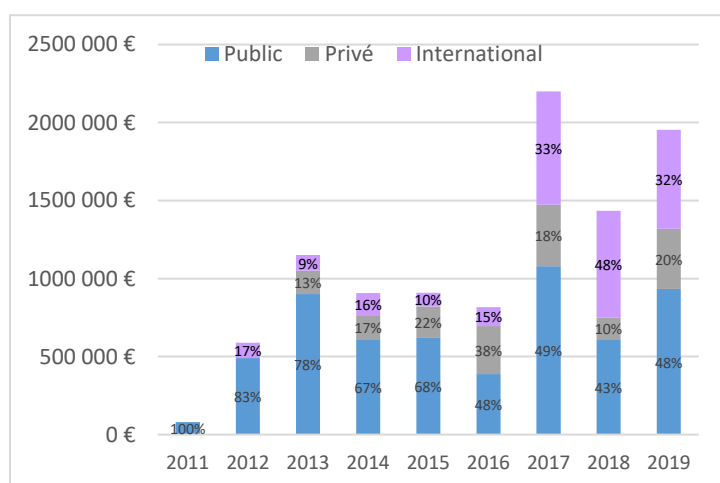
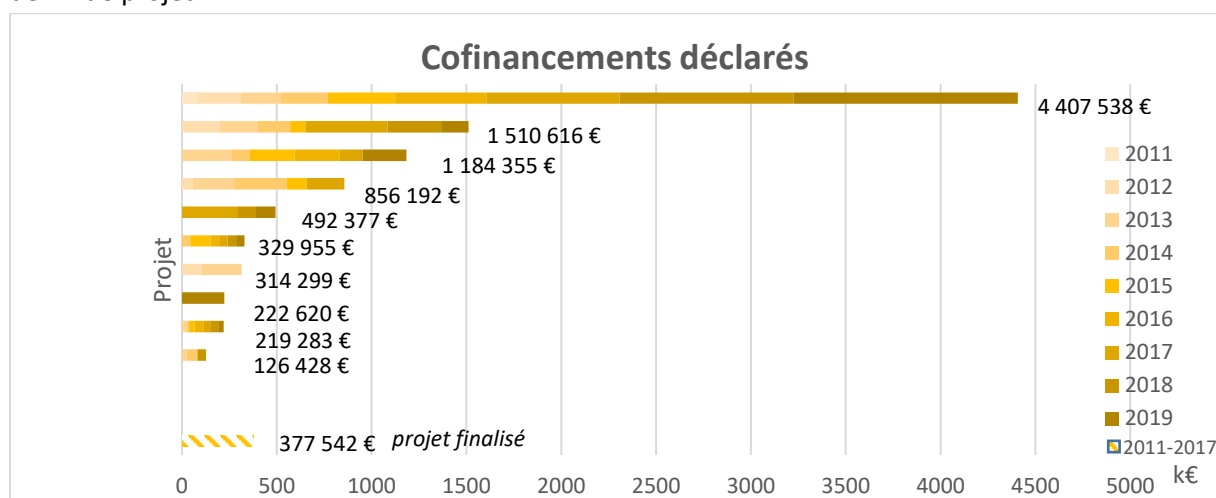
Il serait intéressant d'identifier un indicateur quantitatif ou qualitatif plus ciblé sur les partenaires industriels, leur utilisation des résultats des projets et l'impact de cette utilisation. De telles

informations sont attendues pour les rapports de fin de projet afin de mettre en exergue l'impact des financements obtenus.

4. Financements par effet levier

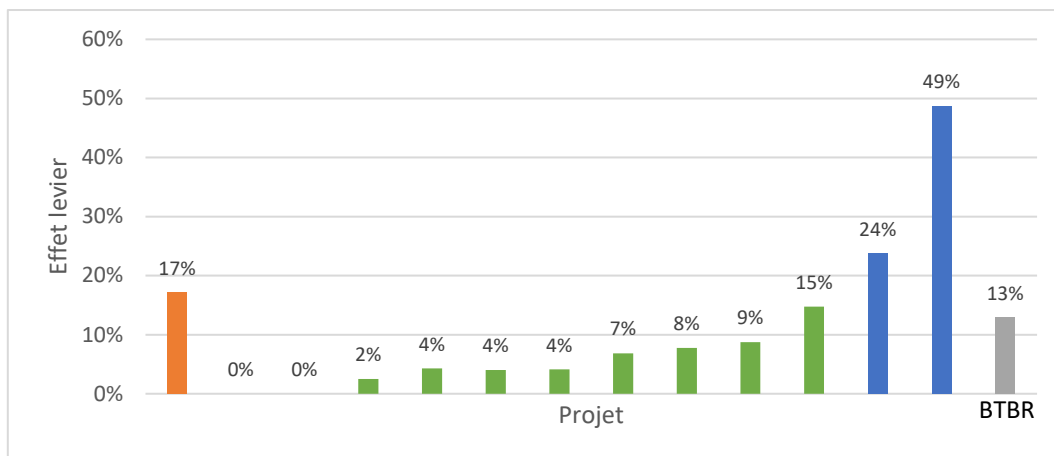
Les **cofinancements** sont entendus ici comme les sommes s'ajoutant à la dotation PIA des projets en provenance de sources extérieures aux établissements partenaires des projets. Les apports de ceux-ci ne sont donc pas inclus dans les montants indiqués.

