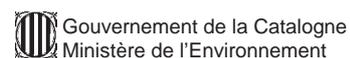
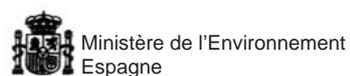


Applications de la **Biotechnologie** dans l'industrie

Centre d'Activités Régionales pour la Production Propre (CAR/PP)
Plan d'Action pour la Méditerranée



Remarque : Cette publication peut être reproduite intégralement ou partiellement, à des fins éducatives et non-lucratives sans autorisation spécifique du Centre d'activités régionales pour la production propre (CAR/PP), si l'origine de l'information est mentionnée. Le CAR/PP souhaite recevoir une copie de toute publication citant comme source les informations de ce document. L'utilisation de ces informations à des fins commerciales ou de vente sans autorisation préalable écrite du CAR/PP est interdite.

Les dénominations utilisées dans cette publication et dans la présentation de documents de cette même publication n'impliquent pas l'expression d'une opinion de la part du CAR/PP concernant le statut légal d'un pays, d'un territoire ou d'une zone, ou une opinion sur ses autorités ou ses frontières et limites.

Si vous estimez qu'un point de l'étude peut être amélioré ou si vous détectez une imprécision, veuillez nous le communiquer.

Étude complétée en décembre 2002

Étude publiée en octobre 2003

Si vous souhaitez obtenir des copies additionnelles ou des informations complémentaires, contactez :

Centre d'activités régionales pour la production propre (CAR/PP)

C/ París, 184 – 3^a planta
E-08036 Barcelone (Espagne)
Tél. +34 93 415 11 12 - Fax +34 93 237 02 86
E-mail : cleanpro@cema-sa.org
Internet : <http://www.cema-sa.org>

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
1. BIOTECHNOLOGIE	11
1.1. Qu'est-ce que la biotechnologie ?	11
1.2. Antécédents	16
1.2.1. <i>Les débuts de la biotechnologie</i>	16
1.2.2. <i>La biotechnologie moderne</i>	17
1.2.3. <i>La dernière génération de la biotechnologie</i>	18
1.3. Principaux domaines biotechnologiques	19
1.3.1. <i>L'ADN recombinant et le génie génétique</i>	19
1.3.2. <i>Plantes et culture des tissus végétaux</i>	20
1.3.3. <i>Culture des cellules de mammifère</i>	20
1.3.4. <i>Biocatalyseurs</i>	20
1.3.5. <i>Biorémédiation</i>	21
1.3.6. <i>Fermentation</i>	21
1.3.7. <i>Combustibles et produits organiques comme alternative au pétrole</i>	22
1.3.8. <i>Génie des procédés biotechnologiques</i>	22
1.4. Domaine industriel et zone géographique de l'étude	22
2. APPLICATIONS DANS LE SECTEUR INDUSTRIEL	25
2.1. Biocatalyse : Application des enzymes dans le secteur industriel	26
2.2. Le marché des enzymes	27
2.3. Enzymes visant le développement durable	27
2.3.1. <i>Procédés de l' amidon</i>	28
2.3.2. <i>Détergents</i>	28
2.3.3. <i>Détergents pour lave-vaisselle</i>	29
2.3.4. <i>Tensioactifs</i>	29
2.3.5. <i>Désencollage textile</i>	29
2.3.6. <i>Cuir</i>	30
2.3.7. <i>Industrie du papier</i>	30
2.3.8. <i>Produits panifiés</i>	31
2.3.9. <i>Biocatalyse</i>	31
2.4. La biorémédiation	31
2.5. Production de biogaz et d'alcool	31
3. CAS PRATIQUES	33
3.1. Cas pratique 1 : Biorémédiation	33
3.2. Cas pratique 2 : Nettoyage	34
3.3. Cas pratique 3 : Réduction des COV	35
3.4. Cas pratique 4 : Nettoyage	36
3.5. Cas pratique 5 : Eaux résiduaires	37
3.6. Cas pratique 6 : Biopulpage	38
3.7. Cas pratique 7 : Les végétaux transgéniques	39

3.8. Cas pratique 8 : Culture des tissus pour la production de métabolites secondaires ..	41
3.9. Cas pratique 9 : Conception d'une culture amorce pour la fermentation des vins spécifiques de la région	43
3.10. Cas pratique 10 : Développement et application de méthodes innovatrices pour le contrôle de la pollution dans les produits alimentaires et agricoles	45
3.11. Cas pratique 11 : Qualité de la farine	47
3.12. Cas pratique 12 : Composés bioactifs à partir de déchets de fruits, de légumes et de produits agraires : Production <i>in vitro</i> de flavonoïdes et d'anthocyanines	48
3.13. Cas pratique 13 : Valorisation du petit-lait du lait	49
4. RESSOURCES ACTUELLES DE LA RÉGION MÉDITERRANÉENNE	51
4.1. Introduction	51
4.2. Biotechnologie en Espagne.....	51
4.2.1. <i>Distribution du marché biotechnologique espagnol</i>	52
4.2.2. <i>L'Association Espagnole des Bioindustries (ASEBIO)</i>	53
4.2.3. <i>Société Espagnole de Biotechnologie (SEBIOT)</i>	60
4.2.4. <i>Centre National de Biotechnologie (CNB)</i>	60
4.2.5. <i>Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique (CSIC)</i>	61
4.2.6. <i>Le gouvernement espagnol et le développement de la biotechnologie</i>	62
4.2.7. <i>Interaction entre le gouvernement central et les gouvernements autonomes pour favoriser la biotechnologie</i>	67
4.2.8. <i>Amélioration du cadre normatif pour la promotion de l'innovation en Espagne</i>	67
4.3. La biotechnologie en France	68
4.3.1. <i>État des entreprises biotechnologiques françaises</i>	69
4.3.2. <i>Secteurs de l'industrie biotechnologique en France</i>	70
4.3.3. <i>Raisons du développement biotechnologique en France</i>	72
4.3.4. <i>Législation favorisant l'innovation</i>	74
4.3.5. <i>Financement des biotechnologies</i>	75
4.3.6. <i>Contacts</i>	78
4.4. Biotechnologie en Italie	79
4.4.1. <i>Analyse du marché biotechnologique</i>	79
4.4.2. <i>Entreprises et recherche</i>	80
4.4.3. <i>Les entreprises biotechnologique en Italie</i>	80
4.4.4. <i>L'Institut Italien du Commerce Étranger (ICE)</i>	82
4.4.5. <i>Quelques centres du domaine de la biotechnologie</i>	83
4.5. Biotechnologie en Turquie	85
4.5.1. <i>TÜBITAK</i>	85
4.5.2. <i>Université de Bogazici (Istanbul)</i>	88
4.5.3. <i>Bioglobal Agricultural Production and Consultancy</i>	92
4.5.4. <i>Université Technique d'Istanbul (ITU)</i>	93
4.5.5. <i>Université de l'Egée (Izmir)</i>	95
4.5.6. <i>Université Technique du Moyen-Orient (Ankara)</i>	98
4.6. Biotechnologie en Israël	99
4.6.1. <i>Développement de la recherche stratégique</i>	100
4.6.2. <i>Comité National israélien pour la Direction Biotechnologique</i>	103
4.6.3. <i>Centres Nationaux de Biotechnologie</i>	103
4.6.4. <i>Entreprises biotechnologiques</i>	104
4.6.5. <i>Centres académiques de R+D et de recherche</i>	105

4.7. Biotechnologie en Grèce	105
4.7.1. <i>Fondation Nationale Hellénique de Recherche (NHRF)</i>	105
4.7.2. <i>Institut de Recherche Biologique et Biotechnologique (IBRB)</i>	106
4.7.3. <i>Institut de Biologie Moléculaire et de Biotechnologie (IMBB)</i>	110
4.7.4. <i>MINOTECH biotechnology</i>	112
4.7.5. <i>Institut Agronomique Méditerranéen de Chania (MAICh)</i>	113
4.8. Biotechnologie en Égypte	115
4.8.1. <i>Marché : défis et opportunités</i>	115
4.8.2. <i>Objectifs stratégiques du secteur agricole</i>	116
4.8.3. <i>Opportunités permettant d'envisager la biotechnologie moderne</i>	116
4.8.4. <i>Pioneer Hi Bred/AGERI : une collaboration entre les secteurs publics et privés</i>	117
4.8.5. <i>BIOGRO/AGERI : une association commerciale</i>	118
4.8.6. <i>Rôle des centres CGIAR</i>	119
4.8.7. <i>Autres centres</i>	119
4.9. Biotechnologie en Croatie	120
4.9.1. <i>Programme Croate pour l'Innovation et la Technologie</i>	120
4.9.2. <i>Centre d'Innovation et des Affaires Croate (BICRO)</i>	120
4.9.3. <i>Instruments politiques visant l'innovation et la technologie</i>	121
4.9.4. <i>Fondation Biotechnique (Faculté de Technologie Alimentaire de l'Université de Zagreb)</i>	123
5. L'INNOVATION DU FUTUR : LES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES	125
5.1. <i>Importance des ressources biologiques</i>	125
5.2. <i>Centres de Ressources Biologiques</i>	126
5.3. <i>Le Comité Consultatif</i>	126
5.4. <i>Contexte international</i>	127
BIBLIOGRAPHIE	129

INTRODUCTION

Le Centre d'Activités Régionales pour la Production Propre (CAR/PP) du Plan d'Action pour la Méditerranée (PAM) a réalisé cette étude sur les applications de la biotechnologie dans l'industrie des pays du PAM afin de définir les concepts fondamentaux de la biotechnologie, de présenter la situation et le degré de progression de ces techniques dans différents pays de la région méditerranéenne et de donner quelques exemples d'application à l'échelle industrielle.

Cette étude s'est principalement basée sur des recherches bibliographiques effectuées via des bases de données d'Internet et dans des bibliothèques universitaires ainsi que sur les informations des bases de données fournies par les sociétés de biotechnologie européennes. On a également utilisé l'expérience du groupe de travail de l'Université Polytechnique de Catalogne issue de ses recherches sur la production plus propre appliquée à l'industrie, à la pharmacologie et à la biologie moléculaire.

Les informations sur les différents pays ont été élaborées par l'équipe d'experts de l'Université Polytechnique de Catalogne, qui a mis en place cette étude ; celle-ci a de plus été contrastée et complétée à l'aide des informations fournies par les points focaux nationaux des divers pays.

La biotechnologie est une science multidisciplinaire qui englobe différentes techniques et procédés. Il s'agit peut-être actuellement de la technologie émergente la plus au point et la plus susceptible d'avoir un avenir de même que les sciences de l'information. En outre, cette situation s'est accélérée en raison des grands progrès de la biologie moléculaire ces dernières années, qui a permis d'obtenir des nouveaux organismes et des protéines de synthèse.

Face à la pollution croissante de la planète, la biotechnologie est considérée comme une solution dans bon nombre de domaines de la prévention de la pollution, dans le traitement des déchets et dans les nouvelles technologies moins polluantes.

