

L'industrie des biotechnologies : contraintes et opportunités

Les biotechnologies modernes exploitent nos connaissances croissantes des mécanismes de fonctionnement des êtres vivants. Leur développement repose sur le passage dans le monde industriel de techniques issues de la recherche. Ainsi, les progrès de la recherche génétique profitent directement aux industries des biotechnologies, qui utilisent par exemple couramment des organismes génétiquement modifiés (OGM) pour des applications très diverses.

Santé, alimentation, énergie, agriculture... entre autres bénéficient des biotechnologies. Pour faire face à des besoins croissants, notamment dans l'univers de la santé, les industries des biotechnologies se développent rapidement partout dans le monde, avec toutefois des différences fortes, liées notamment au contexte législatif et réglementaire de chaque pays. Ainsi,

les moratoires successifs sur les OGM décidés par l'Union Européenne depuis 1998 ont eu pour conséquence de limiter les recherches en Europe et ont certainement contribué à ce que certains pays (particulièrement les Etats-Unis) prennent une avance considérable dans ce domaine.

Aujourd'hui, favoriser localement le développement et le maintien d'industries des biotechnologies nécessite, comme pour les autres entreprises innovantes, de réunir des conditions de nature différente : proximité d'un milieu scientifique ouvert aux échanges avec le privé, bassin économique dynamique, accès à Internet haut débit, moyens de communication, soutien des pouvoirs publics notamment locaux ... mais aussi une attention particulière portée aux jeunes souhaitant se lancer dans l'aventure de la création d'une entreprise.

sommaire

La diversité de l'industrie des biotechnologies.....	p. 1
Les techniques de base en biotechnologies.....	p. 4
Biotechnologies et médicaments	p. 6
Biotechnologies et diagnostic médical	p. 8
Les plantes OGM	p. 9
Les biotechnologies au service d'une industrie moins polluante ...	p. 11
Conditions de développement des entreprises de biotechnologies ..	p. 14
Economie des biotechnologies	p. 16
Références	p.18

La diversité de l'industrie des biotechnologies

*Que désigne-t-on sous le nom
de biotechnologies ?*

Aujourd'hui, le mot biotechnologie désigne des technologies de pointe exploitant des processus cellulaires ou moléculaires, grâce au génie génétique (par exemple la transformation d'amidon en sucre, la production d'hormones comme l'insuline, etc.).

([21], [37] p. 108, [53] pp. 1-2, [61] p. 33)

*Les biotechnologies existent-elles
depuis longtemps ?*

L'homme utilise les biotechnologies depuis l'aube de l'humanité, souvent sans le savoir. Ce mot recouvre des techniques très diverses. Ainsi, depuis 10 000 ans, l'homme a sélectionné empiriquement les plantes et les animaux domestiques les plus intéressants pour lui. Aujourd'hui, cette sélection se fait sur une base scientifique : c'est la sélection génétique. L'homme exploite

VOICI LE PREMIER MOUTON
GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ
JACQUARD



aussi les micro-organismes pour fabriquer des aliments (pain, fromage, boissons alcoolisées, etc.) et des vêtements (cuir, lin, etc.).

A partir de 1900, les progrès de la biologie ont permis d'améliorer ces techniques et leur ont donné une très grande efficacité.

Depuis 1970, l'essor explosif de la biologie moléculaire a révolutionné les biotechnologies. Cela s'est traduit notamment par l'invention du génie génétique, qui rend possible la manipulation des gènes un à un, leur modification et leur introduction à volonté dans n'importe quel organisme.

([21], [53] pp. 1-2, [61] p. 33)

Pourquoi parle-t-on aujourd'hui d'une industrie des biotechnologies ?

L'objectif fondamental de tous les processus industriels est de fabriquer à moindre coût un produit parfaitement défini en grande quantité avec une qualité constante. Aujourd'hui les biotechnologies permettent de maîtriser une production massive de cellules ou d'organismes génétiquement identiques. Il est donc possible d'utiliser les produits des biotechnologies dans un cadre industriel. Ainsi, les biotechnologies peuvent permettre à un industriel d'améliorer ses procédés de fabrication, en modernisant ou en remplaçant des techniques plus anciennes. L'introduction des biotechnologies ne se justifie économiquement que par une baisse significative des coûts de production.

Les biotechnologies permettent aussi de créer des produits inconcevables auparavant ; le coût de production est alors un critère secondaire.

([21], [32] pp. 9-10, pp. 35-42, [53] pp. 17-22, [70] p. 120, p. 124)

Qu'est-ce qui a permis aux biotechnologies d'atteindre un stade industriel ?

Dans le domaine des biotechnologies, la production en masse de produits d'une qualité constante, caractérisant les processus industriels, est possible grâce à trois outils de base :

- La maîtrise des techniques de cultures de cellules (humaines, animales, végétales, micro-organismes), qui permet de maintenir longtemps des cultures cellulaires de caractéristiques constantes. Elle a notamment permis la production massive de réactifs pour le diagnostic médical (anticorps monoclonaux) et de molécules complexes pour les industries chimiques et agroalimentaires (enzymes, arômes, etc.).
- Le génie génétique, qui permet de modifier de façon contrôlée le génome d'un organisme.
- L'informatique, sans laquelle il est impossible de traiter et d'exploiter l'information génétique.

([20], [21], [53] pp. 17-22)

Dans quels domaines les biotechnologies trouvent-elles des applications ?

Les biotechnologies interviennent dans les domaines de la santé, de l'agriculture, de l'agroalimentaire, de la chimie, de l'énergie et de la protection de l'environnement.

Dans les brasseries par exemple, les biotechnologies se sont substituées aux techniques artisanales. Maintenant, le contrôle de la fabrication et la sélection des levures assurant la fermentation, permettent d'obtenir une bière de qualité et de goût constants.

Les enzymes introduites dans les lessives permettent de laver le linge à basse température, sans ajouter de phosphates, diminuant ainsi la consommation d'énergie et limitant la pollution.

Les biotechnologies rendent possible la création de produits inédits, inconcevables sans leur intervention : par exemple l'érythropoïétine (EPO) pour le traitement de certaines anémies.

Les biotechnologies sont aussi utilisées pour résoudre de nombreux problèmes de détection et de traçabilité. Le génie génétique est notamment utilisé dans le cadre de :

- La répression des fraudes (pour s'assurer de l'absence d'OGM dans un aliment, par exemple).
- La recherche de paternité (comparaison de génomes).
- La police scientifique (déterminer si l'ADN retrouvé sur le lieu d'un crime - trace de sang par exemple - et celui d'un suspect sont identiques).
- La lutte contre le terrorisme, qui a ouvert tout récemment un nouveau champ aux biotechnologies. Elle nécessite en effet d'étendre les programmes de détection et de lutte contre les microbes les plus dangereux pour l'homme à ceux créés en vue de leur possible utilisation comme arme bactériologique.

([37] p. 111, [53] pp. iv-vi, [70] p. 118, [90], [91])

Les biotechnologies peuvent-elles contribuer à améliorer la santé dans les pays en voie de développement ?

Potentiellement les traitements issus des biotechnologies pourraient être mieux adaptés aux contraintes des pays en développement : absence de chaîne du froid, mauvaises conditions d'hygiène, faiblesse des revenus.

Les objectifs prioritaires de l'Organisation mondiale de la santé sont :

- La réalisation de diagnostics précoces et précis pour les maladies infectieuses.
- La création et, dans la mesure du possible, la production locale de vaccins contre les principales maladies infectieuses (essais en cours sur la vaccination contre le paludisme).

- La réalisation de formes adaptées pour les médicaments et les vaccins (vaccination par voie orale, etc.).

([55], [68])

Dans quels secteurs les entreprises de biotechnologies sont-elles le plus actives en Europe ?

61 % des entreprises européennes de biotechnologies travaillent en priorité pour la santé (un tiers pour des outils de diagnostic et deux tiers dans le secteur du médicament), 32 % pour l'agriculture, l'agroalimentaire et la santé animale et 7 % pour l'environnement. L'équilibre entre les différentes technologies est resté stable ces vingt dernières années, à l'exception notable de l'émergence de la bioinformatique et de la baisse relative des processus biotechnologiques comme les fermentations ou la dépollution.

L'Europe se distingue des Etats-Unis par la faiblesse des recherches sur les plantes OGM (organisme génétiquement modifié) : entre 1998 et 2002, le nombre d'expériences sur les plantes OGM a diminué de 87 % en Europe alors qu'il est resté stable aux Etats-Unis. Les grandes entreprises poursuivent leurs recherches hors de l'Europe et les PME européennes ont pratiquement abandonné.

([37] p. 111, [49], [61] pp. 40-42, [71] pp. 7-8)

Dans quels secteurs les entreprises de biotechnologies sont-elles le plus actives en France ?

La France est le pays européen qui possède la plus forte proportion d'entreprises de biotechnologies travaillant pour l'agriculture et l'agroalimentaire (44 % des entreprises en incluant le secteur vétérinaire contre 32 % dans l'ensemble de l'Europe des Quinze). Ceci reflète l'importance de ces secteurs dans l'économie française. Le secteur agroalimentaire regroupe

environ 4 200 entreprises occupant 372 300 salariés pour un chiffre d'affaires de 100 milliards d'euros, la pharmacie environ 270 entreprises employant 94 500 personnes pour un chiffre d'affaires de 28,5 milliards d'euros. Le secteur des biotechnologies, lui, est encore modeste : 11 000 personnes pour environ 300 entreprises et un chiffre d'affaires de 2 milliards d'euros (72 % des entreprises ont un chiffre d'affaires inférieur à 1,5 million d'euros).

Un peu plus de la moitié des 39 hectares d'essais en champ autorisés en France en 2001 sont utilisés par les entreprises, principalement par une société de biotechnologies spécialisée dans la production de médicaments à partir de plantes OGM. Le reste des surfaces est occupé par les cultures des équipes de recherche publiques.

La proportion d'entreprises spécialisées en génomique (étude de l'information génétique) ou dans les techniques de fermentation est plus élevée en France et en Allemagne que dans le reste de l'Europe.

([37] p. 111, [46], [49], [61] pp. 40-42, [79], [95], [96] p. 6)

Quel est le développement actuel des biotechnologies dans les principaux pays industrialisés ?

Différents indicateurs peuvent être retenus pour apprécier la vitalité des industries des biotechnologies. Globalement, les Etats-Unis et l'Union Européenne sont très proches en nombre d'entreprises de biotechnologies (aux environs de 1300/1400). Mais des disparités profondes apparaissent si l'on affine ces données. Ainsi, environ 300 entreprises sont cotées en Bourse aux Etats-Unis, contre moins de 100 dans l'Union Européenne. Les sociétés américaines sont donc plus importantes et disposent de moyens financiers plus étendus.

On constate aussi une forte vitalité de certains pays qui ont clairement fait le

choix de favoriser ces industries. Des pays comme Israël, la Suède, la Suisse, la Finlande, le Danemark, l'Irlande ou la Norvège comptent, rapportées à leur population, beaucoup d'entreprises dédiées aux biotechnologies. Il y a ainsi 3 à 4 fois plus d'entreprises par habitant en Israël ou en Suède qu'en France.

A l'opposé, certains pays n'ont jusqu'à présent accordé que peu d'intérêt à ces industries. Ainsi, l'Italie ou l'Espagne comptent 5 fois moins d'entreprises de biotechnologies par habitant que la France.

([45], [49], [61] p. 34)

Quels pays déposent des brevets dans les domaines des biotechnologies ?

Les Etats-Unis sont largement en tête du classement des dépôts de brevets liés aux biotechnologies. En 1999, près de 52 % des brevets déposés en Europe étaient d'origine américaine. La situation est très variable au sein de l'Europe. Rapporté au nombre d'habitants, le nombre de brevets déposés par le Danemark est 1,7 fois plus grand qu'aux Etats-Unis, qui déposent 2,6 fois plus de brevets par habitant que la France.

Il n'existe pas une telle différence pour l'activité de recherche (mesurée en nombre de publications scientifiques par habitant). Les Etats-Unis ont une production du même ordre de grandeur que celle de l'Europe, et seulement 1,3 fois plus de publications en biotechnologie/habitant que la France. Ces chiffres traduisent la différence de vitalité commerciale autour de ces technologies entre les Etats-Unis et l'Europe. Le passage entre la recherche et ses applications industrielles se fait plus facilement et rapidement aux Etats-Unis. Les chercheurs n'hésitent pas à lancer leur entreprise, et ils disposent pour cela de soutiens financiers privés plus importants et plus facilement mobilisables.

([94])

Les techniques de base en biotechnologies

Quelles sont les bases scientifiques des biotechnologies ?