Un total de 10 M€ de cofinancements est déclaré entre 2011 et 2019, dont 1,9 M€ pour la seule année 2019. Deux projets finalisés n'ont déclaré aucune source de financement extérieure. Certains projets n'ont déclaré leurs cofinancements que sur une courte période (en début de projet ou uniquement depuis un ou deux ans) mais ont prévu de réaliser ce recensement plus précisément pour le rapport de fin de projet.



Les cofinancements d'origine publique et nationale (régions, collectivités, agences de financement) représentent près de la moitié des cofinancements déclarés en 2019.

Rapportés aux montants d'aide consommée, les montants de cofinancements déclarés correspondent à un effet levier global de 13%, très variable d'un projet à l'autre, mais qui devrait être plus significatif suite à un recensement plus exhaustif de ces cofinancements sur la durée des projets au moment de la clôture.



5. Faits marquants de quelques projets en cours de suivi

AMAIZING (maïs) :

Le projet AMAIZING est dédié au développement des connaissances et des outils visant à sélectionner de nouvelles variétés de maïs aux performances améliorées en terme de résistance aux changements climatiques. Un article majeur a été publié en 2019 dans *Nature Genetics*⁸ portant sur un nouveau modèle de prédiction génomique du rendement du maïs aux conditions environnementales. Cet article est le fruit d'une collaboration entre des chercheurs du projet Amaizing, du projet d'infrastructure nationale en biologie et santé « PHENOME » également soutenu dans le cadre des programmes d'investissements d'avenir et de chercheurs néerlandais de Wageningen University & Research (WUR). Ce nouvel outil offre de bonnes perspectives pour des programmes de sélection visant le développement de nouveaux hybrides adaptés à la diversité des conditions climatiques actuelles et futures.

BreedWheat (blé) :

BreedWheat a pour but de soutenir la compétitivité de la filière française de sélection du blé en répondant aux enjeux de société pour une production durable et de qualité. Les premières années du projet ont notamment permis de constituer un "panel de diversité" de 4 600 accessions représentant la diversité mondiale. Le génotypage, phénotypage et la caractérisation de ce panel a donné lieu à un article publié en 2019 dans *Science Advances*⁹ montrant que la structure génétique des variétés de pays (landraces) peut être expliquée par les anciennes routes de migration humaines, avec l'apparition de nouveaux allèles enrichis de variations structurales qui pourraient être la signature d'introgressions de parents sauvages après 1960. La liste des 4 600 accessions et les données de phénotypage générées sont aujourd'hui disponibles à la communauté scientifique. Un nouveau "panel d'association" de 450 lignées a été sélectionné à partir du "panel de diversité" et phénotypé. La liste de ces 450 accessions est disponible à la communauté internationale sur demande. Deux vagues de neuf populations recombinantes sont en cours de développement dans le but d'introduire de la diversité génétique dans du matériel élite français. Ces populations seront partagées entre tous les partenaires de BreedWheat ayant contribué à leur développement.

⁸ Millet, E.J., Kruijer, W., Coupel-Ledru, A. et al. Genomic prediction of maize yield across European environmental conditions. *Nat Genet* 51, 952–956 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0414-y>

⁹ F. Balfourier, S. Bouchet, S. Robert, R. De Oliveira, H. Rimbert, J. Kitt, F. Choulet, International Wheat Genome Sequencing Consortium, BreedWheat Consortium, E. Paux, Worldwide phylogeography and history of wheat genetic diversity. *Sci. Adv.* 5, eaav0536 (2019) <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav0536>

PeaMUST (pois et féverole) :

L'objectif du projet PeaMUST est de développer de nouvelles variétés de pois et d'optimiser leurs interactions symbiotiques pour stabiliser le rendement et la qualité des graines de pois, dans le contexte du changement climatique et de la réduction de l'utilisation des pesticides.