Le contenu de l'étude présente une structure axée autour de cinq chapitres principaux :

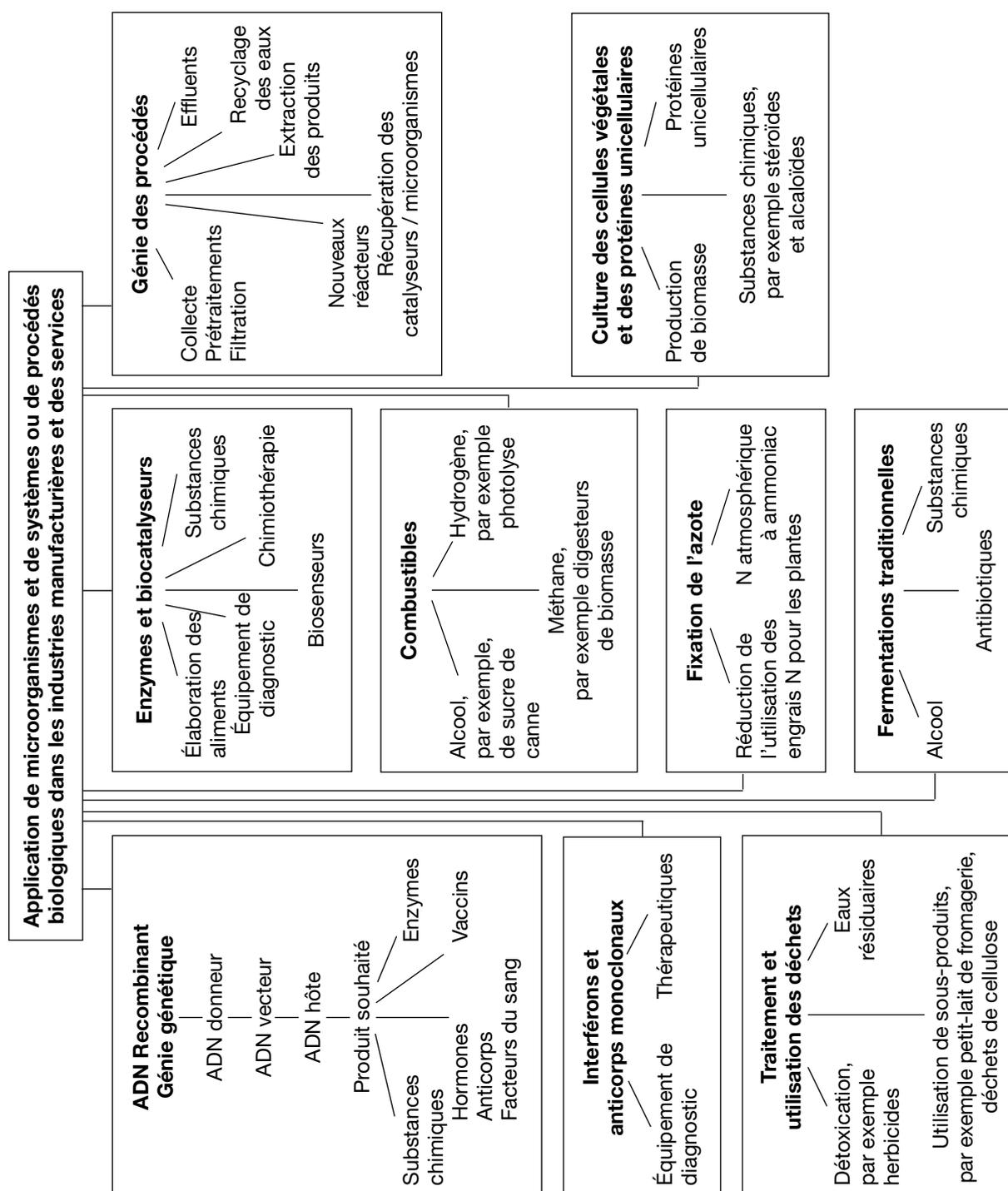
1. Le premier chapitre présente le concept de biotechnologie, son évolution et son développement, les principaux domaines technologiques concernés ainsi que le domaine industriel et géographique d'application de ces techniques.
2. Le second chapitre présente quelques-unes des principales applications dans le secteur industriel.
3. Le troisième chapitre présente divers cas pratiques déjà utilisés à l'échelle industrielle dans des secteurs et des processus tels que l'élaboration du vin, le traitement des eaux résiduaires, l'industrie alimentaire, etc.
4. Le chapitre quatre décrit la situation et l'application de la biotechnologie dans différents pays du bassin méditerranéen et se concentre tout particulièrement sur les institutions qui effectuent des recherches sur ces techniques et les appliquent ainsi que sur leur encouragement.
5. Enfin, le chapitre cinq examine la tendance et l'éventuel développement de la biotechnologie.

¹ À l'exception des informations fournies par la France et la Grèce.

Nous avons effectué ce travail en tenant compte de deux visions : la définition de la biotechnologie et de ses domaines technologiques (vision verticale) et la description des secteurs industriels qui appliquent actuellement, ou sont susceptibles de le faire à l'avenir, un ou plusieurs domaines de la biotechnologie (vision horizontale).

Dans ce document, les données économiques sont présentées en euros. Les convertissements utilisés, le cas échéant, sont les suivants : 1 euro = 0,9921 dollars américains = 0,6395 livres sterling = 166,386 pesetas = 6,5596 francs français = 4,6056 nouveaux sheqalim.

Figure 1
DOMAINES D'INTÉRÊT DE LA BIOTECHNOLOGIE



1. BIOTECHNOLOGIE

Ce chapitre révisé le concept de *biotechnologie* et propose quelques considérations générales.

1.1. QU'EST-CE QUE LA BIOTECHNOLOGIE ?

Donner une définition non équivoque de la biotechnologie s'avère difficile car le domaine englobe différentes activités scientifiques et de production. En outre, la biotechnologie couvre une vaste gamme de concepts, technologiques comme scientifiques. Cependant, l'absence d'une définition générale n'a pas freiné la progression du développement biotechnologique.

Voici quelques définitions issues de la bibliographie :

« La biotechnologie est un ensemble d'outils puissants utilisant des organismes vivants (ou une partie de ces organismes) pour obtenir ou modifier des produits, améliorer des espèces végétales et animales ou développer des microorganismes destinés à des usages spécifiques »².

« La biotechnologie est la technique de manipulation des formes vivantes (organismes) visant l'obtention de produits utiles à l'humanité »³.

« La biotechnologie est l'application des principes de la science et de l'ingénierie au traitement des matières via des agents biologiques, dans le but d'obtenir des produits et des services »⁴.

« La biotechnologie est l'intégration des sciences naturelles et de l'ingénierie afin d'obtenir l'application d'organismes et de cellules (ou des parties de ces derniers) ainsi que d'analogues moléculaires dans la production de biens et de services »⁵.

« La biotechnologie est l'utilisation industrielle d'organismes vivants ou de techniques biologiques développées par la recherche fondamentale. Les produits biotechnologiques comprennent : les antibiotiques, l'insuline, l'interféron, l'ADN recombinant et les anticorps monoclonaux. Les techniques biotechnologiques comprennent : le génie génétique, les cultures cellulaires, les cultures de tissus, le biotraitement, l'ingénierie des protéines, les biocatalyses, les biosenseurs et la bioingénierie »⁶.

« La biotechnologie, ce n'est pas une seule technologie, elle rassemble diverses techniques qui ont en commun la manipulation des cellules vivantes et de leurs molécules et l'application pratique de ces procédés afin d'améliorer la vie »⁷.

² Washington Biotechnology and Medical Technology Online (http://www.wabio.org/definition_biotech.htm).

³ Internet : <http://www.miracosta.cc.ca.us/mcbc/pw/b2bglossary.htm>

⁴ Matthew Herwig (<http://www.engr.umbc.edu/~mherwi1/proj1.html>).

⁵ Assemblée générale FEB, 1989 (<http://www.eurodoctor.it/biotech.html>).

⁶ *The Biotech Life Sciences Dictionary* (<http://www.eurodoctor.it/biotech.html>).

⁷ North Carolina Biotechnology Center (<http://www.ncbiotech.org/>).

« En termes généraux, la biotechnologie est l'utilisation de procédés biologiques visant l'obtention de produits utiles, qui incluent des organismes modifiés, des substances et des appareils »⁸.

« On appelle biotechnologie les procédés biologiques produisant des substances bénéfiques à l'agriculture, à l'industrie, à la médecine et à l'environnement »⁹.

Conformément au Bureau de consultation en technologie du bureau de presse du gouvernement américain, il existe deux définitions de la biotechnologie. La première englobe l'ancienne biotechnologie et la nouvelle¹⁰ :

« Toute technique utilisant des organismes vivants (ou une partie d'entre eux) pour créer ou développer des microorganismes destinés à des usages spécifiques ».

La seconde, plus spécifique, s'applique à la biotechnologie moderne :

« La biotechnologie est l'industrie qui utilise l'ADN recombinant, la fusion cellulaire et les nouvelles techniques de biotraitement ».

« La biotechnologie est l'application de la science et de l'ingénierie à l'utilisation directe ou indirecte d'organismes vivants, de parties d'organismes ou de produits d'organismes vivants, sous leur forme naturelle ou modifiée »¹¹.

Voici comment l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) décrit la biotechnologie :

« Application de la science et de la technologie aux organismes vivants comme à ses parties, produits et molécules, afin de modifier les matières vivantes ou non qui serviront à la production de connaissances, de biens et de services ».

D'autres définitions vont dans ce sens :

« La biotechnologie consiste tout simplement à utiliser des microorganismes, ainsi que des cellules végétales et animales afin de produire des matières, notamment des aliments, des médicaments et des produits chimiques utiles à l'humanité »¹².

« La biotechnologie est l'utilisation d'organismes vivants ou composés issus d'organismes vivants visant à obtenir des produits utiles à l'Homme »¹³.

La FAO (Organisation des Nations-Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture) donne deux définitions complémentaires de la biotechnologie¹⁴ :

⁸ Bioindustry Association (<http://www.bioindustry.org>).

⁹ Canadian Food Inspection Agency (www.cfia-acia.agr.ca).

¹⁰ Office of Technology Assessment Publications (OTA Publications). *Biotechnology in Global Economy*. Congress of the United States, 1991.

¹¹ The Biotechnology Gateway. Canada Industry (<http://strategis.ic.gc.ca/SSG/bo01074e.html>).

¹² Le Centre Bioinfo (<http://www.porquebiotecnologia.com.ar/doc/biotecnologia/biotec.asp>).

¹³ Infoagro (http://www.infoagro.com/semillas_viveros/semillas/biotecnologia.asp).

¹⁴ Organisation des Nations-Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) (<http://www.fao.org/DOCREP/003/X3910E/X3910E00.htm>).

« L'utilisation de procédés biologiques ou d'organismes vivants pour la production de matières et de services bénéfiques à l'humanité. La biotechnologie implique l'utilisation de techniques qui augmentent la valeur économique des végétaux et des animaux et développent des microorganismes afin d'agir dans l'environnement ».

« La biotechnologie implique la manipulation, sur des bases scientifiques, d'organismes vivants, particulièrement à l'échelle génétique, afin de produire des nouveaux produits tels que les hormones, les vaccins, les anticorps monoclonaux, etc. ».

Certains biotechnologues définissent la biotechnologie comme « une technologie appliquant les potentiels des êtres vivants et leur possibilité de modification sélective et programmée à l'obtention de produits, de biens et de services ». Par conséquent, la biotechnologie regroupe les fondements d'un grand nombre de disciplines, de la biologie classique (taxonomie) à la bioingénierie ou le génie génétique, la microbiologie, la biochimie, la biologie cellulaire et moléculaire, l'immunologie, etc. (Muñoz, 1994).

Pour J. D. Bu'lock (1991), la biotechnologie « est l'application contrôlée et délibérée d'agents biologiques simples (cellules vivantes ou mortes, composants cellulaires) dans les opérations techniques de fabrication de produits ou l'obtention de services ».

Le sens donné au terme « biotechnologie » est donc parfois trop limité (manipulation génétique et biologie moléculaire appliquée à l'obtention de biens et de services utiles). Au sens large, la biotechnologie englobe toutes les opérations de la biologie appliquée, de l'agriculture aux sciences culinaires.