Les biotechnologies modernes exploitent nos connaissances croissantes des mécanismes de fonctionnement des êtres vivants.

L'unité élémentaire des êtres vivants est la cellule. Sa taille est de quelques centièmes de millimètre (un homme est composé d'environ cent mille milliards de cellules). Elle comporte un noyau, entouré d'un cytoplasme.

Le génome est localisé dans le noyau. Il est composé de gènes. Les gènes contiennent notamment l'information nécessaire pour que la cellule fabrique les enzymes et les hormones. Les enzymes accélèrent les réactions chimiques nécessaires à la vie. Par exemple, elles découpent l'amidon des féculents en sucre et transforment le sucre en énergie.

Les cellules contiennent aussi des produits de réserve (matière grasse, sucre, amidon, etc.).

([20], [86])

Qu'appelle-t-on mutation, génie génétique et OGM ?

Une mutation est une modification du génome. Les mutations se produisent spontanément. Elles peuvent aussi être provoquées artificiellement par des radiations, des produits chimiques ou par génie génétique. La plupart des mutations n'ont pas de conséquences visibles. Cependant, certaines changent le fonctionnement des êtres vivants. C'est pour cela que les mutations constituent un des moteurs de l'évolution.

Le génie génétique désigne l'ensemble des techniques permettant d'introduire dans un organisme vivant un ou plusieurs gènes, même s'ils proviennent d'une autre espèce. Transférer un gène d'un organisme à un autre se dit « cloner un gène »

et les organismes ainsi obtenus sont appelés « organismes transgéniques » ou bien « organismes génétiquement modifiés » (OGM). Le premier animal OGM (une souris) a été obtenu en 1981 et la première plante OGM en 1983 (un tabac). Le génie génétique est utilisé chez l'homme dans le but de traiter des maladies. On parle alors de thérapie génique. Le premier succès a été obtenu en 2000 avec la guérison en France de « bébés bulles ». Son utilisation reste cependant isolée en raison d'effets secondaires graves (notamment le déclenchement inopiné de cancers).

([28], [38] pp. 99-102, [67])

Qu'est-ce que le clonage ?

Le terme de clonage s'applique aux différentes techniques visant à obtenir un clone.

Un clone est un ensemble d'individus, issus d'un même ancêtre, génétiquement identiques. Il peut s'agir de cellules ou d'êtres vivants complexes. Depuis la naissance de la brebis Dolly, et par abus de langage, on applique aussi le terme de clone à un individu unique obtenu au laboratoire par les techniques de transfert d'un noyau de l'individu cloné dans un ovule privé de noyau.

Le clonage est le mode de multiplication naturel des micro-organismes.

Il est courant chez les plantes, avec le bouturage et le marcottage qui permettent la propagation d'individus génétiquement identiques à la plante mère.

Le clonage des animaux d'élevage reste encore du domaine de la recherche.

([1], [72], [76])

Comment clone-t-on les plantes actuellement ?

Les techniques actuelles de clonage des plantes reposent sur des travaux de

recherche remontant aux années 1930. Ces recherches visaient à maîtriser les cultures de cellules végétales dans des conditions totalement artificielles.

Dans les années 1950, il est devenu possible de régénérer une plante complète à partir d'une culture de cellules. Cette technique est utilisée systématiquement pour débarrasser de leurs virus les variétés intéressantes et éviter leur disparition. Elle a par exemple permis de sauver la variété de pommes de terre « Belle de Fontenay » en 1954.

Une autre étape a été franchie vers 1960, avec le micro-bouturage (appelé aussi micro-propagation). Cette technique permet de produire en quantité orchidées et rosiers (400 000 plants de rosiers par an à partir d'un unique pied-mère sans le détruire). Elle est appliquée à une très grande variété de plantes depuis 1980.

([1], [9], [12], [77])

Quelle est l'importance des enzymes pour les biotechnologies ?

Les enzymes sont des protéines. Elles sont au cœur du fonctionnement des êtres vivants car elles accélèrent toutes les réactions chimiques qui se produisent dans les cellules. Par exemple, ce sont des enzymes qui permettent de faire de la bière avec de l'orge et de la levure. Cette transformation met en jeu toute une batterie d'enzymes, chacune d'elles réalisant une étape bien spécifique. Il y a notamment celles de la graine, qui transforment l'amidon en sucre (le maltage), puis celles de la levure de bière, qui transforment le sucre en alcool et en gaz carbonique (la fermentation).

Les enzymes permettent une chimie douce car elles travaillent dans des conditions compatibles avec la vie alors que les catalyseurs chimiques nécessitent souvent des environnements très

agressifs (température, pression, acidité) pour être actifs. Par exemple, la synthèse chimique de l'alcool nécessite une température supérieure à 250°C et une pression de 50 atmosphères alors que les micro-organismes la réalisent à température ambiante.

([87])

Qu'est-ce que le génie enzymatique ?

Le génie enzymatique consiste à substituer aux méthodes classiques de la chimie industrielle des techniques fondées sur l'utilisation d'enzymes. Ceci inclut l'identification et la mise au point d'enzymes adaptées aux contraintes industrielles.

A l'état naturel, les enzymes présentes chez les êtres vivants ne sont pas toujours adaptées aux contraintes d'un processus industriel (lavage à 10° C ou à 70° C, eau très basique ou très acide, etc.). Les gènes d'un organisme contiennent l'information nécessaire à la fabrication des enzymes par ses cellules. La mutation d'un gène peut aboutir à une modification de l'activité de l'enzyme correspondante. L'évolution dirigée permet de modifier une enzyme par mutation jusqu'à ce qu'apparaisse une variante possédant les qualités souhaitées.

Ensuite, il faut adapter la méthode mise au point au laboratoire pour permettre son utilisation dans le cadre d'une application à l'échelle industrielle. Cette étape est délicate car il est difficile d'obtenir qu'un phénomène biologique observé au laboratoire dans un petit appareil où tout est bien contrôlé, se reproduise à l'identique dans

des conditions de production de type industriel. Il faut pour cela inventer un appareillage ad hoc. Ceci demande un savoir-faire particulier et d'importants moyens financiers pour la conception et la construction des équipements.

Le génie enzymatique est largement utilisé dans l'industrie agroalimentaire et celle des détergents (90 % des lessives contiennent des enzymes, les « enzymes gloutons »). Une industrie plus respectueuse de l'environnement (durabilité industrielle) est en train d'émerger grâce à lui.

([7], [18], [21], [53] pp. 89-92, [78], [87])

Quelle est l'importance de l'informatique pour les biotechnologies ?

L'informatique est indispensable au développement des biotechnologies. La biologie moderne produit des centaines de milliards de données et leur volume double tous les ans. Pour obtenir à partir de ces informations des connaissances sur le fonctionnement des êtres vivants et l'organisation des gènes, il est nécessaire de les comparer entre elles. Ceci conduit à effectuer des milliards de comparaisons. C'est pour cela qu'aujourd'hui, la puissance informatique des leaders mondiaux de la génomique dépasse celle de tous les autres secteurs d'activité, hormis les applications militaires du nucléaire.

Actuellement, les entreprises et les laboratoires de biotechnologies, quelle que soit leur taille, ne peuvent se développer sans une informatique puissante pour :

- Accéder dans de bonnes conditions (Internet à haut débit) à l'ensemble des

informations disponibles au niveau mondial (résultats des recherches, logiciels d'exploitation les plus récents, etc.).

- Assurer le suivi et la valorisation de leurs travaux de recherche ainsi que pour contrôler leurs procédures de fabrication (traçabilité).

L'augmentation des performances de l'informatique dédiée à la biologie passe par l'élaboration de nouveaux concepts et modèles mathématiques. Ces recherches n'ont pas de finalité industrielle immédiate.

([24] pp. 8-9, [35], [43] pp. 5-9, [53] pp. 30-31)

Quel est l'apport des micro-technologies et des nanotechnologies aux biotechnologies ?

Jusqu'au milieu des années 1970, les biologistes avaient besoin de plusieurs grammes de matière pour faire une expérience. Grâce aux micro-technologies, ils ont pu travailler efficacement avec quelques milligrammes, ce qui a permis par exemple de diminuer le volume des prélèvements pour les analyses médicales. Les micro-technologies permettent aussi, par exemple, de détecter des quantités infimes de matière ou de vérifier l'absence de microbes dans l'eau.

L'objectif des nanotechnologies est d'aller encore plus loin et de construire des dispositifs capables d'analyser une cellule isolée et d'opérer à l'échelle d'une molécule. Pour le traitement des cancers par exemple, les nanoparticules, médicaments du futur, pourraient atteindre et détruire les cellules cancéreuses et elles seules.

([53] pp. 20-22)

Biotechnologies et médicaments

Quelles ont été les étapes de l'introduction des biotechnologies en pharmacie ?

L'introduction des biotechnologies en pharmacie est récente car, en dehors des vaccins et sérums qui datent de la fin du XIX^{ème} siècle, les médicaments ont été produits jusqu'ici par l'industrie chimique.

Fin 1970, les premières entreprises de biotechnologies ont été créées aux Etats-Unis pour commercialiser les traitements issus du programme public américain de recherche sur le cancer. Les créations d'entreprises s'inscrivaient dans la politique générale de privatisation adoptée par les Etats-Unis. A la même époque, une démarche analogue a été suivie par le Royaume-Uni. Dans les années 1980, les grandes sociétés pharmaceutiques ont abordé ces nouvelles technologies prudemment, à travers des partenariats avec les petites sociétés de biotechnologies. Au début des années 1990, les biotechnologies sont devenues un secteur à part entière pour la création et la fabrication de médicaments dans les grandes entreprises, au même titre que la chimie.

Actuellement, la recherche et le développement de médicaments à l'aide des biotechnologies se font dans le cadre d'un partenariat très étroit entre grands groupes, petites sociétés et laboratoires publics.

([13], [25] p. 34, [26] p. 53, [60])

Comment invente-t-on un médicament ?

Il faut d'abord identifier une molécule ayant un effet thérapeutique. Cela est réalisé par des tests en laboratoire (étude biochimique, effet sur des cellules en culture,

essais sur les animaux).

Viennent ensuite une série d'essais sur quelques milliers de volontaires pour mettre au point les doses, tester l'efficacité et les effets secondaires. 90 % des molécules retenues à l'issue des tests en laboratoire sont abandonnées au cours des essais chez l'homme.

Après l'analyse de tous les essais (le dossier qui en rend compte fait en moyenne 100 000 pages), les pouvoirs publics autorisent la mise sur le marché du médicament s'ils jugent que le rapport entre l'importance de l'effet thérapeutique et les risques (tous les médicaments ont des effets indésirables) est suffisamment grand et que le médicament représente une amélioration par rapport aux médicaments existants.

L'entreprise demande un brevet dès qu'une molécule a des effets prometteurs, quitte à l'abandonner en cours de route si les essais échouent. Dans le cas où le processus va à son terme, plus d'une dizaine d'années sépare la demande de brevet de la mise sur le marché d'un médicament.

([8], [24] pp. 1-3, pp. 13-14, [25] p. 24, p. 36, [53] p. 6)

Qu'est-ce que la génomique ?

Permettra-t-elle d'inventer des médicaments originaux ?

La génomique est l'étude de l'ensemble des gènes d'un organisme et de leur fonctionnement. Elle permettra d'identifier l'intégralité des réactions chimiques qui se produisent au sein d'un organisme vivant (leur nombre est estimé à quelques milliers pour une bactérie et quelques centaines de milliers pour un être humain). Les maladies sont liées à un mauvais fonctionnement de ces réactions.

Les médicaments mis au point à ce

jour n'agissent que sur 450 des réactions chimiques, ce qui ne permet pas de faire face à toutes les maladies humaines. Les chercheurs espèrent que de nouvelles cibles seront découvertes grâce à la génomique. Actuellement, les recherches concernent différents domaines parmi lesquels le cancer, l'obésité, les maladies génétiques rares (touchant moins de 1 personne sur mille). Pour ces dernières, la génomique représente, en l'état actuel des connaissances, la seule voie de succès. Mais tout ceci prendra probablement quelques dizaines d'années.

La génomique devrait permettre la mise au point de nouveaux antibiotiques. En effet, les antibiotiques actuels n'agissent que sur quelques unes des réactions chimiques propres aux microbes. L'identification de l'ensemble de ces réactions ainsi que l'étude des mécanismes de défense contre les infections des insectes et des plantes, ouvrent une voie nouvelle pour la mise en évidence de nouvelles cibles.

Une autre application future de la génomique (appelée pharmacogénomique) devrait être l'amélioration des soins. Elle devrait permettre de choisir le traitement le plus adapté aux caractéristiques de chacun et d'utiliser en toute sécurité un médicament efficace mais dangereux pour certaines personnes, en identifiant ces dernières, avant l'administration du traitement, grâce à un test génétique.