Le grand rendez-vous biennal de génétique et génomique des légumineuses a été co-organisé en 2019 à Dijon par des partenaires de PeaMUST (Vitagora et l'UMR Agroécologie de l'INRAE de Dijon). Cet évènement incontournable pour la communauté des légumineuses a donc été une formidable opportunité d'échanger sur ces cultures, leurs atouts et leurs défis, avec près de 235 chercheurs et acteurs de la filière venus de plus de 30 pays du monde. La conférence a traité de thématiques et disciplines très variées (génomiques, génomique

fonctionnelle, biologie et qualité des graines, diversité des légumineuses, développement de la plante et signalisation, la génomique pour des services agro-écologiques, symbioses, résistance aux stress abiotiques, sélection génomique, résistance aux stress biotiques) par le biais de 12 conférenciers internationaux, près de 80 communications orales et 116 posters, et a été l'occasion de communiquer largement sur les nombreux outils et stratégies visant à accélérer la sélection du pois et de la féverole développés dans le cadre du projet PeaMUST. Des visites d'essais au champ et de plateformes expérimentales ont clôturé une semaine riche en échanges scientifiques.

SUNRISE (tournesol) :

Le projet SUNRISE vise à améliorer la production d'huile issue de la culture du tournesol, dans des conditions adaptées au changement climatique et respectueuses de l'environnement. Une plateforme de phénotypage automatisée (Heliaphen) a été conçue dans le cadre du projet pour l'observation des réponses morphologiques et physiologiques des plantes de tournesol soumises à un faible apport hydrique durant tout son cycle de développement. Un article paru en 2019 dans *Frontiers in Plant Science*¹⁰ décrit cette plateforme et illustre comment elle peut aider à l'identification de l'architecture génétique contrôlant les traits de réponse complexes et faciliter l'estimation des paramètres du modèle écophysologique pour définir des idéotypes (c'est-à-dire des génotypes avec des valeurs de trait spécifiques) adaptés à différentes conditions environnementales.



Heliaphen est une plateforme de 650 m² pouvant accueillir 1300 plantes (A) munie d'un robot capable de ramasser les pots, de les peser et de les arroser, et de phénotyper des plantes individuelles (B).

¹⁰ Gosseau F, Blanchet N, Varès D, Burger P, Campergue D, Colombet C, Gody L, Liévin J-F, Mangin B, Tison G, Vincourt P, Casadebaig P and Langlade N. Heliaphen, an Outdoor High-Throughput Phenotyping Platform for Genetic Studies and Crop Modeling. *Front. Plant Sci.* 9:1908 (2019) DOI: 10.3389/fpls.2018.01908.

Oeanomics (plancton) :

Le projet OCEANOMICS vise à promouvoir, en France, une utilisation rationnelle et durable du plancton océanique et à révéler son potentiel biotechnologique en s'appuyant sur l'expédition *Tara Oceans*. L'année 2019 est marquée par la publication dans *Cell* de deux articles¹¹ portant sur l'étude des gradients latitudinaux et les prédictors mondiaux de la diversité du plancton parmi les archées, les bactéries, les eucaryotes et les grands clades de virus, à l'aide de données moléculaires et d'imagerie des données issues de la base de données *Tara Oceans*. Les résultats montrent que les espèces planctoniques sont réparties de manière inégale et qu'elles sont susceptibles de s'adapter différemment aux conditions environnementales entre l'équateur et les pôles. Il est en effet observé un net déclin de la diversité de la plupart des groupes planctoniques vers les pôles, principalement en raison de la faible température des eaux polaires à cette latitude. Les projections dans le futur suggèrent qu'un réchauffement sévère de la surface des océans d'ici la fin du 21^{ème} siècle pourrait conduire à une tropicalisation de la diversité de la plupart des groupes planctoniques dans les régions tempérées et polaires. Ces changements peuvent avoir de multiples conséquences sur le fonctionnement et les services rendus par les écosystèmes marins, avec des conséquences importantes plus particulièrement en termes de séquestration du carbone, de ressources pour la pêche et pour la conservation marine.

¹¹ G. Salazar, L. Paoli, A. Alberti et al. Gene expression changes and community turnover differentially shape the global ocean metatranscriptome. *Cell* 179:1068-1083 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.014>
F.M. Ibarbalz, N. Henry, M.C. Brandao, et al. Global trends in marine plankton diversity across kingdoms of life. *Cell* 179:1084-1097 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.008>