La biotechnologie ne date pas d'hier, elle était déjà présente dans les sociétés primitives (élaboration de pain, de fromage, de vin, de bière, etc.). On peut également considérer l'apiculture et l'élevage comme des ancêtres de la biotechnologie. Cependant, aux États-Unis, l'un des pays les plus avancés dans ce domaine, l'usage du terme « biotechnologie » englobe aujourd'hui tout un secteur industriel qui crée, développe et commercialise une gamme de produits issus de la manipulation génétique, de la biologie moléculaire ou de l'application contrôlée et dirigée de microorganismes ou de parties de microorganismes.

Si nous examinons une application plus industrielle, nous pouvons définir les domaines de la biotechnologie par rapport aux produits obtenus.

- Production de biomasse microbienne pour l'alimentation animale.
- Production microbienne de substances chimiques telles que l'acide citrique, l'acide glutamique, les acides aminés, etc.
- Production enzymatique de substances chimiques spéciales, par exemple certains isomères optiques, etc.
- Production microbienne ou enzymatique d'antibiotiques et de vitamines.
- Production à grande échelle de substances chimiques auparavant produites à partir du pétrole, notamment l'éthanol, le butanol, l'acétone, l'acide acétique, etc.
- Production, à partir de cellules animales ou végétales ou de microorganismes génétiquement modifiés, d'antigènes, d'anticorps, d'agents thérapeutiques et de diagnostics auparavant fabriqués à partir d'organismes supérieurs.

- Produits pour l'agriculture et l'élevage. Cette méthode, qui suppose l'amélioration des espèces de plantes et d'animaux via le génie génétique, est beaucoup plus rapide et efficace que celles utilisés jusqu'à présent (boutures ou sélection et croisement d'espèces).
- Produits pour l'industrie alimentaire, par exemple : enzymes, adjuvants alimentaires et, surtout, meilleure connaissance des procédés de fermentation utilisés depuis toujours et possibilité de mieux sélectionner les microorganismes et même de les améliorer génétiquement.
- Technologies plus propres ou moins polluantes. L'obtention d'une technologie ne comportant pas de risques pour l'environnement (ou des risques minimums) comme résultat de l'application des différents domaines de la biotechnologie peut également être considérée comme le fruit de la biotechnologie et être appliquée à différents secteurs industriels.

Si nous examinons les types de procédé, nous obtenons une autre distribution des domaines de la biotechnologie :

- ADN recombinant (génie génétique). Cette technique est la base des procédés d'obtention des enzymes, des hormones, des anticorps, des vaccins, etc.
- Culture des cellules végétales et des protéines unicellulaires. Cette technique est utilisée dans la production de substances chimiques telles que les stéroïdes, les alcaloïdes, les protéines unicellulaires pour la production de biomasse, etc.
- Fermentations industrielles. Cette technique est très ancienne, mais nous sommes aujourd'hui en mesure de la contrôler et même de l'orienter en fonction de notre intérêt. On obtient via la fermentation des aliments, des antibiotiques et des produits chimiques.
- Biocatalyse. Cette technique, à la mode, dispose d'un vaste spectre d'applications. Par exemple, on obtient avec des biocatalyseurs des aliments et des substances chimiques. Les biosenseurs et certains équipements de diagnostic fonctionnent également avec des catalyseurs. En outre, on applique actuellement des biocatalyseurs dans des secteurs tels que l'industrie du textile, du papier, du tannage, etc., afin d'obtenir des technologies plus propres.
- Biorémediation. La biotechnologie est de plus en plus appliquée dans le traitement et la réutilisation des déchets. C'est en fait dans ce domaine que l'on trouve la gamme d'applications la plus vaste. On utilise ainsi des méthodes biotechnologiques dans la détoxification des terres polluées aux herbicides, dans le traitement des eaux résiduaires, dans la récupération des déchets industriels (par exemple le petit-lait des fromageries ou les déchets de cellulose, etc.)
- Génie des procédés. Une industrie appliquant les méthodes du génie chimique aux procédés biotechnologiques s'est développée autour des applications biotechnologiques. Le génie des procédés est par exemple présent dans la filtration et le pré-traitement des effluents, le recyclage des eaux, l'extraction des produits, la récupération des catalyseurs et des microorganismes, etc.

En définitive, la portée de la biotechnologie est tellement large qu'il est difficile d'en donner une définition pratique ; de plus, cette définition change avec le temps en raison du développement rapide de nouvelles techniques et des découvertes dans le domaine de la biologie moléculaire, deux facteurs qui ouvrent constamment de nouvelles perspectives.

Les applications de la biotechnologie sont très diverses et leurs avantages sont tellement évidents que les industries les intègrent actuellement dans leurs processus de production d'une manière ou d'une autre. Voici quelques-uns des secteurs ayant implanté des procédés biotechnologiques dans leur production :

- agriculture,
- élevage,

- aquaculture,
- sylviculture,
- pharmacie,
- diagnostic,
- chimie fine,
- chimie médico-légale,
- alimentation,
- savons et lessives,
- textile,
- papier,
- biorémediation.

La biotechnologie a permis à ces secteurs d'élaborer des produits nouveaux ou meilleurs, d'économiser du temps et de l'énergie en de nombreuses occasions et d'être plus respectueux de l'environnement.

Grâce à la biotechnologie, les sciences de la santé ont connu une importante progression (création de nouveaux médicaments, par exemple) et on a pu mettre en place de nouvelles méthodes de production de médicaments à grande échelle ou des diagnostics plus précis, par exemple en ce qui concerne le sida. Dans d'autres domaines, la biotechnologie se concentre spécifiquement sur le développement de procédés moins polluants entraînant une moindre consommation d'énergie et rendant possible le recyclage des ressources naturelles, ces dernières formant une base durable pour le développement technologique.

D'après toutes les définitions exposées précédemment, on s'aperçoit que la biotechnologie est séparée en deux domaines, le domaine moléculaire et le domaine appliqué, ni indépendants ni juxtaposés mais consécutifs et en étroite relation.

On pourrait en conclure que la biotechnologie moderne implique des connaissances scientifiques sur la biologie moléculaire, l'ADN, les techniques de manipulation à l'échelle moléculaire ainsi que sur les mécanismes métaboliques et de réplication de l'ADN et de la transcription des protéines. Ceci ouvre la porte à la manipulation d'organismes vivants pour obtenir des bénéfices concrets applicables à la production ou à la rémediation.

Une autre conclusion est que la biotechnologie est un champ multidisciplinaire où coexistent la science et la technologie. Parmi les sciences englobées par la biotechnologie, citons la biologie, la botanique, la biologie moléculaire, la génétique, l'immunologie, la biochimie, l'enzymologie, etc. Parmi les technologies, signalons le génie génétique, les fermentations, les biocatalyses, le génie des procédés, etc.

Ce qui ressort de l'ensemble des définitions de la biotechnologie est que celle-ci se distingue des autres technologies appliquées à l'industrie parce qu'elle utilise des êtres vivants ou une partie de ceux-ci pour obtenir des produits au bénéfice de l'Homme. En conséquence, l'obtention de lait à partir de vaches d'une exploitation d'élevage relève de la biotechnologie. Cependant, on entend actuellement par biotechnologie l'application de techniques de manipulation génétique visant à modifier des organismes qui seront utilisés pour obtenir des produits ou des services concrets, c'est-à-dire, en quelque sorte, un organisme de synthèse aux prestations prédéterminées.

Nous sommes aujourd'hui en mesure de comprendre pourquoi la biotechnologie a connu ces dernières années un développement si important. Ceci est principalement dû aux progrès de la bio-

logie moléculaire ainsi qu'aux dernières découvertes de la génétique. Ceci a entraîné l'apparition de nombreuses applications industrielles auparavant impossibles à mettre en place.

L'industrie biotechnologique peut être divisée en deux grands domaines, l'industrie qui produit des organismes manipulés (organismes « entiers » ou partie d'organisme) et l'industrie qui utilise ces organismes ou une partie de ceux-ci pour obtenir des produits ou des services. Cette étude se concentre sur le deuxième domaine, l'industrie qui applique les microorganismes ou une partie de ceux-ci (principalement les enzymes) à l'obtention de biens et de services, et à l'intérieur de ce domaine, sur les industries qui utilisent cette technologie pour améliorer le rendement de leurs installations afin de mieux utiliser l'énergie et les matières premières ou de traiter les déchets de façon plus écologique.

1.2. ANTÉCÉDENTS

Le prédécesseur de la biotechnologie est la biologie moderne. Celle-ci a réalisé de gros progrès dans le domaine des techniques de manipulation d'organismes complexes et a permis d'améliorer les connaissances liées à de nombreux procédés traditionnels, qui utilisaient les agents biologiques de façon peu contrôlée et délibérée. Il serait cependant faux de dire que l'industrie moderne de la biotechnologie de la fermentation est la version actualisée des anciens procédés de fermentation dans les secteurs du vin ou du fromage ou qu'elle est liée aux découvertes de la microbiologie du XIX^e siècle. En réalité, la biotechnologie actuelle est le résultat de l'application de microorganismes sélectionnés et manipulés à des fins bien précises.

Nous citerons à titre d'exemple deux aspects industriels de la biotechnologie moderne de la fermentation : en premier lieu, l'obtention de biomasse à partir de boues activées, puis la sélection et la propagation à grande échelle de souches spécifiques de *Clostridium* pour la production d'acétone et de butanol. Ces deux procédés, créés à Manchester il y a presque un siècle, sont des exemples-type de la biotechnologie au sens large et représentent les deux domaines de l'industrie biotechnologique.

1.2.1. Les débuts de la biotechnologie

La biotechnologie est à bien des égards une science ancienne. Ainsi, sans connaître ni comprendre les principes de la fermentation ou de la génétique, l'humanité utilise depuis l'Antiquité certains procédés biotechnologiques pour la production de fromage, de pain, de vin, pour l'élevage sélectif des animaux, la culture sélective des plantes, etc.

En ce qui concerne le terme « biotechnologie », il a été inventé par Karl Ereky en 1919 pour décrire l'interaction entre la biologie et la technologie. Cependant, la biotechnologie n'est pas que biologie et technologie, il s'agit d'un effort multidisciplinaire mis en place par l'humanité depuis plus de 5 000 ans. Avec les débuts de la culture des plantes, de l'élevage des animaux, de l'élaboration de la bière ou du vin et de la production de fromage, c'était l'application des principes de la biotechnologie au sens large que l'on mettait en place. En fait, le premier stade du développement biotechnologique est l'utilisation des techniques de fermentation. Ce n'est que plus tard, dans les années soixante-dix, que l'on commence à les appliquer aux spectaculaires résultats des tech-

niques émergentes de la biologie moléculaire. Le terme « biotechnologie » est apparu dans le langage courant relativement récemment.

Voici à présent les principaux domaines relevant des processus biotechnologiques dans le passé :

- boissons alcoolisées (préhistoire)
- élaboration de bière (3 000 av. J.C.)
- élaboration de pain (3 000 av. J.C.)
- élaboration de vinaigre (xiv^e siècle)
- description des cellules de levure par Leeuwenhoek (1689)
- découverte des propriétés de fermentation des levures par Erxleben (1818).

Les applications traditionnelles de la biotechnologie sont également nombreuses. Un exemple simple est le compostage, qui augmente la fertilité de la terre via la décomposition de la matière organique par les microorganismes du sol. D'autres applications fréquentes sont la production et l'utilisation de vaccins. L'industrie alimentaire propose également de nombreux exemples de processus biotechnologiques avec la production de vins, de bière, de fromage, de yaourt, de pain, etc.