([2] p. 14, [26] p. 46, [43] pp. 23-27, [51], [80], [84])

Les biotechnologies produisent-elles des traitements ?

Les biotechnologies sont utilisées pour produire des traitements impossibles ou trop coûteux à obtenir par synthèse chimique. Dans certains cas, les biotechnologies permettent d'évi-

ter les problèmes de contamination. Actuellement, plus d'une centaine de médicaments et vaccins sont issus du génie génétique (90 % d'entre eux sont américains).

La première application des biotechnologies a été la production de vaccins, de sérums et d'antibiotiques. Aujourd'hui, les biotechnologies permettent par exemple de remplacer des produits extraits d'organes humains ou animaux par des molécules produites par génie génétique (depuis 1982, le diabète est traité avec de l'insuline produite par des bactéries et non plus extraite de pancréas de porc).

Le génie génétique rend possible aussi la fabrication de molécules complexes impossibles à extraire industriellement car leur concentration est trop faible. C'est le cas par exemple de l'érythropoïétine (EPO), une hormone permettant de traiter certaines formes d'anémies. Les ventes d'EPO représentent le plus gros chiffre d'affaires des médicaments produits par génie génétique. On peut également citer l'interféron utilisé contre le cancer, certaines hormones.

([5] p. 11, [21], [23], [24] pp. 10-11, [26] p. 52, [30] p. 99, [43] pp. 11-16, [53] pp. 41-55, [62], [67], [72])

Quels médicaments sont produits par génie génétique ?

Les médicaments produits par génie génétique sont le plus souvent des protéines présentes chez l'homme en bonne santé et déficientes chez les malades (une hormone comme l'insuline, les interférons – composants du système immunitaire - pour lutter contre le cancer, etc.).

La fabrication de ces protéines par génie génétique passe par le transfert du gène correspondant dans un organisme facile à cultiver (micro-organisme, plante, etc.). Cette opération est appelée « clonage du gène » et crée un OGM.

Ensuite, la production en masse de l'OGM et la purification de la protéine font appel à des techniques industrielles éprouvées. Les coûts de production sont actuellement plus élevés que pour les médicaments qui peuvent être produits par synthèse chimique.

Les contraintes scientifiques et réglementaires sont les mêmes que pour l'invention des autres médicaments.

([70] p. 120, [79])

De nouveaux types de traitements naîtront-ils des biotechnologies ?

Les biotechnologies ouvrent plusieurs pistes prometteuses, bien que les résultats concrets ne soient pas attendus avant de nombreuses années :

- La thérapie cellulaire, qui consiste à utiliser les cellules souches pour remplacer des tissus abîmés, est limitée aujourd'hui à la transplantation de moelle osseuse et aux greffes de peau. Son champ d'action devrait s'élargir considérablement grâce aux recherches en cours sur les cellules souches.
- La thérapie génique, qui consiste à modifier le génome de cellules humaines dans le but de traiter une maladie, n'est pas encore au point. En effet lors des premiers essais, des cancers se sont déclenchés chez certains patients.

• Les biotechnologies pourraient aussi améliorer la forme sous laquelle le médicament est administré (la galénique). Un des objectifs est de diminuer les effets secondaires des traitements chroniques en évitant le passage par l'estomac (patch, etc.). La recherche en galénique cherche aussi à produire des vaccins ne nécessitant pas de chaîne du froid ou pouvant être administrés sans injection. Ils constitueront un progrès très important pour les pays en développement.

([5] p. 11, [21], [23], [24] pp. 10-11, [26] p. 52, [30] p. 99, [43] pp. 11-16, [53] pp. 41-55, [62], [67], [72])

Quel est l'apport des entreprises de biotechnologies aux grands groupes pharmaceutiques ?

Actuellement, seule l'expérience américaine offre un recul suffisant pour décrire l'évolution des liens entre grands groupes pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies.

Aux Etats-Unis, les entreprises de biotechnologies apportent des compétences en recherche de pointe. La multiplication explosive des innovations ne permet plus aux laboratoires de recherche des grands groupes pharmaceutiques de rester à niveau dans tous les domaines. Une solution consiste à soustraire les recherches. 30 % des budgets de recherche et développement des grands groupes servent ainsi à financer des travaux réalisés à l'extérieur, par des entreprises de biotechnologies ou des équipes de recherche publiques.

Les premiers bénéficiaires de ces financements sont les entreprises de biotechnologies créant des technologies de pointe (60 % des financements). Les entreprises spécialisées dans une maladie arrivent en deuxième position (40%). Pour s'adapter à la demande technologique des grands groupes, sans cesse en évolution, les entreprises de biotechnologies doivent être particulièrement réactives.

Les entreprises de biotechnologies peuvent aussi, même lorsqu'elles ne possèdent pas de potentiel de recherche, faire bénéficier les grands groupes pharmaceutiques de leur maîtrise des techniques en biotechnologie et réaliser pour eux du travail à façon.

([13], [25] pp. 34-35, pp. 38-40)

Quelle est l'influence des grands groupes pharmaceutiques sur le développement des médicaments issus des biotechnologies ?

Ces dernières années ont été marquées par la concentration de l'industrie phar-

maceutique : huit sociétés se partagent les trois quarts du chiffre d'affaires mondial du médicament, deux d'entre elles en réalisant un tiers.

Les grands groupes pharmaceutiques considèrent de plus en plus les résultats de la recherche comme des produits, auxquels ils appliquent les logiques commerciales habituelles. Ils peuvent intervenir sur le développement des médicaments issus des biotechnologies notamment en :

- Participant au capital des entreprises de biotechnologies afin d'avoir un accès privilégié aux résultats de la recherche.
 - Achetant des produits prometteurs en cours d'essais, avant qu'ils ne soient mis sur le marché. L'accord porte le plus souvent sur une répartition des frais de développement, des coûts et des revenus de la commercialisation. C'est le cas pour 35 % des médicaments en cours de développement.
- Dans tous les cas, ce sont eux qui con-

servent la maîtrise du marché grâce à la puissance de leur réseau commercial.

([13], [25] pp. 34-35, pp. 38-40)

A combien revient la création d'un médicament ?

Il faut entre 750 millions et 1,5 milliard d'euros pour créer un médicament (deux tiers des coûts sont dus aux essais chez l'homme), car il y a beaucoup d'échecs : seule une molécule brevetée sur 10 000 sera finalement commercialisée. La commercialisation de deux à trois nouveaux médicaments par an génère une croissance de 5 à 10 % du chiffre d'affaires de l'entreprise.

([24] pp. 1-3, pp. 13-14, [25] p. 24)

Quel est le rôle des financements publics dans la création de médicaments par les biotechnologies ?

Les interactions entre le secteur public et le secteur privé sont si complexes

qu'il est devenu difficile de distinguer les apports respectifs de chacun. Cependant sur le plan financier les interventions se répartissent schématiquement de la façon suivante.

Les financements publics interviennent massivement :

- En amont, pour découvrir les molécules qui pourront devenir des médicaments. Ceci résulte toujours d'un long processus de recherches très diversifiées.
- En aval, par la prise en charge du traitement par les systèmes de protection sociale (sécurité sociale en France, medicare et medicaid aux Etats-Unis, etc.) complétée par des avantages fiscaux et juridiques dans le cas des maladies rares.

Le secteur privé prend en charge la majeure partie des frais de développement du futur médicament (mode de fabrication, essais cliniques, marketing).

([2] pp. 1-3, [51], [80])

Biotechnologies et diagnostic médical

Comment les biotechnologies contribuent-elles au diagnostic médical ?

Les biotechnologies ont généré une grande diversité de méthodes de diagnostic médical. Celles-ci permettent de mesurer des quantités infimes de molécules et d'obtenir des résultats dans des délais très courts.

Depuis 1975, les méthodes de diagnostic utilisent des réactifs à base d'anticorps monoclonaux (test de grossesse, dosage du sucre dans le sang, etc.).

Plus récemment, les progrès de la génomique ont permis de créer les tests génétiques. Ils sont utilisés dans de nombreux domaines comme la détection des maladies génétiques, l'identification rapide

des agents infectieux ou le suivi de l'efficacité d'un traitement.

([5] p. 11, [20], [21], [23], [24] pp. 10-11, [26] p. 52, [30] p. 99, [43] pp. 11-16, [53] pp. 41-55, [62], [67], [72])

A quoi servent les tests génétiques ?

Un test génétique est un procédé qui permet de détecter, chez une personne, la présence d'un gène sous une forme particulière, liée à une maladie génétique. Le taux d'erreur est voisin de 10 %. Le test vient le plus souvent en complément d'approches diagnostiques plus classiques afin de mieux identifier la maladie et d'orienter plus efficacement les soins.

Il doit être réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales, dûment autorisé

par les pouvoirs publics. Le test lui-même ne fait pas l'objet d'une procédure d'autorisation.

([14] pp. 70-78, [18] pp. 58-60, [27], [43] pp. 11-16, [92], [97], [98])

Les tests génétiques posent-ils des problèmes éthiques ?

Les tests génétiques posent des problèmes éthiques s'ils sont utilisés pour des personnes qui ne présentent pas de symptômes. C'est un problème général que les médecins rencontrent aussi avec les autres méthodes de dépistage :

- Que faut-il faire si le déclenchement de la maladie n'est pas systématique ? Doit-on inquiéter quelqu'un en lui disant qu'il risque d'être malade alors que la maladie peut très bien ne jamais

se déclencher ?

- Que faut-il faire s'il n'existe ni traitement préventif, ni traitement curatif ? Doit-on dire à quelqu'un qu'il est condamné alors qu'il n'est pas encore malade ?

- Comment concilier la protection de l'individu et celle de ses proches (enfants, frères, sœurs, etc.) ? En effet, si une maladie génétique risque de se déclencher chez une personne, il est possible que le problème se pose aussi pour ceux qui avaient les mêmes parents et pour ses enfants.

Enfin, quelle attitude doit adopter un individu dont les tests génétiques indiquent qu'il risque, mais pas à coup sûr, de déclencher une maladie ? Doit-il prévenir ses frères et sœurs, ses enfants, etc. ?

([14] pp. 70-78, [18] pp. 58-60, [27], [43] pp. 11-16)

Les tests génétiques modifient-ils le système des assurances ?

Dans les systèmes facultatifs d'assurance maladie entre en jeu le principe de la mutualité. C'est le métier de l'assureur de constituer des communautés homogènes par degré d'exposition au risque de maladie.

Les tests génétiques qui conduisent à

une meilleure connaissance des risques auront nécessairement une incidence dont il est difficile de prévoir l'ampleur. Les dérives pourraient venir tout autant des personnes qui voudraient moduler leur assurance en fonction de leur probabilité d'être malade que des assureurs qui voudraient fixer le montant des primes en toute connaissance de cause. Actuellement, la loi interdit aux assureurs de demander à leurs clients les résultats de tests génétiques.

Dans les systèmes obligatoires d'assurance maladie (sécurité sociale en France, medicare et medicaid aux Etats-Unis, etc.), l'utilisation éventuelle des tests génétiques ne devraient pas avoir d'impact. En effet, seule compte la charge totale et la clé de répartition n'a rien à voir avec le risque de maladie puisqu'elle dépend des ressources de chacun.

([14] pp. 70-78, [18] pp. 58-60, [27], [43] pp. 11-16)

Les tests génétiques peuvent-ils conduire à l'eugénisme ?

L'eugénisme est une intervention destinée à maintenir ou à améliorer la qualité de l'espèce humaine, par la sélection de certains individus voire l'élimination des individus non con-

formes. Les tests génétiques peuvent y conduire s'ils sont combinés à la fécondation in vitro car il est alors théoriquement possible de sélectionner des embryons ayant tel caractère génétique et pas tel autre. Actuellement, la loi n'autorise le diagnostic préimplantaire (tests génétiques mais plus généralement diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon avant son transfert dans l'utérus maternel) qu'à titre exceptionnel : pour les couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Le diagnostic ne peut être effectué qu'après que la ou les anomalies responsables de la maladie aient été préalablement et précisément identifiées, chez l'un des parents. En pratique, cette possibilité n'est donc utilisée que pour éviter le recours à un avortement thérapeutique dans le cas de maladies génétiques provoquant des anomalies très graves de l'embryon. On peut envisager une dérive de ces pratiques, dès lors que de nombreux caractères génétiques seront décelables par les tests.

([14] pp. 70-78, [18] pp. 58-60, [27], [39], [43] pp. 11-16)

Les plantes OGM

Qu'est-ce qu'une plante OGM ?