1.2.2. La biotechnologie moderne

L'intérêt actuel de la biotechnologie réside dans le potentiel impliqué par l'union des procédés et des méthodes biologiques (anciens et modernes) et les techniques du génie chimique et de l'électronique. La représentation graphique de la biotechnologie moderne serait un arbre dont les racines seraient les sciences biologiques (microbiologie, génétique, biologie moléculaire, biochimie) et les branches, le génie chimique des procédés dans son acception la plus large.

La naissance de la biotechnologie moderne est associée au développement des procédés de fabrication de la pénicilline à l'échelle industrielle. Pendant la Seconde Guerre Mondiale, la demande en antibiotiques était très forte, ce qui a donné l'impulsion aux efforts collectifs des ingénieurs en chimie et des microbiologistes, qui ont cherché à produire en masse de la pénicilline à l'aide de méthodes de fermentation.

Par la suite, l'industrie biotechnologique moderne s'est fixé un objectif, utiliser les enzymes. Les enzymes sont les principes actifs des microorganismes et les véritables responsables des bioréactions. À la différence des microorganismes, les enzymes peuvent être manipulées de façon presque analogue à une molécule chimique, elles ne présentent pas autant de réactions secondaires et ne se multiplient pas, ce qui évite les problèmes de biomasse. Cependant, ce dernier facteur peut devenir inconfortable car la plupart du temps, les enzymes ont besoin de coenzymes ou de médiateurs pour agir et une fois désactivées, elles sont inutiles dans les bioréactions.

Les premières applications des enzymes dans l'industrie biotechnologique ont été la fabrication d'édulcorants (par exemple l'obtention de sirop de fructose à partir du blé) et l'utilisation de lipases et de protéases dans les lessives pour l'élimination des taches difficiles.

L'utilisation d'enzymes spécifiques, souvent issues de microorganismes manipulés génétiquement, annonce la seconde génération de la biotechnologie industrielle (ou biotechnologie moderne), qui intègre déjà clairement la microbiologie, la biochimie et le génie des procédés.

1.2.3. La dernière génération de la biotechnologie

La biotechnologie commence à être considérée comme une science moderne dans les années soixante-dix grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de la génétique. Ces progrès sont à l'origine des techniques de clonage et d'ADN recombinant qui ont permis aux scientifiques de mieux connaître les fonctions cellulaires et leurs composants chez les êtres vivants et ont rendu possible le développement de nouvelles méthodes d'isolement des cellules mères et des gènes des organismes vivants afin de produire *in vitro* les produits de leur métabolisme, qu'auparavant on ne pouvait obtenir qu'à l'aide de l'organisme vivant.

La biotechnologie moderne ne renie pas son passé, bien au contraire puisqu'elle l'a intégré à ses nouvelles méthodes et techniques. Ainsi, elle englobe une vaste gamme de produits et de services qui reposent sur les progrès actuels spectaculaires des techniques du génie génétique.

La capacité à manipuler l'information génétique la plus fondamentale, l'ADN, a entraîné une augmentation exponentielle du nombre d'entreprises biotechnologiques se consacrant aux techniques de l'ADN recombinant. Bon nombre de produits pharmaceutiques sont déjà fabriqués à l'aide d'enzymes et de microorganismes de synthèse ; il s'agit de produits qui renferment des substances telles que l'insuline, l'interféron ou les plasmides activateurs et qui étaient très compliqués ou très chers à fabriquer dans le passé.

Cependant, limiter la biotechnologie aux techniques de l'ADN recombinant est une erreur : la biotechnologie moderne, c'est bien plus que cela, il s'agit de l'application, dans de nombreux domaines, d'organismes manipulés ou sélectionnés à l'aide de ces techniques dans le but d'obtenir des produits de haute valeur ajoutée.

En conséquence, les technologies englobées dans le concept moderne de la biotechnologie sont :

- l'ADN recombinant (génie génétique),
- la culture des tissus végétaux,
- la culture des cellules de mammifères,
- les biocatalyseurs,
- le traitement et la réutilisation des produits résiduels via des méthodes biotechnologiques (biorémédiation),
- les fermentations,
- l'obtention biotechnologique de combustible et de matière première organique comme alternative au pétrole,
- le génie des procédés biotechnologiques.

Il nous semble important de citer deux autres applications actuelles de la biotechnologie qui, à l'image du secteur de la santé, impliquent l'utilisation du génie génétique : la biorémédiation et les technologies plus propres.

Les méthodes de traitement des déchets toxiques et organiques sont généralement onéreuses et elles peuvent entraîner de nouveaux problèmes environnementaux. La manipulation génétique a permis d'obtenir des microorganismes peu dangereux et des enzymes spécifiques de dégradation et de métabolisation des produits résiduels toxiques. Dans le secteur du traitement des déchets, cette utilisation des microorganismes manipulés ou sélectionnés ou des enzymes qu'ils produisent est appelée biorémédiation. Voici quelques exemples de techniques de biorémédiation : ob-

tention de méthane et de gaz à partir de déchets solides urbains, digestion de déchets végétaux via bactéries, épurateurs biologiques, obtention de biomasse à partir de sous-produits organiques, digestion de nappes de pétrole via microorganismes, etc.

D'autre part, différents secteurs industriels appliquent actuellement des techniques biotechnologiques afin de remplacer les techniques industrielles dangereuses pour l'environnement ou qui le polluent. L'utilisation de microorganismes ou d'enzymes constitue une technique plus propre ou moins polluante et des déchets plus biodégradables. Il y a ainsi réduction *in situ* des effets nocifs des déchets, ainsi que de leur quantité, mais également très souvent réduction des coûts d'eau et d'énergie.

1.3. PRINCIPAUX DOMAINES BIOTECHNOLOGIQUES

La biotechnologie peut être examinée de deux façons différentes : d'un point de vue horizontal, qui distingue les techniques utilisées (domaines de la biotechnologie) ou d'un point de vue vertical, qui se concentre sur les secteurs d'application industrielle.

Les domaines de la biotechnologie, cités précédemment mais que nous examinerons à présent plus en détails, sont les suivants :

- l'ADN recombinant (génie génétique),
- la culture des tissus végétaux,
- la culture des cellules de mammifère,
- les biocatalyseurs,
- le traitement et la réutilisation des produits résiduels via des méthodes biotechnologiques (bioremédiation),
- les fermentations,
- l'obtention biotechnologique de combustible et de matière première organique comme alternative au pétrole,
- le génie des procédés biotechnologiques.

1.3.1. L'ADN recombinant et le génie génétique

La biologie moléculaire a permis la découverte la plus importante de la biotechnologie : il est aujourd'hui possible de séparer le gène responsable de la codification de la production de certaines substances, de le transférer dans un autre organisme-hôte et de produire ainsi certaines protéines utiles de manière plus efficace. Grâce à ces progrès, la biotechnologie produit aujourd'hui à grande échelle des hormones, des vaccins, des facteurs de coagulation du sang et des enzymes. Par ailleurs, la production biotechnologique de protéines permet d'éviter les inconvénients de la production à partir d'organismes supérieurs :

- À la différence de la culture de microorganismes, la culture de cellules d'organismes supérieurs à grande échelle n'est pas pratique car leur croissance est lente et leur contamination, fréquente.
- Le coût d'une culture de cellules est bien plus élevé que celui d'une culture microbienne.
- La source de cellules des organismes supérieurs est bien plus limitée que celle des organismes unicellulaires, qui, autre avantage, se reproduisent facilement et rapidement.

Ce domaine de la biotechnologie permet donc de produire de nouvelles protéines, par exemple des enzymes qui seront utilisées comme biocatalyseurs. La capacité spécifique des biocatalyseurs est gouvernée par la structure moléculaire ; au moyen de la technique de l'ADN recombinant, il est possible de modifier de façon sélective les gènes qui codifient la synthèse cellulaire des enzymes. Par la suite, lors du transfert du nouvel ADN dans un microorganisme-hôte, on peut obtenir une nouvelle souche qui produira l'enzyme souhaitée.

1.3.2. Plantes et culture des tissus végétaux

Les plantes, en plus de leur rôle-clé dans la production d'aliments, sont une source importante de matières premières et de médicaments. En effet, rappelons que 25 % des médicaments actuels sont d'origine végétale.

D'autre part, la culture d'organismes végétaux unicellulaires pour la production de biomasse ou l'extraction de produits de haute valeur ajoutée est une pratique qui augmente de jour en jour, à mesure que se développe la biologie moléculaire.

Enfin, la reproduction de plantes modifiées, via les techniques de réplication, a déjà été expérimentée avec succès. Cette technologie permet de remédier aux carences, d'améliorer les espèces et de mettre en place une résistance aux fléaux et aux maladies de nombreuses espèces végétales.

1.3.3. Culture des cellules de mammifère

La première étude sur la fusion spontanée de deux cellules somatiques différentes pour former une hétérocaryote (un minimum de deux noyaux et un unique cytoplasme) a été publiée en 1960 par Barsky et ses collaborateurs français. Cependant, on avait déjà observé à cette époque l'apparition de cellules polynucléaires dans les cultures de tissus de mammifères infectés par certains virus inactivés (Bull [et al.], 1984).

Les hétérocaryotes permettent d'obtenir l'expression des gènes des deux cellules parentales. En 1975, Kohler et Milstein ont appliqué cette propriété à leur célèbre synthèse d'anticorps monoclonaux, obtenus via la fusion de lymphocytes producteurs d'anticorps avec des cellules malignes de myélome, qui ont pour propriété une reproduction rapide. Ces cellules hybrides de myélome conservent cette propriété (la reproduction rapide) tout en exprimant des anticorps spécifiques.

Certaines protéines étant produites à partir des seules cultures de cellules de mammifère, cette culture des cellules à grande échelle est l'un des objectifs des biologistes moléculaires. Les anticorps monoclonaux et l'interféron sont deux exemples de ce type de protéines, qui sont très importantes pour la préparation des produits thérapeutiques et d'application analytique.

1.3.4. Biocatalyseurs

Les enzymes sont des catalyseurs naturels ; comme c'est le cas pour tous les processus naturels, elles sont très spécifiques et font preuve d'une efficacité thermodynamique. Utilisées depuis des

siècles, en particulier dans le secteur de la production d'aliments, elles sont l'une des formes les plus anciennes de la biotechnologie.

L'utilisation d'enzymes (isolées ou en cellules mortes ou mourantes) est d'une grande importance non seulement dans l'industrie alimentaire mais également dans la production de substances chimiques, dans les systèmes analytiques et de diagnostic, dans le traitement des maladies et enfin, dans l'industrie émergente des technologies plus propres.

L'utilisation des enzymes dans tous ces domaines a été rendue possible grâce aux meilleures connaissances de la fonction des enzymes dans les systèmes métaboliques des êtres vivants, de la structure des enzymes et par-dessus tout grâce à la possibilité d'obtenir des enzymes de synthèse via la manipulation génétique des microorganismes. Ces facteurs ont fait que de nombreuses entreprises sont spécialisées dans la production à grande échelle d'enzymes d'origine microbienne.

1.3.5. Biorémediation

Rappelons que la biorémediation est l'application de la biotechnologie au traitement et à la réutilisation des produits résiduels. Examinons quelques applications de ce domaine.

Les épurateurs biologiques sont un bon exemple de biotechnologie appliquée simple. Il s'agit dans ce cas d'un lit fixe de microorganismes qui dégrade les produits organiques résiduels jusqu'à obtenir des niveaux acceptables dans les eaux qui doivent être rejetées directement. Les boues de ces épurateurs sont utilisées comme biomasse pour l'alimentation animale. Il existe également des procédés biotechnologiques de traitement des déchets solides urbains à l'aide de fermentations aérobie ou anaérobie permettant d'obtenir du biogaz.