Un OGM (organisme génétiquement modifié) est un organisme dont le génome a été modifié artificiellement par génie génétique. Les techniques de génie génétique permettent notamment de transférer dans le génome d'un organisme un ou plusieurs gènes apportant une caractéristique nouvelle. Elles s'appliquent aux plantes comme à tous les êtres vivants (un humain traité par thérapie génique est un humain OGM).

Les plantes OGM peuvent être cultivées en serre, on parle d'OGM confinés. Si elles sont cultivées en plein champ, il est impossible d'empêcher les contacts avec l'ensemble de la population et l'environnement. On parle alors de plantes OGM disséminées.

([41], [48])

Les OGM accélèrent-ils l'amélioration des plantes ?

De tout temps, l'homme a identifié et sélectionné les plantes présentant des qualités intéressantes. L'amélioration

ultérieure a consisté à contrôler plus ou moins précisément les croisements. C'est encore aujourd'hui la méthode la plus utilisée pour améliorer les plantes. Cependant, la méthode est longue (8 à 12 ans) et limitée aux croisements entre plantes appartenant à des espèces proches.

Parmi les outils de sélection disponibles actuellement (sélection dirigée, croisements d'espèces éloignées, etc.), le génie génétique est le plus rapide et le plus efficace s'il ne faut introduire qu'un seul gène (résistance à un herbicide) ou n'en modifier qu'un (contrôle

du mûrissement). Cependant, ce gain de temps est annulé par la longueur de la procédure d'autorisation spécifique aux plantes OGM.

Quelle que soit la technique utilisée, il faut toujours une dizaine d'années pour mettre un produit sur le marché.

([42] pp. 37-38, pp. 132-133, p. 142, [71] p. 2, p. 17)

Quelle est l'origine du développement industriel des plantes OGM ?

Depuis le début des années 1990, les entreprises d'agrochimie ont été confrontées à une baisse régulière de la vente des produits phytosanitaires. Contraintes à réorienter leurs activités, elles ont investi massivement dans les OGM et elles ont acquis pour cela des entreprises de semences et des PME de biotechnologies.

Le premier objectif a été la création d'OGM adaptés au système agricole des Etats-Unis. Celui-ci se caractérise par de très grandes surfaces consacrées à la production de matières premières agricoles (maïs, soja, coton) destinées au marché international.

La principale application des OGM est la création de plantes qui peuvent pousser en présence de concentrations d'herbicide qui tuent les autres plantes. Ces plantes représentent 85 % du marché des plantes OGM. Les entreprises agrochimiques équilibrent les coûts de recherche et de développement en les répartissant entre les semences et l'herbicide concerné.

([22], [42] pp. 103-104, p. 161, [71] pp. 7-11, p. 15, p. 25, pp. 75-77, pp. 87-89)

Quels sont actuellement les avantages des plantes OGM ?

Les plantes OGM commercialisées actuellement sont résistantes aux herbicides totaux (qui tuent toutes les plantes) ou aux insectes. Le principal effet est d'alléger le travail des agriculteurs. Par exemple,

la résistance aux herbicides totaux permet de supprimer le désherbage et le labour qui éliminent les mauvaises herbes. Les expériences scientifiques ont montré que les plantes OGM actuelles pourraient aussi permettre de diminuer de 30 à 50 % la consommation de produits phytosanitaires (herbicides et insecticides), possibilité insuffisamment exploitée. Globalement, les avantages des OGM pour les agriculteurs ont conduit à une augmentation de 20 % par an des surfaces cultivées en OGM dans le monde.

La présence d'OGM n'affecte pas beaucoup les échanges internationaux. Ce n'est qu'un facteur de choix parmi d'autres, le principal restant le prix. En 2001, les OGM (soja, maïs, colza, coton) couvraient dans le monde 52,6 millions d'hectares (la surface de la France) soit 19 % des surfaces cultivées au monde pour ces plantes. Soixante-huit pour cent de ces cultures d'OGM se trouvaient aux Etats-Unis, 22 % en Argentine, 6 % au Canada et 3 % en Chine. On trouvait aussi des cultures d'OGM, le plus souvent expérimentales, dans dix autres pays (dont la France, avec 39 hectares).

([22], [36], [42] p. 9, p. 85, pp. 88-90, pp. 135-137, [71] pp. 4-5, pp. 53-61, pp. 99-100)

Où en sont les recherches sur les plantes OGM ?

Trois entreprises réalisent près de la moitié des recherches sur les OGM aux Etats-Unis, les deux tiers portant sur le maïs, la pomme de terre et le soja. En Europe, entre 1991 et 2001, les grandes entreprises ont réalisé les trois quarts des recherches sur les OGM, les laboratoires publics 20 % et les PME 6 %. Les travaux portent principalement sur le maïs, le colza, la pomme de terre et la betterave sucrière.

Plus des trois quarts des recherches en cours visent à alléger le travail des agri-

culteurs et diminuer la consommation de produits phytosanitaires. D'après les essais en cours aux Etats-Unis, des OGM conçus pour améliorer la qualité nutritionnelle de l'huile devraient être commercialisés vers 2010-2015.

Les efforts portant sur la qualité nutritionnelle des aliments décroissent aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis car l'industrie agroalimentaire n'est pas intéressée. C'est également le cas pour les variétés non-OGM. Il est en effet plus simple et plus rentable de produire des aliments équilibrés en y ajoutant des éléments (tels que les vitamines dans le jus d'orange) au cours de leur transformation.

Entre 1998 et 2002, les recherches sur les OGM ont diminué de 87 % en Europe alors que leur nombre est resté stable aux Etats-Unis. Les grandes entreprises poursuivent leurs recherches hors de l'Europe alors que les PME européennes ont pratiquement abandonné. Cette tendance est pour partie la conséquence des moratoires successifs décidés depuis 1998 par l'Union européenne. La suspension des autorisations de culture à des fins commerciales, délivrées pour certaines plantes OGM a contribué à décourager les cultures à des fins de recherche, tout au moins hors du secteur public.

([22], [42] pp. 103-104, p. 161, [71] pp. 7-11, p. 15, p. 25, pp. 75-77, pp. 87-89)

Quels sont les objectifs à long terme pour les plantes OGM ?

A long terme, les objectifs sont d'obtenir des plantes résistantes aux conditions de culture difficiles (sécheresse, sols acides des zones tropicales, etc.), d'augmenter la production en rendant plus efficace la photosynthèse et de maîtriser le mûrissement des fruits et légumes.

([22], [36], [42] p. 9, p. 85, pp. 88-90, pp. 135-137, [71] pp. 4-5, pp. 53-61, pp. 99-100)

Comment sont délivrées les autorisations de mise en culture des OGM en France ?

Le demandeur dépose un dossier devant la Commission du génie biomoléculaire qui évalue les risques pour la santé et l'environnement. Si son avis est favorable, la demande est transmise au ministre de l'agriculture.

Celui-ci demande aux services régionaux de la protection des végétaux des directions régionales de l'agriculture et de la forêt (SRPV) de vérifier notamment la compatibilité du projet avec les cultures avoisinantes et d'informer les maires des communes concernées. Ensuite, le ministère de l'agriculture met en ligne sur son site Internet le dossier de demande d'autorisation avec la fiche d'information et l'avis de la Commission du génie biomoléculaire. Le public dispose alors de deux semaines pour donner son avis.

A l'issue de cette procédure, le ministre de l'agriculture, après accord du minis-

tre de l'environnement, fait figurer ses décisions sur le site Internet du ministère. En 2001, les autorisations ont été accordées pour des études expérimentales (39 hectares au total en France).

([28] pp. 26-27, [41], [46], [74])

Des cultures OGM et non-OGM peuvent-elles coexister localement ?

Des contaminations croisées peuvent se produire si des plantes OGM sont cultivées au voisinage de plantes non-OGM. Les risques de fécondations croisées par mélange de pollen dépendent des plantes. En revanche, quelles que soient les plantes, il est impossible d'éviter les contaminations au cours du stockage et des transports à moins de doubler tous les matériels (engins agricoles, camions, etc.) et toutes les installations. C'est pour cela qu'une ferme ne peut pas mener de front les deux modes de production.

En se fondant sur des études réalisées à une petite échelle, on peut estimer

que si la moitié d'une région grande comme l'Aquitaine est occupée par du maïs OGM et l'autre par du maïs non-OGM, à chaque récolte les produits issus des parcelles de maïs non-OGM contiendront au minimum 1 % de maïs OGM. Même si les surfaces cultivées en maïs OGM ne couvrent que 10 % de la région, les produits non-OGM contiendront probablement plus de 0,1 % de maïs OGM (c'est-à-dire au moins quatre graines OGM au kilo). Les tests réalisés en France en 2001 ont montré qu'une partie des lots de semences de maïs non-OGM contenaient des graines OGM (la proportion de graines OGM ne dépassait jamais 1 %). Le pourcentage de lots contaminés est difficile à estimer avec précision ; il est compris entre 7 % et 40 %. De la même façon, les produits OGM contiennent une certaine proportion de produits non-OGM.

([22], [36], [42] p. 174, pp. 185-188, pp. 253-254, pp. 263-264, p. 274, [48], [52] pp. v-vi)

Les biotechnologies au service d'une industrie moins polluante

Comment les biotechnologies peuvent-elles contribuer à limiter la pollution industrielle ?

L'objectif est de privilégier l'emploi des matières premières biologiques et de l'énergie renouvelable ainsi que de diminuer la production de déchets et de gaz à effet de serre. Il est aussi de diminuer les besoins en eau, notamment celle utilisée pour refroidir les installations industrielles. On parle alors de durabilité industrielle.

En créant une chimie douce grâce aux enzymes, les biotechnologies permettent de diminuer la consommation d'eau et de pétrole, et donc la production de gaz à effet de serre. Ainsi, les enzymes sont utilisées dans les lessives, pour la fabrication des textiles, du cuir, du papier et celle des aliments.

D'ici 2010-2020, les biotechnologies devraient permettre de produire à un prix raisonnable des lubrifiants, des détergents, des solvants et des carburants à partir de produits agricoles (colza, maïs, etc.). Ils viendront en complément des produits tirés du pétrole. L'objectif est de faire face à l'accroissement de la demande tout en maintenant la consommation de pétrole à son niveau actuel.

([10] pp. 7-8, p. 10, pp. 36-37, [11] p. 22, [32] p. 10, [47] pp. 2-3, [81] pp. 3-4, p. 7)

Quel est le rôle du pétrole en chimie ?

200 millions de tonnes de pétrole sont transformées en produits chimiques chaque année dans le monde (5 à 6 % de la consommation totale de pétrole).

Le pétrole est à l'origine de plus de 70 000 produits différents (solvants, matières plastiques, fibres synthétiques, détergents, une bonne partie des médicaments, etc.). Leur coût est très faible car les matières premières sont des sous-produits de la fabrication des carburants.

La chimie du pétrole a connu une croissance rapide à partir des années 1940. En 1950, le pétrole fournissait 4 % des produits chimiques en Europe et 50 % aux Etats-Unis, le reste venant de matières premières d'origine agricole. Il en fournit actuellement plus de 97 %.

La pétrochimie, comme toute utilisation du pétrole, a l'inconvénient de contribuer à augmenter la quantité de gaz carbonique libéré (gaz à effet de serre).

([10] pp. 36-37, [19], [65] p. 7)

Les biotechnologies peuvent-elles concurrencer la chimie du pétrole ?

Oui, potentiellement. Dans certains domaines, des opportunités existent :

- Les biotechnologies peuvent produire des molécules qui s'insèrent directement dans la chaîne de production de l'industrie chimique. Le prix de revient est le critère essentiel. Les biotechnologies sont rarement compétitives si le calcul ne prend pas en compte des facteurs tels que l'impact sur l'environnement ou la valorisation des sous-produits de l'agriculture.
- Les biotechnologies peuvent créer une matière première possédant des qualités qui font défaut aux dérivés du pétrole. Mais cela ne suffit pas à assurer un succès commercial. Les entreprises de biotechnologies sont très rarement celles qui fournissent le produit manufacturé. Elles restent tributaires d'un autre secteur industriel pour assurer un débouché à leur matière première. C'est le cas notamment pour les plastiques biodégradables fabriqués en laboratoire par des bactéries et des plantes OGM.
- Les biotechnologies peuvent permettre d'obtenir directement des molécules difficiles à synthétiser par la chimie du pétrole. Elles n'ont pas alors de concurrence. C'est le cas pour la majeure partie des aliments et la moitié des médicaments.

([10] p. 18, p. 28)

Pourquoi la lessive a-t-elle besoin des biotechnologies ?

Les biotechnologies interviennent dans la lessive en produisant les détergents et les enzymes (« enzymes gloutons »). Les détergents facilitent le mouillage du linge et émulsionnent les salissures. Les enzymes renforcent l'effet des détergents en décomposant les salissures incrustées dans le tissu. La lessive contient

aussi des phosphates pour adoucir l'eau : en piégeant le calcium, ils préviennent la formation de calcaire et évitent ainsi le blocage de l'action des détergents. Mais les phosphates sont néfastes pour l'environnement et l'utilisation d'enzymes permet de se passer d'eux, sans pour autant diminuer l'efficacité des lessives.

Les enzymes sont produites par des micro-organismes. Leur efficacité est constamment améliorée afin qu'elles soient actives à basse température et qu'elles résistent aux autres composants de la lessive. Les industriels utilisent pour cela toutes les ressources du génie enzymatique.

Bien qu'il existe encore des détergents d'origine végétale (savon à base d'huiles de palme et d'olive, etc.), les deux tiers sont issus du pétrole depuis les années 1980. Les détergents d'origine végétale pourraient redevenir rentables vers 2010-2020 à condition de les produire à partir du colza, une plante de grande culture bien adaptée à une production industrielle. Les chercheurs ont déjà introduit chez le colza les gènes nécessaires. Par contre, la question de l'acceptabilité sociale de ce type de plante OGM n'a pas été abordée.

([4], [11] p. 25, [17], [71] p. 101, [81] pp. 11-12, p. 55)

Comment les biotechnologies peuvent-elles rendre la fabrication de papier moins polluante ?

La pâte à papier est composée de la cellulose du bois, obtenue après élimination des parties dures du bois (la lignine). Le traitement chimique classique fait appel à des agents très corrosifs (soude, chlore, etc.) et consomme beaucoup d'énergie (broyage, cuisson sous pression). De plus, la production de pâte à papier pollue de grandes quantités d'eau et génère des mauvaises odeurs.

Une amélioration du procédé de fabrication est très difficilement rentable car le papier est une matière première produite à très bon marché. L'utilisation d'enzymes a déjà permis cependant de diminuer la quantité d'eau utilisée, sans arriver à supprimer totalement le traitement chimique.

L'amélioration peut aussi venir de la création d'arbres conçus pour la production de papier. Le génie génétique a permis de créer de tels arbres. Les essais sont en cours. Il faudra attendre 2015-2020 pour savoir si cette voie est rentable dans le cadre d'une production industrielle.

([32] p. 35, pp. 115-118, [71] p. 17, p. 24, p. 102, [81] pp. 20-21)

La dépollution peut-elle bénéficier des biotechnologies ?

Certains micro-organismes ont la capacité de décomposer le pétrole ou les produits toxiques, ou bien de concentrer les métaux. Ils sont utilisés actuellement pour dépolluer les sites industriels, résorber les restes de marées noires et traiter les déchets organiques (déchets des ménages, boues d'épuration, lisier, etc.).

Ces processus peuvent être notablement améliorés en rendant les enzymes plus efficaces et en recherchant une association optimale de micro-organismes. Les travaux portent aussi sur la découverte dans la nature de nouveaux micro-organismes, appropriés à un polluant donné.

Entre 1994 et 1999, le chiffre d'affaires des biotechnologies appliquées à la gestion de la pollution a augmenté en Europe de 7 à 8 %, soit cinq points de plus que la moyenne de la croissance. Il devrait continuer à croître rapidement grâce à l'élargissement de l'Europe.

([3], [47] pp. 8-12, p. 15, [69], [83], [89])

Les biocarburants sont-ils le fruit des biotechnologies ?

Oui. Les biocarburants sont des sous-produits de l'agriculture qui peuvent remplacer l'essence, le gazole ou le fioul domestique. Ils sont fabriqués soit à partir de produits riches en sucre ou en amidon (canne à sucre au Brésil, maïs aux Etats-Unis, betterave en France), soit à partir d'huile de colza.

Les biocarburants peuvent être mélangés en de faibles concentrations à des carburants habituels sans nécessiter un réglage particulier des moteurs. Ils peuvent aussi être utilisés à forte concentration ou purs moyennant un réglage adapté.

Les coûts de production ont diminué de 50 % en vingt ans. L'objectif est qu'ils diminuent à nouveau de moitié d'ici 2020. Pour atteindre cet objectif, les travaux portent simultanément sur la création massive de matières fermentescibles par les plantes, sur l'amélioration de la fermentation (mise au point de levures actives à de fortes concentrations d'alcool) et sur le génie chimique (remplacement de la distillation – consommatrice de chaleur – par la filtration).

En 2000, le prix de revient des biocarburants était quatre fois plus élevé que celui des produits pétroliers. Dans tous les pays, cette différence est compensée par des avantages fiscaux. Les objectifs sont d'offrir de nouveaux débouchés aux productions agricoles et de ne pas augmenter la consommation de pétrole dans les années à venir.

Les biocarburants pourront jouer un rôle significatif à l'avenir si le prix des carburants tirés du pétrole augmente notablement.

([4], [11] pp. 9-10, [34] pp. 19-32, [47] p. 14, [63] p. 8, [82])

Quel est le rôle des biotechnologies dans l'industrie agroalimentaire ?

Les biotechnologies interviennent pour transformer les produits bruts en aliments. Elles fournissent notamment des enzymes pour la boulangerie, la brasserie et la fabrication des laitages. D'autres enzymes interviennent dans la fabrication des jus de fruits, des arômes, des aliments pour animaux, etc.

Les biotechnologies rendent l'industrie agroalimentaire moins polluante. Par exemple, dans la transformation de l'amidon en sucre (pour faire de la bière, des desserts, etc.), les enzymes ont permis de diminuer de 30 % la consommation de vapeur d'eau et de 50 % la production de déchets. Elles ont aussi supprimé 90 % des sous-produits indésirables.

L'utilisation des enzymes pour la fabrication des aliments est encadrée par une abondante réglementation nationale et internationale. En France, l'avis de l'AFSSA (agence française de sécurité sanitaire des aliments) est nécessaire.

La croissance du chiffre d'affaires de ce secteur d'activité est rapide (10 à 15 % par an depuis 1997).

([59], [63] pp. 3-5, p. 25, p. 48, [66])

Quelle est la réglementation pour les OGM dans l'industrie en France ?

Lorsque les OGM sont utilisés dans des bâtiments, une réglementation spécifique doit être appliquée. Elle porte sur la protection des travailleurs (conditions d'hygiène et sécurité définies par la directive 90/219/CE).

Par contre, l'utilisation de micro-organismes OGM pour lutter contre la pollution implique qu'ils soient disséminés dans l'environnement. Il faut

alors suivre la procédure d'autorisation prévue par la directive 2001/18/CE. Il en est de même pour les plantes OGM destinées à des usages non alimentaires (les arbres et les biocarburants par exemple).

Les produits finaux (enzymes, médicaments) ont leur propre réglementation :

- Les industriels ont défini une charte des bonnes pratiques de fabrication garantissant la qualité constante des produits.

- Un avis favorable de l'AFSSA (agence française de sécurité sanitaire des aliments) est requis pour les produits intervenant dans la fabrication des aliments.

- Les médicaments sont soumis à la directive 65/65/CEE et au règlement (CEE) n° 2309/93. Ils dépendent aussi d'une autorisation de l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

([28] p. 26, [44] pp. 24-26, [81] p. 48, [85])

Qu'est-ce qui pousse une entreprise à introduire les biotechnologies dans ses procédés de fabrication ?

L'analyse de cas concrets montre que :

- La réglementation sur l'environnement, avec son système complexe de taxes et de primes, favorise l'introduction des biotechnologies.

- Il est indispensable que le passage aux biotechnologies entraîne une diminution des coûts de production.

- Un partenariat avec une autre entreprise ou une équipe de recherche publique facilite souvent ce passage.

- Une entreprise ne change pas volontiers de procédés de fabrication.

([32] pp. 9-10, pp. 35-42, [47] pp. 3-5)

Conditions de développement des entreprises de biotechnologies

L'industrie des biotechnologies est-elle présente partout ?

Non, toutefois le phénomène de concentration est moins marqué que pour les autres secteurs industriels. Les plus fortes concentrations européennes sont à Cambridge et en Ile-de-France (qui regroupe 30 % des entreprises françaises). Cependant, les biotechnologies se développent rapidement dans d'autres régions (en France : Auvergne, Pays de Loire, Rhône Alpes, Midi Pyrénées; en Europe : Copenhague, Stockholm, Madrid et la région d'Uusimaa en Finlande). Dans la plupart des cas, toutes les entreprises sont dans un rayon de 10 kilomètres.

([61] pp. 47-48, p. 52, pp. 54-55)

Pourquoi les entreprises de biotechnologies sont-elles regroupées géographiquement ?

Plusieurs facteurs expliquent le regroupement des entreprises de biotechnologies. Les trois plus importants sont :

- La présence d'une recherche publique très active et diversifiée. Toutefois, cette présence n'est profitable que si les équipes de recherche publique ont des liens très forts avec l'économie locale, par le biais de partenariats avec les entreprises.
- Une main d'œuvre qualifiée et des infrastructures matérielles et sociales (notamment un réseau Internet à haut débit et des facilités pour les transports internationaux). Cette condition est habituellement satisfaite si une industrie diversifiée existe déjà.
- L'efficacité des échanges de connaissances et de savoir-faire entre les acteurs locaux. Ceci passe par un contact direct entre les inventeurs ou les personnes qui maîtrisent les techniques, et les utilisateurs potentiels. Une organisation sociale facilitant les relations

personnelles hors du monde du travail permet d'obtenir ce résultat pour un faible coût.

([15] p. III, pp. 41-43, [50] p. 33,

[61] pp. 45-47)

Peut-on attirer des entreprises de biotechnologies grâce à des politiques locales adaptées ?

Oui, à partir du moment où il existe une vie scientifique, ce qui est souvent le cas dans les villes moyennes. De nombreux exemples attestent que la qualité et l'intensité des liens entre tous les acteurs économiques locaux (réciprocité des échanges, etc.) et la capacité des établissements de formation et de recherche à s'adapter aux besoins des entreprises permettent de compenser une relative faiblesse des infrastructures de recherche.

L'expérience des Etats-Unis montre que les avantages financiers et fiscaux jouent un rôle attractif lors du choix du lieu d'implantation d'une entreprise. Cependant, pour garder les entreprises établies, les pouvoirs publics doivent les aider à améliorer leur compétitivité en augmentant leurs capacités technologiques par une assistance technique adaptée. Ils peuvent notamment y parvenir en prenant en charge les études de marché.

([6] p. 27, [15] pp. 42-43)

Quelles sont les différentes formes de soutien logistique aux jeunes entreprises innovantes ?

Les entreprises innovantes, quel que soit le secteur d'activité, bénéficient de différents types de soutien logistique.

Des incubateurs subventionnés par les pouvoirs publics ou par des fondations sont présents dans tous les pays industrialisés.

Par ailleurs, l'assistance technique aux

entreprises est très répandue aux Etats-Unis. L'efficacité de ce type de soutien fait qu'il a été adopté par d'autres pays (notamment Canada, Japon et, en Europe, Suède, Finlande et Royaume-Uni). La mise en œuvre peut prendre différentes formes :

- La publication des données commerciales ou techniques permettant aux entreprises de mieux connaître les marchés. Ce point est particulièrement important. Le financement public par habitant destiné à produire et diffuser de l'information technique, commerciale ou managériale (gestion des entreprises) est beaucoup plus élevé aux Etats-Unis que dans n'importe quel autre pays.
- La création d'un institut pour centraliser et diffuser l'information sur le marché du travail ou pour former une main-d'œuvre qualifiée répondant aux besoins des entreprises.
- Le financement d'une institution chargée des transferts technologiques et de l'organisation des échanges entre secteur public et secteur privé. Les pays les plus avancés possèdent des centres spécialisés pour chaque technologie innovante.

([6] p. 34, [31] p. 60, [33] p. 71, [50] pp. 11-12)

Quels sont les rôles respectifs de la recherche publique et privée dans l'avancement des biotechnologies ?

Les entreprises de biotechnologies innovantes consacrent proportionnellement autant de moyens à la recherche que les laboratoires publics. Leur valeur économique dépend de leur avance technologique. Les collaborations et les partenariats sont bénéfiques aux deux parties car leurs domaines d'excellence sont complémentaires :

- Les entreprises sont souvent à la pointe de la recherche fondamentale dans des domaines très spécialisés. Elles

sont aussi plus réactives.

- La recherche fondamentale publique est plus diversifiée. Elle seule peut assurer l'exploration systématique de toutes les facettes d'un domaine.