Un autre exemple de cette technique, les tests de traitement des problèmes ponctuels à l'aide de la biotechnologie : citons la digestion, via des microorganismes, des nappes de pétrole flottant sur la mer après un accident de pétrolier ayant entraîné un rejet.

Toujours dans ce domaine, des études de dégradation microbienne des déchets de cellulose sont réalisées dans le but d'obtenir de la biomasse (protéines unicellulaires). On a estimé que la quantité de protéines susceptibles d'être obtenue par ce biais à partir de déchets agricoles suffirait à alimenter l'ensemble de la population mondiale.

Enfin, signalons la présence d'autres études en cours : l'application de la biotechnologie pour la détoxification des sols pollués. Cette technique utilise des cultures de plantes supérieures qui fixent les métaux lourds et éliminent les polluants organiques.

1.3.6. Fermentation

Avec la biocatalyse, les procédés de fermentation sont les formes les plus anciennes de la biotechnologie. La fermentation est l'application du métabolisme microbien pour transformer une matière en produits à valeur ajoutée. Ce procédé est en mesure de produire une incroyable variété de substances utiles, par exemple l'acide citrique, les antibiotiques, les biopolymères, les protéines

unicellulaires, etc. Le potentiel est immense et très vaste, il suffit simplement de connaître le microorganisme adapté, de contrôler son métabolisme et sa croissance et d'être en mesure de l'utiliser à grande échelle.

1.3.7. Combustibles et produits organiques comme alternative au pétrole

Le pétrole est une matière première non renouvelable, ce qui signifie que son usage incontrôlé ou croissant est limité. La biotechnologie utilisant quant à elle des matières renouvelables, son usage contrôlé peut s'étendre à l'infini. En cas d'épuisement du pétrole, la biotechnologie peut donc apporter deux solutions : d'une part, de nouveaux combustibles et d'autre part, une source alternative de produits organiques. L'utilisation des déchets de la fabrication du sucre de canne pour obtenir de l'alcool est un exemple de procédé entraînant des économies d'énergie.

Le méthane, issu de la fermentation des déchets agricoles (biogaz), est un autre combustible potentiel issu de la biotechnologie. Il s'agit là d'une biotechnologie facilement adaptable à des sociétés agricoles ne disposant pas de grandes ressources.

Le combustible biotechnologique le plus sophistiqué et peut-être le plus recherché est l'hydrogène dérivé de la biophotolyse de l'eau. Cette technologie est basée sur l'association de la capacité photosynthétique de la chlorophylle des cellules végétales et l'activité d'hydrogénase d'un enzyme d'origine bactérienne. Les grands avantages de ce combustible dérivé de l'eau est qu'il ne produit pas de pollution lorsqu'il brûle et que son réactif original se régénère. Malheureusement, cette technique est encore à l'étude.

1.3.8. Génie des procédés biotechnologiques

L'application des techniques du génie chimique aux procédés biotechnologiques a entraîné l'apparition de la science des bioréacteurs, un secteur technique lié à la fois au génie chimique et à la biologie, à la microbiologie et à la biochimie et qui englobe l'étude et la conception de réacteurs à lit fixe, de sondes de contrôle de pH et de température, de pompes de dosage à réactifs et à aération, la conception d'agitateurs, l'étude des différentes méthodes d'immobilisation des enzymes et des microorganismes et la conception de divers filtres. L'ensemble de ces techniques possède aujourd'hui un nom, le génie des procédés. Toutes ces connaissances biotechnologiques doivent passer à un niveau de production qui les transformera en éléments rentables. Ceci demande la plupart du temps des procédés d'escalage et des technologies issues du secteur de l'ingénierie, qui doivent s'adapter aux propriétés spécifiques des organismes vivants de la biotechnologie. Voici quelques exemples de procédés : la collecte, le prétraitement et la filtration des matières premières, la conception du réacteur, la récupération et la réutilisation des biocatalyseurs, l'extraction et l'analyse des produits, le traitement des effluents et le recyclage des eaux.

1.4. DOMAINE INDUSTRIEL ET ZONE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉTUDE

La biotechnologie moderne est très présente dans les secteurs industriels, notamment dans l'industrie pharmaceutique, la chimie fine et le secteur de l'alimentation, et particulièrement dans les pays développés, principalement aux États-Unis et au Japon. Dans ces pays, les secteurs cités

sont à même d'assumer les coûts élevés impliqués par la recherche biotechnologique actuelle. Dans le cas du secteur pharmaceutique et de la chimie fine, ces coûts sont dus à la haute valeur ajoutée ; dans les secteurs agricoles et alimentaires, ils sont dus à l'important volume de produits fabriqués.

La production à grande échelle d'enzymes de synthèse, issue des nouvelles technologies du génie génétique, et leur plus grande accessibilité, due à la prolifération des entreprises productrices d'enzymes microbiennes, a entraîné une réduction des coûts de la biotechnologie appliquée et plus particulièrement des coûts de la biocatalyse. Ceci a également favorisé l'utilisation des microorganismes sélectionnés et testés dans les industries de la fermentation. Le secteur de l'industrie de la biorémédiation s'est ainsi ouvert et les techniques biotechnologiques ont pu être appliquées à des secteurs industriels auparavant inaccessibles en raison du faible volume ou coût de leurs produits. En outre, la sensibilisation à l'environnement croissante et les lois sur l'environnement de plus en plus restrictives en Europe et dans les pays développés ont encouragé divers secteurs (textile, du papier, du tannage, etc.) à appliquer la biotechnologie à certains de leurs procédés afin d'améliorer leur rendement et de s'orienter vers une technologie plus propre et plus durable pour l'environnement.

La zone géographique de la Méditerranée, particulièrement le Sud, renferme une grande quantité de petites industries du secteur alimentaire, du textile et du tannage. Ces industries, de même que toute la problématique de la gestion des déchets solides urbaines, représentent un vaste domaine d'application pour la biotechnologie. Dans les pays les plus développés de la zone Méditerranée, la biotechnologie est déjà appliquée dans des secteurs tels que l'industrie alimentaire, pharmaceutique, de la chimie fine, du papier ainsi que dans le secteur de la biorémédiation et du traitement des déchets. Cependant, cette technologie est moins étendue dans les pays du sud et de l'est de la Méditerranée, exception faite d'Israël, même si elle commence à s'implanter, particulièrement dans le secteur de la biorémédiation et du traitement des déchets.

2. APPLICATIONS DANS LE SECTEUR INDUSTRIEL

Les entreprises utilisent la biotechnologie industrielle pour :

- réduire leurs coûts,
- augmenter leurs bénéfices,
- augmenter la qualité de leurs produits,
- optimiser leur procédé et son suivi,
- améliorer la sécurité et l'hygiène de la technologie,
- respecter la législation sur l'environnement.

D'autre part, l'adoption de stratégies de prévention de la pollution à la source permet d'atteindre ces objectifs : en effet, l'implantation d'alternatives de minimisation de la pollution entraîne entre autres bénéfices la réduction des coûts, que ceux-ci soient liés à la gestion des ressources ou à la gestion des courants résiduels, l'augmentation de la qualité des produits, la diminution des produits non conformes et l'optimisation de la consommation des ressources via la révision des paramètres de contrôle des procédés industriels. Bien évidemment, ceci débouchera également sur l'amélioration des conditions de sécurité et d'hygiène et sur le respect de la législation sur l'environnement.

Ainsi donc, la biotechnologie est considérée comme l'une des options susceptibles d'être introduites aussi bien dans les alternatives d'implantation de nouvelles technologies que dans la substitution de matières premières potentiellement polluantes, ou l'application de bonnes pratiques environnementales, ces dernières étant intégrées à la reconception du produit et favorisant la réduction à la source des courants résiduels liés au processus de production.

Les lois et réglementations des États modernes appliquent des contrôles constants à l'utilisation industrielle des produits chimiques. Quant à l'industrie, elle montre actuellement un intérêt croissant pour un développement durable, ce qui est positif. Notre bonne santé économique future dépend de la réduction de la pollution industrielle et de l'économie des ressources naturelles ; pour cette raison, les sociétés publiques mais également les sociétés privées encouragent actuellement la tendance aux alternatives vertes dans l'industrie des produits et des services.

Arriver à une production plus propre et à une réduction des déchets dans l'industrie comme dans la société en général demande de partir de deux présumées-clés : une législation claire et réaliste qui définit les niveaux maximums autorisés de polluants et une politique claire d'aides à l'industrie et aux centres de recherche afin d'appliquer et de développer des projets dans le domaine de l'environnement.

Nous allons à présent étudier plus en détails quelques applications des secteurs biotechnologiques les plus appliqués dans la biorémediation et les technologies plus propres, la biocatalyse enzymatique et les fermentations microbiennes.

2.1. BIOCATALYSE : APPLICATION DES ENZYMES DANS LE SECTEUR INDUSTRIEL

Les enzymes sont de plus en plus importantes dans le développement industriel durable. Elles ont déjà été utilisées dans le développement des procédés industriels afin d'obtenir des produits sans déchets ou renfermant un minimum de déchets biodégradables. Les entreprises manufacturières devront dans un futur proche prêter une grande attention à la compatibilité des déchets ainsi qu'au recyclage de l'eau utilisée et les enzymes peuvent résoudre un grand nombre de ces problèmes. En effet, elles peuvent remplacer les produits chimiques toxiques ou corrosifs dans quelques procédés. En outre, leur avantage est qu'elles peuvent être utilisées, désactivées et décomposées dans des produits plus simples totalement biodégradables.

Bon nombre de procédés industriels travaillent à haute température ou pression ou dans des conditions hautement acides ou basiques. Les enzymes peuvent éviter ces conditions extrêmes ainsi que les réactifs corrosifs. Elles travaillent à des températures modérées, à pression atmosphérique et dans des dissolutions proches du pH neutre. Ce sont des catalyseurs hautement spécifiques qui donnent des produits plus purs dotés de réactions secondaires moindres. En conséquence, tout procédé remplaçant les substances chimiques par des enzymes est un procédé moins polluant, plus respectueux de l'environnement et moins onéreux.

Nous vous proposons à présent une liste rapide des procédés enzymatiques actuellement utilisés dans de nombreux secteurs afin de réduire la charge chimique via l'élimination de la production industrielle des substances agressives et toxiques ou tout simplement polluantes (Saylor, 1997).

- **Industrie des détergents :**

- dégradation enzymatique des protéines, de l'amidon et des taches de graisse dans le lavage des vêtements,
- utilisation d'enzymes lipolytiques dans les substances pour lave-vaisselle,
- utilisation d'enzymes comme tensioactifs.

- **Industrie textile :**

- lavage à la pierre des tissus de type jean,
- désencollage enzymatique de tissu tissé à plat en coton,
- blanchiment écologique,
- décreusage enzymatique des tissus en coton,
- dégomme de la soie.

- **Industrie de l'amidon :** production enzymatique de dextrose, de fructose et de sirops spéciaux pour la pâtisserie, la confiserie et les industries des rafraîchissements.

- **Industrie de la bière :** dégradation enzymatique de l'amidon, des protéines et des glucanes issus du mélange de céréales utilisé pour l'élaboration de la bière.

- **Industrie des produits de pâtisserie et de panification :** modification enzymatique des hydrates de carbone et des protéines des céréales afin d'améliorer les propriétés du pain.