Il faut cependant veiller à la clarté et la transparence des relations, même si elles se limitent à des échanges en nature (temps de personnel, accès à du matériel, etc.).

([40] pp. 32-33, [57] pp. 127-129, [95])

Quels sont les objectifs de la valorisation économique des résultats de la recherche publique ?

L'expérience accumulée par les universités américaines depuis une trentaine d'années montre que :

- Le dynamisme économique local bénéficie pleinement de la politique de valorisation des universités car, quatre fois sur cinq, les entreprises sont créées à proximité immédiate du laboratoire d'origine.

- La valorisation permet aussi aux universités de créer des liens étroits avec les industriels, ce qui facilite le recrutement des jeunes diplômés.

- En revanche, la valorisation économique de la recherche n'est pas une source de revenus significative pour l'université : dans le meilleur des cas, pour les universités les plus performantes, elle n'apporte que 2 à 3 % du budget de recherche de l'université.

([40] p. 79)

Comment familiariser les scientifiques avec le monde de l'entreprise ?

L'hébergement temporaire des entreprises dans les laboratoires publics est un moyen efficace pour mettre en contact les scientifiques avec le monde de l'entreprise. Ces zones d'accueil temporaires d'entreprises (ZATE) apportent en retour une aide appréciée par les porteurs de projets et les petites entreprises de biotechnologies car elles leur facilitent l'accès à des moyens techniques coûteux.

Un autre mode d'intervention est l'organisation de modules d'enseignement sur la création et la vie des entreprises. De tels modules font partie des cursus d'enseignement supérieur dans de nombreux pays européens. Ce n'est généralement pas le cas en France, bien qu'il existe ici et là des initiatives soutenues par les collectivités locales.

([40] pp. 32-33, [50] p. 47, [54], [75] pp. 19-20)

Qu'est-ce qu'un incubateur d'entreprises ?

Il existe des structures qui interviennent avant la création des entreprises (incubateurs) et d'autres après (pépinières). Les deux structures sont souvent désignées par le même mot (incubateur) car elles jouent souvent les deux rôles à la fois. Incubateur est pris au sens large dans ce dossier.

Les incubateurs offrent aux jeunes entreprises des conditions d'hébergement favorables, des services administratifs en temps partagé, des activités de conseil et une ouverture sur des réseaux d'affaires. Ce sont aussi des lieux d'apprentissage pour les porteurs de projet et les jeunes entrepreneurs.

Le passage d'une idée à un projet et d'un projet à une entreprise est un processus complexe et hasardeux dans lequel les aspects psychologiques, financiers, administratifs et juridiques notamment, doivent être traités au cas par cas. L'idéal est que les responsables des incubateurs soient des chefs d'entreprises expérimentés ayant une formation scientifique et une bonne connaissance de la culture universitaire.

La structure juridique et le mode de financement des incubateurs sont extrêmement variés. Ils peuvent cependant être regroupés en quatre grandes familles : les incubateurs de développement économique local, les incubateurs issus d'établissements d'enseignement supérieur ou d'organismes de recherche, les incubateurs issus de grandes entreprises, les incubateurs

indépendants créés par des investisseurs privés. Les incubateurs de développement économique local sont les plus anciens et les seuls à avoir atteint une phase de maturité.

([50] p. 8, pp. 13-16, p. 19, p. 31, pp. 89-90)

Les incubateurs sont-ils rentables pour l'économie locale ?

La rentabilité des incubateurs ne peut être évaluée qu'au bout d'une dizaine d'années, le temps que les entreprises créées grossissent et prennent leur place dans l'économie locale.

L'expérience américaine montre que le coût des subventions par emploi est de trois à six fois moindre avec les incubateurs qu'avec les autres programmes dédiés à la création d'emploi. De plus, les taxes et impôts générés par l'activité des nouvelles entreprises compensent largement les subventions.

L'expérience montre aussi que les incubateurs sont efficaces à condition d'avoir un management professionnel et stable bénéficiant d'un soutien politique et financier constant à long terme.

([50] p. 19, pp. 21-22, pp. 26-29, p. 33, p. 35, pp. 37-38)

Un incubateur peut-il vivre sans subventions ?

L'incubateur lui-même ne peut pas fonctionner si les subventions ne couvrent pas la plus grande partie de son budget. Deux exemples illustrent ce fait :

- L'incubateur de la Silicon Valley en Californie est subventionné à 75 % depuis dix ans et s'appuie sur des centaines d'experts bénévoles. Il tire ses ressources propres des loyers et de la vente de services.

- Un incubateur a été créé en 1999 à Saint-Louis (Etats-Unis) pour faire de la ville un centre mondial des biotechnologies. Il est doté de dix millions d'euros d'investissement et d'un million d'euros de fonctionnement par an pendant dix ans.

La rentabilité des incubateurs dépend aussi du nombre de projets de qualité qu'ils ont à traiter. Les experts considèrent que l'équilibre économique des incubateurs pourra être atteint quand mille chercheurs généreront dix sociétés par an dont une connaissant un grand

succès commercial. Aucun incubateur au monde n'atteint un tel flux : chaque université américaine crée en moyenne deux entreprises par an (quatre ou plus pour les plus efficaces).

L'expérience montre que, dans tous les pays, le manque de subvention conduit

inégalement les incubateurs à ne pouvoir assurer que l'hébergement des entreprises, au détriment du soutien aux porteurs de projets.

([40] pp. 43-45, [50] p. 19, pp. 21-22, p. 24, pp. 26-29, p. 33, p. 35, pp. 37-40, p. 54)

Economie des biotechnologies

Quel est le cycle de vie d'une entreprise de biotechnologies ?

Le cycle de vie d'une entreprise de biotechnologies débute pratiquement toujours grâce à des fonds apportés par le porteur de projet. Cet apport peut être complété par une aide publique (par exemple en France, le Concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes) ou des financements privés (« business angels »).

L'incubateur d'entreprises fournit un soutien logistique pour affiner le projet.

Des financiers (capital-risque, fonds d'amorçage) spécialisés dans les jeunes entreprises de haute technologie apportent des fonds au moment de la création de l'entreprise (« premier tour de table »). Cet apport de fonds propres est échangé contre des participations au capital de l'entreprise. Les fonds d'amorçage publics peuvent intervenir à partir du premier tour de table en apportant des capitaux sous forme d'avance remboursable. En pratique, on observe dans le secteur des biotechnologies que capital-risque et fonds d'amorçage ne se distinguent pas.

Pendant les deux ou trois premières années, la jeune entreprise ajuste son projet au marché. Puis elle a recours de nouveau aux financiers pour augmenter son capital (« deuxième tour de table ») afin d'atteindre une taille opérationnelle.

A terme, l'entreprise fait appel à des investisseurs classiques

car sa croissance nécessite des moyens qui dépassent les possibilités de financement des fonds de capital-risque. Le plus souvent, soit l'entreprise grandit en absorbant une autre, soit elle est rachetée. Le recours aux marchés financiers est en revanche peu fréquent : 300 entreprises de biotechnologies cotées en bourse sur 1300 aux Etats-Unis, 36 sur 280 au Royaume-Uni, 14 sur 340 en Allemagne et 8 sur 240 en France.

([29], [49], [50] p. 77, [56])

Quelle est l'importance du soutien public ?

En France comme ailleurs et dans tous les secteurs d'activité, la création d'entreprises et les jeunes entreprises sont soutenues par des financements publics et des dégrèvements fiscaux. Les fonds publics peuvent être apportés sous la forme d'une subvention ou d'une avance (remboursée à partir du moment où le projet soutenu a des retombées économiques).

Des mesures particulières sont destinées aux entreprises créées autour d'un projet de recherche et de développement. Pour la réglementation européenne, une jeune entreprise innovante est une PME de moins de huit ans, justifiant d'un projet solide de recherche et de développement, appuyé sur des dépenses au moins égales à 15 % de ses charges totales.

Les fonds d'amorçage investissent dans les entreprises au cours du « premier tour de table ». Ils n'ont joué jusqu'ici

qu'un rôle très marginal en France : fin 2002, les dix fonds d'amorçage publics n'avaient investi que dans 35 entreprises dont 13 pour les deux fonds spécialisés en informatique et télécommunication.

([29], [56], [73], [75] p. 42, p. 47, [88])

Comment le porteur de projet est-il financé avant la création d'une entreprise innovante ?

Le seul cas qui ne pose pas de problème est celui d'un projet qui s'appuie sur un laboratoire public avec des porteurs fonctionnaires, mais il ne représente qu'un tiers des projets présents dans les incubateurs.

Dans les autres cas, le porteur de projet n'a pas de salaire jusqu'à la création de l'entreprise (l'incubation est en moyenne de 11 mois). Dans le contexte des biotechnologies, c'est un frein à la création d'entreprise car près de la moitié des porteurs de projet ont moins de 35 ans (20 % sont des étudiants en fin de thèse ou qui viennent juste de la passer).

([49], [75] p. 32, p. 34, p. 46)

D'où viennent les financements privés pour les entreprises innovantes ?

La première phase de la vie de l'entreprise, avant sa création effective, est financée dans 81 % des cas par les porteurs de projet et dans 12 % des cas par des « business angels ».

Les « business angels » sont des per-

sonnes investissant leur propre argent dans des projets d'entreprise et qui conseillent les porteurs du projet. Un dispositif juridique et fiscal spécifique est en cours d'élaboration pour rendre cette activité attractive en France. Les particuliers peuvent aussi passer par les fonds communs de placement pour l'innovation (FCPI) pour investir leur argent sans s'impliquer autant que les « business angels ». Les FCPI sont gérés par des spécialistes. Il existait 31 FCPI en France en 2001. Les fonds gérés par les FCPI ont augmenté de 30 % en 2001. Les gestionnaires de fonds de capital-risque sont des intermédiaires financiers (ils sont 90 en France). Ils collectent principalement leurs fonds auprès des investisseurs traditionnels (40 % provient des banques, 11 % des compagnies d'assurances, 7 % des fonds de pension et 6 % des caisses de retraites) et des grands groupes industriels (5 % des fonds levés en 2001). Les pouvoirs publics participent marginalement au capital-risque.

Les fonds investis par le capital-risque, tous secteurs d'activité confondus, diminuent régulièrement en France depuis 2000 (-42 % entre 2000 et 2001, -22 % entre 2001 et 2002). Ils sont inférieurs à la moyenne européenne (la France est en dixième position, au même niveau que l'Italie et devant l'Autriche, le Portugal et l'Irlande) et de quatre à cinq fois plus faibles qu'aux Etats-Unis. Ceci fait que la capitalisation des entreprises françaises de biotechnologies est quatre fois plus faible que la moyenne européenne.

([49], [56], [64] pp. 8-9, p. 11, [73], [75] p. 34, pp. 36-38)

Les entreprises de biotechnologies ont-elles toutes la même stratégie de développement ?

Non. En France en 2000, 85% des entreprises fondaient leur réussite commerciale sur la fourniture régulière

de produits ou de services constituant le plus souvent une amélioration de l'existant. Ce type d'entreprises a peu recours au capital-risque, le produit des ventes assurant une part du financement dès les premières années de leur existence. Leur développement passe par l'extension de leur marché (zone géographique étendue, gamme de produits ou services élargie). Ces entreprises emploient le plus souvent 10 à 15 personnes. Les filiales spécialisées en biotechnologies créées par les grands groupes de l'agroalimentaire entrent dans cette catégorie.

Une minorité d'entreprises (15% des entreprises de biotechnologies françaises, employant moins du quart des salariés dans ce secteur), impliquées pour une large majorité dans le secteur de la santé, ont une stratégie plus spéculative, visant l'introduction rapide d'innovations radicales (par exemple, mise au point du premier médicament capable de guérir une maladie répandue). La réussite des projets étant plus lointaine et plus incertaine que pour la catégorie précédente, le financement repose largement sur le capital-risque. Pour convaincre les investisseurs de miser sur elle, il est déterminant que l'entreprise mène une stratégie solide en matière de propriété industrielle (portefeuille de brevets) et de partenariat avec les grands groupes pharmaceutiques, et bien évidemment assure sa crédibilité scientifique.

([96] pp. 7-9)

Les biotechnologies sont-elles rentables pour les investisseurs privés ?

20 % des entreprises de biotechnologies cotées en Bourse aux Etats-Unis ont dégagé des bénéfices en 2000.

Il est difficile en revanche de répondre à cette question pour l'Europe car les statistiques ne distinguent pas les entreprises de biotechnologies des autres entreprises de haute technologie (télécommunication, informatique,

électronique). Comme elles sont en faible nombre (les biotechnologies ne représentent que 4 % des entreprises cotées au Nouveau Marché en 2002), leurs résultats sont totalement noyés dans la masse.