- **Industrie du vin et des jus de fruits :** dégradation enzymatique de la pectine des fruits dans l'élaboration des jus de fruits et des vins.

- **Industrie de l'alcool :** dégradation de l'amidon dans les sucres préalablement à la fermentation de ces derniers et à l'obtention d'alcool.

- **Industrie alimentaire et des additifs :**

- amélioration des propriétés nutritives et fonctionnelles des protéines animales et végétales,

- conversion du lactose du lait et du petit-lait en sucres plus doux et plus facilement digestibles,
- production d'arômes de fromage.
- **Industrie de l'alimentation animale** : hydrolyse enzymatique de la matière protéique issue des abattoirs afin d'obtenir des farines à haute valeur nutritive destinées à l'alimentation animale.
- **Industrie cosmétique** : production biotechnologique de collagène et d'autres produits d'application aux crèmes de beauté.
- **Industrie du papier** :
 - dissolution enzymatique des *pitchs*,
 - blanchiment écologique de la pâte à papier,
 - contrôle enzymatique de la viscosité des enduits à l'amidon.
- **Industrie du tannage** : préparation de la peau et élimination des poils et de la graisse.
- **Industrie des huiles et des graisses** : hydrolyse enzymatique des graisses et de la lécithine et synthèse des esters.
- **Industrie de la chimie fine** : synthèse des substances organiques.

2.2. LE MARCHÉ DES ENZYMES

On estime aujourd'hui que le marché mondial des enzymes atteint approximativement 1,108 milliard d'euros. En fonction de l'application industrielle des enzymes, ce marché se divise de la façon suivante :

Détergents	45 %
Textile	14 %
Amidon et féculés	13 %
Pâtisserie, vins et jus de fruits, alcool et alimentation	18 %
Alimentation animale, papier, cuir, chimie fine et graisses et huiles	10 %

Les enzymes les plus utilisées sont les protéases, les amylases et les cellulases. Même si les enzymes sont largement utilisées dans l'industrie, elles ne représentent qu'une faible quantité du total du marché des produits chimiques. Ceci est dû aux raisons suivantes :

- L'absence, dans de nombreux secteurs industriels, de connaissances enzymologiques suffisantes.
- Le refus d'incorporer des enzymes dans les procédés de fabrication traditionnels en raison de l'investissement obligatoire dans des nouvelles machines et matières.
- L'obstacle représenté par le changement d'attitude dans certains secteurs.
- Trouver les enzymes adaptées à chaque procédé étant très important, nécessité d'un filtrage enzymatique préalable.

2.3. ENZYMES VISANT LE DÉVELOPPEMENT DURABLE

Nous allons à présent commenter quelques procédés enzymatiques utilisés dans l'industrie afin d'obtenir des solutions techniques plus respectueuses de l'environnement.

2.3.1. Procédés de l'amidon

On utilise depuis 50 ans des amylases en remplacement des acides dans l'hydrolyse de l'amidon pour obtenir sa liquéfaction. Concernant l'obtention de fructose à partir de glucose, les alcalis ont été remplacés par des isomérase dans les années soixante-dix.

Le procédé traditionnel d'obtention de dextrose à partir de l'amidon avait lieu en milieu acide (pH=2) et à 140 °C. L'obtention d'alpha-amylases bactériennes thermostables a permis d'obtenir du dextrose sans hydrolyse acide et à une température inférieure.

Actuellement, diverses enzymes sont utilisées pour obtenir des produits à partir de l'amidon : les amyloglucosidases bactériennes et fongiques, les enzymes de réduction de la ramification telles que la pullulanase, etc. Ce procédé donne un résultat final plus convaincant, gaspille moins d'énergie et génère moins de déchets toxiques.

2.3.2. Détergents

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est l'industrie des détergents qui utilise le plus gros volume d'enzymes, c'est-à-dire 45 % du total du marché. Les enzymes utilisées dans ce secteur sont les protéases, bactériennes et fongiques, les amylases, les cellulases et les lipases.

Les enzymes les plus présentes sur le marché sont les protéases bactériennes, dont il existe actuellement une grande variété. Ces enzymes possèdent des propriétés nettoyantes croissantes et une grande stabilité face aux oxydants.

Les alpha-amylases sont très efficaces en ce qui concerne la dégradation des chaînes d'amidon, ce qui est la raison pour laquelle elles améliorent l'élimination des particules de poussière et de terre qui restent présentes dans les tissus à cause de la trame des polymères de l'amidon.

Utiliser les protéases et les amylases conjointement permet d'obtenir un meilleur lavage des tissus ; en effet, il y a diminution de la charge des produits chimiques dans le détergent et de la température de lavage.

Les cellulases sont quant à elles utilisées à la place des tensioactifs ioniques pour améliorer la douceur des tissus en coton. Elles sont également actives dans l'élimination des particules de poussière et de terre car elles éliminent les microfibrilles des fibres de coton, ce qui produit de plus un effet de brillantage de la couleur.

Les lipases catalysent l'hydrolyse des triglycérides présentes dans les taches de graisse, ce qui les rend hydrophiles et permet une élimination facile au lavage.

En fin, il faut signaler que les enzymes utilisées dans les détergents ont un impact sur l'environnement positif. Elles entraînent en effet des économies énergétiques dues à la réduction des températures du lavage, permettent la réduction de la teneur en produits chimiques des détergents, sont biodégradables, n'ont pas d'impact négatif dans les processus d'épuration des eaux et ne présentent pas de risques pour la vie aquatique.

2.3.3. Détergents pour lave-vaisselle

Les détergents pour lave-vaisselle traditionnels renferment de fortes concentrations de phosphates et de silicates, ces derniers produisant une forte alcalinité dans les eaux. Ils sont en outre composés de dérivés chlorés issus des eaux de javel.

La préoccupation pour l'environnement a amené les fabricants de détergents pour lave-vaisselle à utiliser des enzymes dans leurs produits. Ainsi donc, l'utilisation de protéases, de lipases et d'amylases a entraîné une diminution de la consommation de produits chimiques et a permis d'obtenir des détergents plus efficaces et plus sûrs.

2.3.4. Tensioactifs

La structure moléculaire des tensioactifs renferme des groupes hydrophiles et des groupes hydrophobes qui permettent d'obtenir des émulsions stables utilisées notamment dans les détergents en poudre, les shampooings et les crèmes cosmétiques. Dans l'alimentation, ces substances sont utilisées comme émulsifiants.

La structure des tensioactifs leur permet d'adhérer aux deux surfaces de l'interface et donc de réduire la tension superficielle en provoquant des micro-émulsions stables. Avec ce processus, les produits solides se solubilisent ou se dispersent rapidement. Les tensioactifs permettant également d'altérer les propriétés moussantes des dissolutions hétérogènes en produisant des mousses stables, ils sont appliqués à l'industrie alimentaire, par exemple aux crèmes.

Encore récemment, tous les tensioactifs étaient des substances synthétiques dérivées du pétrole exigeant des réactifs tels que la pyridine, le sulfoxyde de diméthyle, etc. L'enzymologie actuelle a permis la création d'autres types de tensioactifs naturels, notamment les glycolipides, fabriqués à partir de lipases commerciales. Concrètement, les glycolipides sont des esters d'acides gras présentant un meilleur comportement que les tensioactifs synthétiques comme agents d'émulsion des graisses et des huiles. En outre, leur dégradation entraîne la formation de molécules de sucres naturels et d'acides gras non-toxiques. Il a été démontré que leur obtention et leur utilisation sont totalement respectueuses de l'environnement : en effet, le processus n'implique pas l'utilisation de solvants organiques ou de substances chimiques de synthèse.

2.3.5. Désencollage textile

L'amidon est la substance naturelle dont on recouvre le fil à coudre pour augmenter sa résistance avant le tissage. Cet amidon doit être éliminé avant de procéder aux traitements finaux du tissu : blanchiment, teinture, traitements spéciaux, etc. L'élimination traditionnelle s'effectuait auparavant en milieu acide. Aujourd'hui, le désencollage enzymatique utilise des amylases en remplacement de l'acide. L'industrie textile utilise ce procédé biotechnologique depuis le début du xx^e siècle. Les amylases sont très efficaces dans le désencollage et ne génèrent pas de problèmes de déchets dangereux pour l'environnement comme c'est le cas des acides minéraux, des bases ou des oxydants.

2.3.6. Cuir

Le tannage des peaux est l'un des processus industriels aux enzymes les plus anciens. En voici les étapes traditionnelles : séchage, trempage, élimination des poils et de la laine, raclage et tannage.

Le tannage utilise de nombreux produits chimiques pour éliminer les poils, les graisses et les protéines non-désirées (élastine, kératine, albumine et globuline), laissant intact le collagène dans l'étape précédant le tannage de la peau. Les produits chimiques utilisés nuisant considérablement à l'environnement, on utilise aujourd'hui des protéases telles que la trypsine et les lipases. Ces substances, qui réduisent l'utilisation des sulfites, des solvants organiques et des tensioactifs synthétiques, permettent d'obtenir un produit doté de meilleures propriétés finales.

2.3.7. Industrie du papier

Nous nous concentrerons sur deux étapes bien précises, le blanchiment et le désencrage.

Le blanchiment est l'élimination de la lignine des pulpes chimiques du papier. Cette étape de la fabrication du papier est nécessaire pour des raisons esthétiques ainsi que pour améliorer les qualités du produit final. Le blanchiment est constitué de diverses étapes et varie en fonction du type de substances utilisées.

On utilise traditionnellement pour le blanchiment de la pâte kraft des composés chlorés. Cette méthode produisant des déchets toxiques (mutagènes, cancérigènes, bioaccumulables) qui entraînent de nombreuses altérations des systèmes biologiques, l'utilisation de ces agents blanchissants est interdite dans divers États développés.

Les enzymes sont une bonne alternative aux agents blanchissants chlorés. L'utilisation de xylanases dans l'étape de blanchiment de la pâte kraft permet d'éviter le chlore et de réduire les déchets toxiques, d'éliminer l'étape du goulot de bouteille (en raison de la capacité limitée des cuves de dioxyde de chlore), d'augmenter le degré de blanc de la pâte et de diminuer les coûts de l'opération, notamment dans les usines qui utilisent de grandes quantités de dioxyde de chlore. Enfin, le prétraitement aux enzymes permet également d'augmenter le degré de blanc final de la pâte et de réduire la présence des agents chimiques dans l'étape du blanchiment.

Le désencrage est une étape nécessaire si l'on souhaite utiliser comme matières premières des fibres récupérées dans la fabrication de papier et de carton ; la réutilisation de ces fibres dépend de l'élimination des encres et des autres polluants. Le désencrage présente néanmoins des inconvénients, notamment dans le cas du papier recyclé et produit de nouveaux déchets solides et liquides.

Voici les enzymes utilisées dans les étapes du désencrage : les lipases, les estérases, les pectinases, les hemicellulases, les cellulases et les enzymes lignitiques. Les deux premières, les lipases et les estérases, dégradent les encres à base d'huiles végétales. Les autres (les pectinases, les hemicellulases, les cellulases et les enzymes lignitiques), modifient la surface de la fibre de cellulose ou les unions proches des particules d'encre, ce qui libère la teinture de la fibre et permet de la séparer par flottation ou lavage.

2.3.8. Produits panifiés

La recherche des causes du pourrissement ou du durcissement du pain reste sans réponses. De nombreuses fabriques de pain utilisent des émulsionnants chimiques, par exemple les monoglycérides, afin de retarder le durcissement du pain. Cependant, depuis quelques années, les enzymes, substances plus naturelles, remplacent les monoglycérides. On obtient avec l'amylase un pain à l'aspect plus frais qu'avec les agents chimiques.

2.3.9. Biocatalyse

L'importance des enzymes dans la synthèse des produits chimiques est de plus en plus reconnue. Voici quelques exemples actuels de produits obtenus via une catalyse enzymatique : les acides aminés, les molécules chirales pures et les antibiotiques tels que la pénicilline et l'ampicilline.

La synthèse des produits via des biocatalyseurs implique généralement une faible consommation de produits chimiques, la réduction des déchets non biodégradables, une spécificité de la réaction, la diminution des sous-produits et du coût énergétique. La biocatalyse propose également des avantages significatifs par rapport aux procédés chimiques conventionnels : elle permet d'utiliser un pH, des températures et des pressions modérés et entraîne la réduction des sous-produits de réaction (Sayler, 1997).

2.4. LA BIORÉMÉDIATION

La biorémédiation, qui peut être utilisée par toutes les entreprises, est généralement appliquée à la transformation des déchets et à l'épuration des eaux ou des sols et utilise principalement les microorganismes. Voyons l'action de ces derniers dans quelques-unes des biorémédiations les plus couramment utilisées :

- Stations d'épuration biologiques : la colonie de microorganismes décompose la matière organique des eaux résiduaires.
- Biorémédiations des sols pollués : la colonie de microorganismes estensemencée sur un terrain présentant une pollution concrète et métabolise les polluants.
- Digestion des nappes de pétrole : les microorganismes métabolisent les hydrocarbures rejetés.

2.5. PRODUCTION DE BIOGAZ ET D'ALCOOL

La production de biogaz et d'alcool peut être utilisée pour réduire ou transformer les déchets à haute teneur en matière organique. Les déchets utiles sont nombreux : les boues des stations d'épuration biologiques sont un substrat idéal à l'obtention du méthane via la fermentation anaérobie ; les déchets des usines sucrières, à forte teneur en hydrates de carbone, sont utilisés comme substrats de fermentation à l'obtention de biogaz (fermentation anaérobie) ou d'alcool (fermentation aérobie) et les déchets solides urbains sont utilisés comme substrats de fermentations anaérobies à l'obtention de biogaz.

3. CAS PRATIQUES

Les six premiers cas pratiques évoqués dans ce chapitre ne relèvent pas du bassin méditerranéen, mais certaines des techniques décrites ci-dessous sont également appliquées dans les pays européens de la Méditerranée.

3.1. CAS PRATIQUE 1 : BIORÉMÉDIATION

Lattice Property (Basingstoke, Royaume-Uni)

La biorémédiation propose une option de dépollution des sols moins onéreuse et, à long terme, plus durable : elle utilise la capacité naturelle des microorganismes à métaboliser un large spectre de polluants organiques, des hydrocarbures du pétrole aux pesticides polychlorés de type PCB en passant par les métaux lourds tels que le plomb.

Le cas qui nous intéresse ici est celui de Lattice Property, entreprise disposant de divers centres de production de gaz, dont certains connaissent une pollution des sols. Parmi tous les projets lancés par Lattice Property, 150 projets de recherche et de rémédiation ont été effectivement mis en place.

Le projet ici décrit a été appliqué dans un centre de production de gaz abandonné de Sheffield. Suite à des excavations, on a retrouvé quatre cuves de goudron et d'eau contaminée. Ce matériel aurait pu être détruit ou enfoui dans des sites d'enfouissement spécifiques, à un coût de 63 à 94 euros/m³. Cependant, l'entreprise a opté pour ensemercer la terre polluée afin d'accélérer la décomposition microbienne du goudron. Cette option demande simplement l'addition d'eau et de substances nutritives au goudron, sans autre additif organique additionnel, et son contrôle s'effectue à l'aide d'un cycle de cultures couvertes et surveillées. Si le procédé choisi a un coût faible, sa réalisation est longue. L'entreprise n'étant pas particulièrement pressée, le procédé était approprié.

Bénéfices	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Économie de près de 47 euros/m³ par rapport au coût de la gestion en site d'enfouissement.• Adaptable à toutes les surfaces de sol pollué.• Faible investissement dans les infrastructures.• Gestion de l'environnement efficace pour améliorer la durabilité.• Transporter le sol pollué n'est pas nécessaire.	<ul style="list-style-type: none">• La longueur du procédé.

3.2. CAS PRATIQUE 2 : NETTOYAGE

Expert Heat Treatments (Stillington, Royaume-Uni)

Expert Heat Treatments (EHT) est une entreprise de traitement des surfaces située à Stillington. Elle a dû en 1999 réviser sa nouvelle ligne de pré-traitements car les pièces à traiter (soupapes de voiture) étaient recouvertes d'une fine couche d'huile qu'il fallait éliminer avant de procéder au pré-traitement thermique pour que celui-ci soit efficace.

EHT utilisait au départ pour cette opération de nettoyage un solvant organique dans une cuve de dégraissage à la vapeur. Pour diverses raisons (augmentation du coût du solvant, législation sur l'utilisation des solvants organiques plus restrictive, plus grande sensibilisation à l'environnement, etc.), l'entreprise a envisagé des méthodes de nettoyage alternatives. Des tests ont alors été mis en place à l'aide d'une enzyme nettoyante formulée pour dégrader les huiles minérales et les graisses. Ces tests réalisés en laboratoire avant le procédé thermique ayant donné de bons résultats, on a scalé le procédé afin de vérifier son efficacité à l'échelle industrielle et on a conclu que son efficacité dégraissante était comparable à celle du système au solvant. L'entreprise a finalement incorporé cette méthode de dégraissage à sa nouvelle ligne de pré-traitements en janvier 2000.

Bénéfices	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• L'entreprise a économisé 10 163 euros.• Le coût d'exploitation de la nouvelle ligne a diminué de 74 %.• L'enzyme est biodégradable et peut être versée dans les égouts sans danger.• Pas d'émissions toxiques dans l'atmosphère et le procédé est plus sûr car les produits utilisés ne sont pas polluants.	<ul style="list-style-type: none">• Aucun.

3.3. CAS PRATIQUE 3 : RÉDUCTION DES COV

BIP (Warley, Royaume-Uni)

BIP Ltd. fabrique une vaste gamme de produits pour l'industrie textile et du papier. Face à la pression croissante de la réglementation sur la réduction des COV (composés organiques volatiles), l'entreprise a décidé de s'atteler à la réduction des substances volatiles.

La production de mélanine en poudre libère une grande quantité de COV, qui renferment du formaldéhyde et du méthanol. Après avoir étudié le procédé, l'entreprise a conclu que l'étape produisant la plus grande quantité d'émissions était celle du séchage de la mélanine. L'objectif était de faire passer les émissions de COV de 200 mg/m³ d'air à 5 mg/m³ pour le formaldéhyde et à 80 mg/m³ d'air pour le méthanol. L'entreprise a opté pour la solution biotechnologique, moins onéreuse que les solutions habituelles (*scrubber*, incinérateur).

Dans ce cas, la solution biotechnologique consiste à installer un bioréacteur renfermant une colonie de microorganismes qui vont dégrader le formaldéhyde et le méthanol en dioxyde de carbone et en eau. L'air, chargé des COV polluants, passe par un humidificateur et un filtre à particules puis entre dans le bioréacteur contenant les microorganismes. La petite quantité d'eau produite par ce bioréacteur part à l'installation de traitement mais elle pourrait tout aussi bien être déchargée dans les égouts.

Ce système, utilisé pour la première fois en 1997, utilise des microorganismes naturels spécialement sélectionnés pour la métabolisation du méthanol et du formaldéhyde et dispose d'un système automatique de régulation de la température, du pH et du niveau de biomasse. Relativement petit, il peut être installé sur le toit de l'usine de procédés.

Bénéfices	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Économie d'environ 156 349 euros par an par rapport à l'utilisation d'un incinérateur. • Procédé sûr qui respecte la législation sur les émissions de COV. • Entretien minimum. • Procédé qui respecte l'environnement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le petit investissement dans le bioréacteur.

3.4. CAS PRATIQUE 4 : NETTOYAGE

Dundee Electroplating (Dundee, Royaume-Uni)

Dundee Electroplating Ltd. est une entreprise de galvanisation du zinc. La galvanisation exige des parties métalliques dépourvues de saleté ou de graisse. Avant l'arrivée du nouveau procédé, les pièces étaient immergées dans un bain de nettoyage fortement alcalin et les particules étaient éliminées par électrolyte. Au bout de 12 semaines, la solution de nettoyage était saturée et devait être changée. Pour cela, on déchargeait l'eau dans les égouts après une neutralisation et on précipitait le zinc dans le fluide de galvanisation.

En 1999, l'entreprise envisagea d'utiliser un système de nettoyage biotechnologique en remplacement de la solution alcaline. Ce système contenait un tensioactif chargé d'émulsionner les graisses et la saleté ainsi que des microorganismes de métabolisation des huiles en dioxyde de carbone et en eau. On procéda à quelques modifications de la cuve de lavage : réduction de la température (45 °C, température optimale des microorganismes, au lieu de 70 °C), installation d'un système d'aération permettant de fournir de l'oxygène aux microorganismes et d'obtenir une agitation des pièces immergées et ainsi que de deux cuves de nettoyage biologiques fonctionnant en continu sans changement de dissolution toutes les douze semaines. Au bout de quelques jours, on notait une efficacité de nettoyage égale ou supérieure à la précédente, d'une durée quasi similaire. Le seul petit inconvénient était que ce système demandait une surveillance et un entretien plus importants qu'auparavant.

Bénéfices	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Économie du coût d'acquisition de produits chimiques.• Économie de temps et de travail concernant le changement des dissolutions nettoyantes.• Équipement compact.• Système à faibles risques pour l'environnement et sans odeurs.• Réduction de la consommation d'énergie dans la cuve de nettoyage électronique et maintien de l'efficacité de l'électrode.	<ul style="list-style-type: none">• Surveillance plus importante des cuves.• Entretien de l'équipement.

3.5. CAS PRATIQUE 5 : EAUX RÉSIDUAIRES

British Sugar (Peterborough, Royaume-Uni)

British Sugar Plc. possède sept usines au Royaume-Uni et produit chaque année 1,3 millions de tonnes de sucre blanc à partir de betterave.

Le processus de fabrication commence avec le transport de la betterave à l'usine, où on la lave, ôtant toute trace de terre, de pierres et d'herbe. L'eau passe ensuite par un clarificateur ; les boues qui restent au fond de celui-ci finissent dans la cuve de sédimentation. L'eau clarifiée revient dans le circuit et est réutilisée. Ces eaux et ces boues doivent être traitées avant d'être déchargées afin de réduire la DCO.

Le traitement traditionnel des eaux résiduaires consistait en un système d'aération et en un versement dans les égouts ; le problème était que ce système n'avait pas la capacité de traiter toute l'eau. On a donc mis à l'étude un système alternatif biologique permettant de traiter tout le déchet et de le verser directement dans la rivière. Restait le problème de l'odeur et de l'acidité des boues, résolu via l'installation d'un digesteur anaérobie. Ce système consiste à faire passer les eaux résiduaires par un lit de granulé avec de la biomasse. Un séparateur à trois phases situé dans la partie supérieure du digesteur sépare la biomasse du gaz et des eaux traitées. Le biogaz a fonction de combustible, la biomasse repasse dans le digesteur et une partie de l'eau traitée circule à nouveau dans les digesteurs afin de maintenir un flux constant de l'eau de traitement. Ce digesteur, mis en service fin 96, élimine 12 tonnes de DCO par jour et dispose d'une efficacité de 80 %.