Tout au plus peut-on constater que la pharmacie est le seul secteur industriel innovant qui connaisse une augmentation régulière de son chiffre d'affaires (+13,6 % entre 2001 et 2002 contre -11,3 % pour l'industrie de l'informatique et -17 % pour les télécommunications et l'électronique grand public).

([49], [50] pp. 75-76, [56],

[64] p. 10, p. 13, p. 18, [75] pp. 44-45)

Qui rachète les jeunes entreprises de biotechnologies ?

L'expérience américaine est actuellement la seule qui permette d'observer avec un recul suffisant le cycle de vie de ce type d'entreprises. Les statistiques publiées à ce jour pour l'Europe décrivent l'évolution de la situation sur une période plus courte.

On constate aux Etats-Unis que les grandes entreprises pharmaceutiques n'achètent pratiquement pas de jeunes entreprises de biotechnologies (4 % du nombre d'acquisition / fusion représentant 1,5 % du montant total des transactions).

En revanche, les entreprises leader des biotechnologies pratiquent une politique très dynamique de rachat des jeunes entreprises (20 % du nombre d'acquisitions / fusions et 32 % du montant total des transactions). La principale motivation est l'acquisition d'une technologie ou de compétences. Les jeunes entreprises ont en moyenne cinq ans et demi au moment du rachat.

Une politique dynamique d'acquisition / fusion offre aux investisseurs du capital-risque la garantie d'un bénéfice rapide car elle dépend moins de la réussite d'une entreprise particulière que de celle d'un réseau d'entreprises.

Cette stratégie nécessite l'existence d'un vivier de jeunes entreprises innovantes.

([58] p. 181, pp. 187-188, p. 190, p. 193)

Quelle est la structure de

l'emploi dans les entreprises de biotechnologies en France ?

La France est dans la moyenne de l'Europe avec 70 % des entreprises de biotechnologies qui emploient moins de trente personnes et près de la moitié

moins de dix. En revanche, 20 % des entreprises de biotechnologies françaises emploient plus de 50 personnes alors que cette proportion n'est que de 16 % en Europe et de 8 % en Suède.

La taille n'est pas un élément prépondérant de réussite : en Suède, pays où l'industrie des biotechnologies est florissante, 70 % des entreprises emploient dix personnes ou moins.

Les jeunes entreprises de biotechnologies sont constituées en quasi-totalité de personnes ayant une formation

universitaire de haut niveau : 40 % ont un doctorat, 28 % un diplôme d'ingénieur, 18 % sont des managers et 7 % des financiers. Les entreprises recherchent aussi des techniciens de niveau bac + 2 dans des domaines très spécialisés. Une conséquence de ce haut niveau de spécialisation est que les emplois sont pourvus par des personnes venant de toute la France.

([49], [57] pp. 130-131, [61] p. 38, [75] pp. 27-28)

Références

Dans la mesure du possible, Science & Décision facilite l'accès aux textes de référence utilisés pour construire ses dossiers. Lorsque ces documents sont en accès libre, un lien hypertexte est établi entre le site de Science & Décision et le site d'origine des documents. Lorsque l'accès aux documents est payant, il faut alors s'adresser aux revues concernées. Ceci étant, de nombreux documents sont disponibles dans les bibliothèques universitaires et dans les bibliothèques publiques. Pour savoir dans quelle bibliothèque le document qui vous intéresse est consultable, vous pouvez interroger la base de données SUDOC (système universitaire de documentation) à l'adresse suivante : <http://corail.sudoc.abes.fr/>.

Cette base est mise en place par l'agence bibliographique de l'enseignement supérieur (établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de l'enseignement supérieur).

- [1] Claude MARTIN. La culture des plantes en éprouvette. La Recherche, n° 160, novembre 1984, p. 1362-1371. <http://www.larecherche.fr/arch/84/11>
- [2] Alan M. GARBER, Ann E. CLARKE, Dana P. GOLDMAN, Michael E. GLUCK. Federal and private roles in the development and provision of alglucerase therapy for Gaucher disease. The Office of Technology Assessment. OTA-BP-H-104, NTIS order #PB93-101723. 1992. <http://www.wws.princeton.edu/cgi-bin/byteserv.prl/~ota/disk1/1992/9214/9214.PDF>
- [3] Christian MOUGIN, Véronique CHAPLAIN, Paul GAILLARDON, Laurent SOHIER, Rachel MERCIER, Jean-Claude SIGOILLOT, Chantal LAUGERO, Marcel ASTHER. Le traitement biologique des sols pollués par des composés organiques – l'intérêt des champignons filamenteux. Le Courrier de l'environnement n°28, août 1996. <http://www.inra.fr/Internet/Produits/dpenv/mougi28.htm>
- [4] H. Maelor DAVIES. Engineering New Oilseed Crops from Rapeseed. Purdue University. 1996. <http://www.hort.purdue.edu/newcrop/proceedings1996/v3-299.html>
- [5] Jon PAUGH and John C. LAFRANCE. The US biotechnology industry. US Department of Commerce. Office of Technology Policy. July 1997. <http://www.ta.doc.gov/Reports/biotechnology/cd93a.pdf>
- [6] Bertrand BELLON, Sandrine LORENZ, Francis NASSAM (1997) Les aides à la localisation et au développement industriel aux Etats-Unis. Secrétariat d'Etat à l'Industrie. DGSI – Observatoire des stratégies industrielles.
- [7] Olga KUCHNER, Frances H. ARNOLD. Directed evolution of enzyme catalysts. Trends in biotechnology, 1997, 15, 523-530. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01138-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01138-4)

- [8] Soumission électronique des dossiers d'autorisation de mise sur le marché. Agence du médicament. Mars 1998. <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/5012.pdf>
- [9] Georges DUCREUX, Jacques DE BUYSER, Valérie DODEMAN, Robert HAÏCOUR, Danièle LAVERGNE, Aimé NATO, Aïcha OUICHOU, Emmanuel PICARD, Darashin SIHACHAKR. Recherches récentes et biotechnologies de la multiplication végétative. Cahiers d'études et de recherches francophones/Agricultures. Vol 7, Numéro 6, Novembre-Décembre 1998. <http://www.john-libbey-eurotext.fr/articles/agr/7/6/447/fr-resum.htm>
- [10] James MCLAREN, Doug FAULKNER. The technology roadmap for plant/crop-based renewable resources 2020. February 1999. http://www.oit.doe.gov/agriculture/pdfs/technology_roadmap.pdf
- [11] Philippe DESMARESCAUX. Situation et perspectives de développement des productions agricoles à usage non-alimentaire. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/994000296/0000.pdf>
- [12] Micropropagation pour l'entreprise sericole. Centre d'information et de développement expérimental en sericulture. Cahier de références techniques. 1999. <http://www.cides.qc.ca/rapports/ornemental/CahierTech1999.pdf>
- [13] Biotechnologie: vers une nouvelle coopération franco-américaine. Vème symposium de l'industrie pharmaceutique aux Etats-Unis. 13 octobre 1999. Washington. <http://www.cnrs.fr/DRI/Washington/Actualite/Notes/Notes99.htm>
- [14] Jean-François THERY, Frédéric SALAT-BAROUX, Christine LE BIHAN-GRAF. Les Lois de la bioéthique : cinq ans après : étude adoptée par l'Assemblée générale du Conseil d'Etat le 25 novembre 1999. http://www.ladocumentationfrancaise.fr/cgi-bin/brp/telestats.cgi?brp_ref=994001756&brp_file=0000.pdf
- [15] Yvon MARTINEAU, Claire POITRAS, Michel TREPANIER. Les agglomérations scientifiques et technologiques – synthèse de la littérature scientifique et institutionnelle. Conseil consultatif des sciences et de la technologie. Canada. 2000. <http://acst-ccst.gc.ca/skills>
- [16] Tests génétiques – les enjeux du nouveau millénaire. Conférences de l'OCDE. Février 2000. <http://www1.oecd.org/publications/e-book/9300052E.PDF>
- [17] Jean FILOSA. Détergents. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.
- [18] Gabriel GACHELIN. Enzymologie industrielle. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.
- [19] Pierre LEPRINCE. Carbochimie et pétrochimie – pétrochimie. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.
- [20] Michel MAUGRAS. Anticorps monoclonaux. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.
- [21] Gérard SICLET. Biotechnologies. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.
- [22] Economic Impacts of Genetically Modified Crops on the Agri-Food Sector. Directorate-General for Agriculture. The European Commission. 2000. <http://europa.eu.int/comm/agriculture/publi/gmo/fullrep/index.htm>
- [23] Stem cells: a primer. National Institutes of Health. May 2000. <http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>
- [24] R&D des leaders pharmaceutiques : ruptures. Chapitre 1 : Les conditions de base de la R&D. Observatoire des Stratégies industrielles- DIGITIP- octobre 2000. <http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/rd-conditions.pdf>
- [25] R&D des leaders pharmaceutiques : ruptures. Chapitre 2 : R&D des leaders pharmaceutiques. Observatoire des Stratégies industrielles- DIGITIP- octobre 2000. <http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/rd-b.pdf>
- [26] R&D des leaders pharmaceutiques : ruptures. Annexes. Observatoire des Stratégies industrielles- DIGITIP- octobre 2000. <http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/rd-annexes.pdf>
- [27] Du bon usage des diagnostics génétiques. Janvier 2001. <http://disc.vjf.inserm.fr:2010/basisdiaggen/textes/UsageDiag.html>

- [28] OGM Enjeux des recherches. Ministère de la Recherche. Février 2001.
<http://www.recherche.gouv.fr/brochure/enjogm.pdf>
- [29] La politique de soutien à l'innovation. Ministère de la recherche. Juin 2001.
<http://www.recherche.gouv.fr/brochure/psi.pdf>
- [30] Ruth KIRSCHSTEIN, Lana R. SKIRBOLL. Stem cells: scientific progress and future research directions. Report prepared by the National Institutes of Health. Juin 2001.
<http://www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm>
- [31] Robert GALLEY et Claude GATIGNOL,. Rapport sur les perspectives offertes par la technologie de la pile à combustible. Sénat n° 426. Juin 2001.
<http://www.assemblee-nat.fr/legislatures/11/pdf/rap-oecst/r3216.pdf>
- [32] The application of biotechnology to industrial sustainability. OECD 2001. <http://www1.oecd.org/publications/e-book/9301061e.pdf>
- [33] Gerd SCHIENSTOCK, Pasi TULKKI, Anu JÄRVENSIVU, Anu LYYTINEN. The emergence of Finnish life sciences industries. Sitra Reports series 12. 2001.
- [34] François GUILLAUME. Rapport d'information déposé par la délégation de l'Assemblée nationale pour l'union européenne sur les biocarburants dans l'Union européenne. FRANCE. Assemblée nationale. Délégation pour l'Union européenne. <http://www.assemblee-nationale.fr/europe/rap-info/i2361.pdf>
- [35] BALASUBRAMANIAN R. Compute power for life sciences. Illrd IIT Mumbai-PSPL workshop on data management in bioinformatics. 2001.
<http://www.cse.iitb.ac.in/dbms/bioinfo.html>
- [36] Clive JAMES. Global review of commercialized transgenic crops: 2001. ISAAA Briefs n° 24. International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. 2001. <http://www.isaaa.org/Publications/Downloads/Briefs%2024.pdf>
- [37] Chapter V. A competitiveness of European biotechnology: a case study of innovation.
http://europa.eu.int/comm/enterprise/enterprise_policy/competitiveness/doc/competitiveness_report_2001/chapter_5.pdf
- [38] Ruth KIRSCHSTEIN, Lana R. SKIRBOLL. Stem cells: scientific progress and future research directions. Report prepared by the National Institutes of Health. Juin 2001.
<http://www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm>
- [39] Article L2131-4. Code de la santé publique, Nouvelle partie législative. <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnArticleDeCode?commun=CSANPU&art=L2131-4>
- [40] Jean-François CUBY. Les incubateurs publics d'entreprises technologiques innovantes. Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche. Ministère de l'éducation nationale. Juillet 2001.
<ftp://trf.education.gouv.fr/pub/edutel/igaen/incubateurs.pdf>
- [41] Transparence sur les essais OGM. Ministère de l'agriculture. Août 2001.
http://www.agriculture.gouv.fr/OGM/espace_info/doss_presse/dossiers/OGM_transparence.pdf
- [42] Bernard CHEVASSUS-AU-LOUIS. OGM et agriculture : options pour l'action publique. Commissariat général du plan. 2001.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/014000692/0000.pdf>
- [43] Andrew WEBSTER, Nik BROWN, Brian RAPPERT, Paul MARTIN, Rob FROST. Afam HEDGE COE. Genetics: an inventory of new and potential development in human genetics and their possible uses. European Parliament. Directorate General for Research. September 2001.
http://www.europarl.eu.int/comparl/tempcom/genetics/links/finalstudy_en.pdf
- [44] Vers une vision stratégique des sciences du vivant et de la biotechnologie : document de consultation. Communication de la Commission. Commission européenne. 4 septembre 2001.
http://europa.eu.int/comm/biotechnology/pdf/doc_fr.pdf
- [45] Sebastian ALEXANDERSON. European biotechnology. France Biotech annual meeting. SG Cowen Healthcare Group. 14 November, 2001.
http://www.france-biotech.org/docs/Colloque_annuelFB/SGCowen_Nîmes.ppt
- [46] Bilan des essais OGM et des contrôles 2001. Ministère de l'agriculture. <http://www.agriculture.gouv.fr/OGM/debatpublic/debpubbilanESSAIS2001.pdf>

- [47] L'écotecnologie au service du développement durable. COM(2002) 122 final. Commission européenne. 13 mars 2002. http://europa.eu.int/comm/research/growth/pdf/cleantechnologies-conference/comm-doc_2000-122_fr.pdf
- [48] Qu'est ce qu'un OGM ? Comité interministériel OGM. Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie – mars 2002. <http://www.finances.gouv.fr/ogm/>
- [49] Alain HENAUT. L'industrie des biotechnologies en France. Images de la France. Premier Ministre – Service d'information du Gouvernement. Avril 2002. <http://www.premier-ministre.gouv.fr/p.pcm?ref=33164>
- [50] Philippe ALBERT, Michel BERNASCONI, Lynda GAYNOR. Les incubateurs: émergence d'une nouvelle industrie – Comparaison des acteurs et des stratégies : France, Allemagne, Royaume-Uni, Etats-Unis. CERAM Sophia Antipolis. Avril 2002.
- [51] Rapport sur l'état des médicaments orphelins. European agency for the evaluation of medicinal products. 8 avril 2002. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/738101fr.pdf>
- [52] Anne-Katrin BOCK, Karine LHEUREUX, Monique LIBEAU-DULOS, Hans NILSAGÅRD, Emilio RODRIGUEZ CERESO. Scenarios for co-existence of genetically modified, conventional and organic crops in European agriculture. Joint research centre. Commission européenne. 22 mai 2002. http://www.jrc.es/projects/co_existence/Docs/coexreportipts.pdf
- [53] Editors' and reporters' guide to biotechnology 2002-2003. Sixth edition. 3 juin 2002. <http://www.bio.org/er/BiotechGuide.pdf>
- [54] Alain VERGNE. La meilleure aide aux start-up. Délégation régionale à la recherche et à la technologie d'Auvergne. Formation par la recherche. Juin 2002. <http://www.jeunesdocteurs.com/fplr/75/fplr75.pdf>
- [55] Abdallah S. DAAR, Halla THORSTEINSDÓTTIR, Douglas K. MARTIN, Alyna C. SMITH, Shauna NAST, Peter A. SINGER. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. Nature Genetics, 2002, 32, 229-232. <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/ng/journal/v32/n2/abs/ng1002-229.html&dynoptions=doi1048276188>
- [56] Emmanuelle DUBOCAGE, Yann LHOMME. Le capital-risque, un tuteur pour les jeunes pousses. Le 4 Pages des statistiques industrielles n° 165. SESSI. DIGITIP Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie. Septembre 2002.
- [57] Norbert AMSELLEM, Muriel CHEVALLIER, Claude DURAND, Christophe HEIL, Guy LACROIX, Béatrice PIAZZA. Regards sociologiques sur les biotechnologies. Les Cahiers d'Evry. Centre Pierre Naville. Octobre 2002. http://www.univ-evry.fr/PagesHtml/laboratoires/CPN/fichiers_pdf/CE_BIOTECH.pdf
- [58] Bernard PAULRE, Joëlle LE GOFF, Laurent LE DORTZ, Dominique PERROCHON. Le rachat de start-up dans la haute technologie Electronique, Pharmacie, Biotechnologies. Chapitre 4. Laboratoire MATISSE – ISYS. CNRS – Université Paris I. Octobre 2002. http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/titre_remerciement.pdf
- [59] Avis relatif à la demande d'autorisation d'emploi d'une phytase d'*Aspergillus niger* génétiquement modifié en panification. AFSSA. 28 octobre 2002. <http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/BIOT2002sa0062.pdf>
- [60] Vivien WALSH. Paradigms in the evolution of life sciences research, and the changing structure of the innovation organisation. In Nobel symposium 123: Science and Industry in the Twentieth Century. The Royal Swedish Academy of Sciences. Stocckholm, 21-23 november 2002. <http://www.cfvh.kva.se/NS123/Paper%20PDF/WalshPaper.pdf>
- [61] Agnes ALLANSDOTTIR, Andreae BONACCORSI, Alfonso GAMBARDELLA, Myriam MARIANI, Luigi ORSENIGO, Fabio PAMMOLLI, Massimo RICCABONI. Innovation and competitiveness in European biotechnology. Enterprise Papers n° 7. 2002. Enterprise Directorate-General. European Commission. http://europa.eu.int/comm/enterprise/library/enterprise-papers/pdf/enterprise_paper_07_2002.pdf
- [62] Cour fédérale du Canada. Harvard College c. Canada (Commissaire aux brevets), 2002 CSC 76, 5 décembre 2002. <http://www.lexum.umontreal.ca/csc-scc/fr/rec/html/harvard.fr.html>
- [63] Roadmap for biomass technologies in the U.S.A. Dec. 2002. <http://www.bioproducts-bioenergy.gov/pdfs/FinalBiomassRoadmap.pdf>

- [64] Tableau de bord de l'innovation. 8e édition. DIGITIP Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie. Décembre 2002. <http://www.industrie.gouv.fr/observat/innov/pdf/tbi8.pdf>
- [65] Mémento sur l'énergie – Energy Data Book. Edition 2002. CEA.
- [66] Key performance indicators. The Novozymes report. 2002 Annual report. <http://www.novozymes.com/cgi-bin/bvisapi.dll/ar2002/ar2002.jsp?id=22162&lang=en>
- [67] HACEIN-BEY-ABINA S, VON KALLE C, SCHMIDT M, LE DEIST F, WULFFRAAT N, MCINTYRE E, RADFORD I, VILLEVAL JL, FRASER CC, CAVAZZANA-CALVO M, FISCHER A. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003 Jan 16;348 (3):255-256. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/348/3/255>
- [68] Dominique LABIE. Les biotechnologies, acteur de santé des pays en développement. *Médecine/Science*, février 2003, 19, 137-139. http://www.edk.fr/archive/ms/2003/2/133_Nouvelles_N.pdf
- [69] Gestion des déchets organiques et des boues : un choix local. Dossier Science & Décision. Février 2003. <http://www.science-decision.net/cgi-bin/topic.php?topic=BUR>
- [70] Jean-Hugues TROUVIN, Kowid HO. Protéines médicaments. In *De la transgénèse animale à la biothérapie chez l'homme*. Nicole LE DOUARIN éditeur. Rapports sur la science et la technologie n° 14. Académie des Sciences. Février 2003. http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/rapports_html/RST14.htm
- [71] Karine LHEUREUX, Monique LIBEAU-DULOS, Hans NILSAGÅRD, Emilio RODRIGUEZ CERESO, Klaus MENRAD, Martina MENRAD, Daniel VORGRIMLER. Review of GMOs under research and development and in the pipeline in Europe. Joint research centre. Commission européenne. Mars 2003. <http://www.jrc.es/gmoreview.pdf>
- [72] Cellules souches et clonage : l'humain, un cas à part ? Dossier Science & Décision. Mars 2003. <http://www.science-decision.net/cgi-bin/topic.php?topic=CLO>
- [73] Nicole FONTAINE. Colloque sur l'innovation. 2 avril 2003. http://www.industrie.gouv.fr/agora/manif/pdf/dis_clo_col_innov.pdf
- [74] Programmes de recherche sur les OGM. Communiqué des ministères de l'agriculture, de l'environnement et de la recherche. 9 avril 2003. http://www.agriculture.gouv.fr/spip/leministere.leministerelecabinet.communiqueesdepresse..francais_a1930.html
- [75] Mesures de soutien à l'innovation et à la recherche technologique – Bilan au 31 décembre 2002. Ministère de la recherche. 14 avril 2003. <http://www.recherche.gouv.fr/technologie/mesur/rapportDT2002.pdf>
- [76] AgBiotechNet. Agricultural Biotechnology Support Project. Michigan State University. <http://www.agbiotechnet.com/topics/Database/Animal/animal.asp>
- [77] La culture in vitro. INRA. <http://www.inra.fr/Internet/Produits/dpenv/scienceauquotidien/ficheshtml/29C.htm>
- [78] Pushing enzymes to the limits. Novozymes. http://www.novozymes.com/cgi-bin/bvisapi.dll/biotimes/one_article.jsp?id=11392&lang=en&t=b1
- [79] MERISTEM THERAPEUTICS. Le génie végétal. <http://meristem-therapeutics.com/fr/intro1.htm>
- [80] Orphan drug. European Parliament. Scientific and technological options assessment. http://www.europarl.eu.int/stoa/publi/167780/chap3_en.htm#top
- [81] Enzymes at work. Novozymes. http://www.novozymes.com/library/Documents/Enzymes_at_work_high.pdf
- [82] The US dry-mill ethanol industry. http://www.bioproducts-bioenergy.gov/existsite/pdfs/drymill_ethanol_industry.pdf
- [83] Opportunities in environmental biotechnology. In *Biotechnology for the 21st century*. <http://www.nal.usda.gov/bic/bio21/enviro.html>
- [84] ENTOMED. <http://www.entomed.com/>

[85] AFSSAPS. Produits et compétences. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
<http://agmed.sante.gouv.fr/hm/1/compet.htm>

[86] Inside the Cell. National Institutes of Health.
http://www.nigms.nih.gov/news/science_ed/life.html

[87] Nature make the enzymes. Novozymes.
http://www.novozymes.com/library/Downloads/Nature_makes_the_enzymes.pdf

[88] Les aides aux PME innovantes. CNRS – Relations industrielles et communautaires.
<http://www.cnrs.fr/SDV/aidespme.html>

[89] European bio-entrepreneurs.
http://europa.eu.int/comm/research/biotechnology/bio-entrepreneurs/introduction_en.html

[90] Olivier Postel-Vinay. Le dossier du bioterrorisme. La Recherche, n°348, décembre 2001, pp. 70-77.
<http://www.larecherche.fr/arch/01/12>

[91] NIAID Biodefense Research.
<http://www.niaid.nih.gov/biodefense/default.htm>

[92] Frédérique DREIFUSS-NETTER. Examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales – réglementation de l'activité.
http://www.droit.univ-paris5.fr/cddm/caragenreglem/caragenreglem_etu.htm

[93] Partnering biotech and pharma industries. France Biotech annual conference. LEK Consulting LLP. 16 octobre 2002.
http://www.france-biotech.org/docs/leklille_16oct.pdf

[94] L'Europe va-t-elle louper le train de la révolution biotechnologique ? Sciences et technologies – Indicateurs 2003. Commission européenne.
http://europa.eu.int/comm/research/press/2003/pdf/indicators2003/4-biotech_fr.pdf

[95] French 2002 biotech survey. France Biotech annual conference. Deloitte et Touche. 16 octobre 2002.
http://www.france-biotech.org/docs/pres_enquete.ppt

[96] Vincent MANGEMATIN. PME de biotechnologie : plusieurs business models en concurrence. In Encyclopédie de l'innovation, ed. P. Mustar and H. Penan. Paris. Economica. Juillet 2001.
<http://www.grenoble.inra.fr/Docs/pub/A2001/wp2001-07.pdf>

[97] Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Marquage CE. AFNOR (Association Française de Normalisation).
<http://planete.afnor.fr/v3/pdf/disposmedicauxinvitro.pdf>

[98] Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Commission européenne. 31 juillet 2003.
<http://europa.eu.int/scadplus/leg/fr/lvb/l21010c.htm>

Science & *Décision*

Unité mixte de service n°2293



contact@science-decision.net

Science & Décision - 523 place des terrasses - Immeuble Evry II - 91000 Evry
Tél : 01 60 87 37 23 - Fax : 01 60 87 37 99 - <http://www.science-decision.net>

Directeur de la publication : Alain Hénaut • **Directrice de la rédaction** : Florence Javoy
Conception et réalisation : Times Square Communication - 01 56 54 18 18