Bénéfices	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Les effluents peuvent être versés directement dans la rivière. • Économie de 1 250 840 euros/an dans le domaine du traitement des effluents. • Économie de 114 143 euros/an de combustible (grâce à l'utilisation de biogaz). • Entretien minimum et équipement compact. • Système sans odeurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun.

3.6. CAS PRATIQUE 6 : BIOPULPAGE

Il existe deux types d'opérations de pulpage dans l'industrie du papier : les processus mécaniques et les processus chimiques, qui produisent des fibres aux propriétés différentes. L'association des deux processus afin d'obtenir un papier aux caractéristiques bien précises est cependant très fréquente.

Le pulpage mécanique du bois représente 25 % des processus de pulpage dans le monde, mais on espère voir ce chiffre augmenter. L'inconvénient de ce système est qu'il utilise beaucoup d'énergie électrique, ce qui limite l'utilisation de la pulpe mécanique dans de nombreux types de papier. Le biopulpage étant une technologie qui réduit les dépenses d'énergie électrique et l'impact sur l'environnement du pulpage, il augmente la compétitivité économique du système.

Le biopulpage permet d'économiser l'énergie et d'améliorer la résistance du papier. Il existe cependant des difficultés au niveau de l'scalage du procédé. Pendant douze ans, aux États-Unis, un consortium composé du Ministère de l'Agriculture, du Service Forestier, du Laboratoire des Produits Forestiers de Madison et des universités du Wisconsin et du Minnesota a concentré ses efforts de recherche dans ce domaine. Le projet, subventionné par 23 entreprises liées à l'industrie du papier et par le Centre de l'Énergie du Wisconsin et l'université d'État de New York, a démarré en avril 1987.

Le biopulpage consiste à utiliser des champignons qui dégradent la lignine. De nombreuses variables biologiques ont été optimisées, notamment les espèces de champignons, la forme de l'inoculum, sa taille, le type de bois, le pré-traitement des fragments de bois, le temps d'incubation, l'aération, les substances nutritives, etc. et chacune d'entre elle a été examinée séparément. Voici les trois variables primordiales établies après rassemblement des données :

- Sélection appropriée de la souche de champignons : on a choisi le *Ceriporiopsis subvermispora*, qui dégrade la lignine des arbres feuillus comme des conifères.
- Dépollution des fragments de bois à la vapeur préchauffée.
- Quantité d'inoculum : on est passé de 3 kg/t de bois à 5 g/t en ajoutant une source de substances nutritives à la suspension de l'inoculum, qui marque le point de départ de la croissance du champignon et réduit la quantité d'inoculum nécessaire.

Bénéfices	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• La pulpe biomécanique entraîne une réduction de 30 % des dépenses d'énergie électrique.• Amélioration de certaines propriétés de résistance du papier.• Réduction de l'impact sur l'environnement.	<ul style="list-style-type: none">• Préparation de l'inoculum.

3.7. CAS PRATIQUE 7 : LES VÉGÉTAUX TRANSGÉNIQUES

ÉGYPTE

Procédé

En 1992, l'AGERI (Institut de Recherche du Génie Génétique Agricole), organisme égyptien, et le MSU (Université d'État du Michigan), ont signé un accord de recherche coopérative pour mettre en place le projet ABSP (Biotechnologie Agricole pour la Productivité Durable). L'objectif final de ce projet visait la production d'une gamme de cultures égyptiennes d'élite (des pommes de terre, du maïs, des courges et des tomates susceptibles de résister aux fléaux les plus courants d'Égypte) et donc un meilleur rendement économique des cultures agraires ainsi qu'une moindre pollution de l'environnement.

Lors du séminaire d'inauguration organisé au Caire, les deux signataires ont mis en œuvre des plans de travail visant à concrétiser les objectifs de leur première année de collaboration. Les équipes scientifiques égyptiennes et américaines ont fixé les limites du projet et, plus important encore, les politiques à suivre pour le contrôle de la sécurité biologique des produits et de la propriété intellectuelle des découvertes ainsi que pour la gestion des réseaux de travail au sein du projet.

L'équipe de recherche sur la culture de la pomme de terre était composée de scientifiques issus des deux groupes. Signalons que l'État du Michigan dispose d'un programme d'étude sur la génétique et la culture de la pomme de terre et qu'il a une grande expérience dans le domaine des tests sur les plantes transgéniques.

L'équipe s'est concentrée sur un objectif concret, l'utilisation des plantes transgéniques de la pomme de terre exprimant le gène de la toxine du *Bacillus thuringiensis* (Bt) comme substance parentale pour le programme de la culture de pommes de terre résistant aux mites. Ceci permettrait d'utiliser les reproductions de plantes obtenues pour sélectionner d'autres types de recherche mais également d'améliorer une importante culture égyptienne et, grâce aux différents essais réalisés sur cette plante transgénique en laboratoire, en serre et en champ, de déterminer leur résistance aux mites et aux autres lépidoptères.

L'équipe de recherche a identifié un gène de l'entreprise Garst Seed (appartient au groupe ICI, producteur de graines), un plasmide modifié du gène CryV-Bt, comme cible éventuelle pour la transcription. Garst Seed et l'Université du Michigan ont donc signé un accord sur l'utilisation de ce gène à des fins scientifiques au sein du projet ABSP, qui comptait avec la participation de collaborateurs égyptiens et indonésiens.

Résultats

En 1996, le vecteur introduit a commencé à donner des résultats et l'équipe a observé que le nouveau gène fonctionnait bien : la transformation de la variété de pommes de terre égyptiennes Spunta avait démarrée. En 1997, le laboratoire de l'Université du Michigan a pu envoyer sa première et sa seconde génération de substances transgéniques en Égypte afin de procéder à un essai en champ. Une fois l'essai réussi, des substances additionnelles ont été envoyées en Égypte.

te afin que l'AGERI et le bureau régional du Centre International de la Pomme de terre (CIP) poursuivent les recherches.

Les scientifiques égyptiens ont étudié la transformation génétique à l'aide de leur propre gène Bt et ont poursuivi leurs recherches en collaboration avec l'Université du Michigan. Les projets de l'AGERI en sont actuellement au stade de l'évaluation des organismes génétiquement modifiés approuvés par le Comité National de Biosecrité égyptien (CNB) pour réaliser divers essais en champ à petite échelle. Ces essais comprennent les essais sur les plantes transgéniques modifiées au CryIA© et sur la variété *Kurstaki* delta-endotoxine de CryV visant à rendre les tubercules résistants aux mites.

3.8. CAS PRATIQUE 8 : CULTURE DES TISSUS POUR LA PRODUCTION DE MÉTABOLITES SECONDAIRES

SLOVÉNIE

Le problème

Les plantes synthétisent de nombreuses substances connues sous le nom de métabolites secondaires. Bon nombre de ces substances sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique, agricole, alimentaire et cosmétique. La croissance des plantes dépend de facteurs tels que le climat, l'économie et même la stabilité politique des pays producteurs.

Solutions possibles (produit final, procédé ou service)

La croissance de plantes *in vitro* dans des conditions contrôlées, sans pesticides ni aucun autre impact sur l'environnement ou la biodiversité, voilà la voie alternative d'une production économique d'importantes substances secondaires. L'objectif de cette recherche est la production *in vitro* de deux importantes substances pharmaceutiques, le Taxol et la saponine et de la pyréthrine, insecticide naturel.

Taxol

Le Taxol, ou paclitaxel, est un amide diterpénique complexe, à l'origine isolé, de l'écorce de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) et qui agit comme inhibiteur de la division cellulaire. Les expériences cliniques ont démontré son efficacité dans le traitement du cancer des ovaires et dans la métastase du cancer du sein. De même, on a observé son activité antitumorale chez des patients présentant des tumeurs aux poumons, à la tête et au cou et atteints de leucémie myélogène. L'autorisation du Taxol à des fins cliniques dans les traitements du cancer du sein et du cancer des ovaires a été prononcée en 1992 par l'agence américaine Food and Drug Administration.

Avant 1994, seule l'utilisation du Taxol issu de l'écorce du *Taxus brevifolia* était autorisée. Produire un kilo de Taxol demandait 5 ou 6 tonnes d'écorce de cet arbre qui pousse dans certaines zones du nord de l'Amérique. Or, la croissance lente de l'espèce a entraîné sa raréfaction. Le Taxol a été synthétisé chimiquement en 1994, après un processus de synthèse de 28 étapes, ce qui rendait son exploitation commerciale non-viable. En revanche, la production de Taxol via la culture des tissus végétaux ou la semi-synthèse à partir de précurseurs semblait plus prometteuse.

Saponine

Les racines de la *Primula veris* contiennent des saponines triterpénoïdes dotées d'un pourcentage de 5 à 10 % de poids sec. La principale saponine de la *Primula veris* est l'acide A *Primula*, également appelé acide *Primula* ou *Saponin Primula* I. Les saponines sont efficaces contre la toux chronique et la bronchite.

La récolte des racines de ces plantes s'effectuant au bout de deux ans, les cultures de tissus *in vitro* peuvent être une bonne alternative pour la production de saponine.

Pyréthrine

Le *Tanacetum cinerariifolium* accumule dans ses fleurs une grande quantité de pyréthrine. Cette substance, l'insecticide d'origine végétale le plus économique et le plus important, est composée d'un mélange de six esters des acides chrysanthèmes et pyrthriques. La pyréthrine est très efficace contre une grande variété d'insectes à faible développement de défenses, qu'elle tue instantanément. L'un de ses plus grands avantages est sa faible toxicité pour les mammifères et autres animaux à sang chaud, raison pour laquelle on l'utilise dans l'agriculture, l'horticulture et la médecine vétérinaire.

Cet insecticide est généralement extrait des fleurs du *Tanacetum cinerariifolium*. Cependant, la demande mondiale excédant l'offre, la production via la culture de tissus végétaux peut s'avérer une source additionnelle.

L'innovation

L'innovation réside en la production de diverses cultures de tissus (cals, cellules, racines aériennes) de plantes productrices de substances commercialement intéressantes (par exemple le Taxol et les saponines) ou plus respectueuses de l'environnement (la pyréthrine). Afin de stimuler la production de ces substances dans la culture, différents inducteurs sont utilisés.

Contact

Prof. Dr Jana Žel, Chercheur qualifié
Institut National de Biologie
Département de la Physiologie des Plantes et de la Biotechnologie
Večna pot 111
SLO-1000 Ljubljana
Slovénie
Tél. : +386 1 4233388
Fax : +386 1 2573 847
E-mail : jana.zel@uni-lj.si
Internet : <http://www.nib.si/>

3.9. CAS PRATIQUE 9 : CONCEPTION D'UNE CULTURE AMORCE POUR LA FERMENTATION DES VINS SPÉCIFIQUES DE LA RÉGION

SLOVÉNIE

Le problème

La conversion du moût en vin est un processus biochimique complexe qui implique des activités endocellulaires et extracellulaires de diverses souches de levures. La fermentation spontanée du moût en vin peut être considérée comme un processus microbien hétérogène qui inclut un développement séquentiel de divers levures et microorganismes en fonction des conditions de la cuve de fermentation. Le démarrage spontané de la fermentation dépend non seulement de la quantité et de la diversité des levures présentes dans le moût mais également du type de raisin et de sa composition chimique. Ainsi donc, l'association de facteurs rend le processus difficile à prévoir. Cette difficulté est mise en relief si l'on compare la fermentation spontanée avec la fermentation par inoculum. D'autre part, il existe une croyance, basée sur l'expérience, selon laquelle l'association de levures indigènes avec certains types de vigne contribue au style et aux qualités propres de chaque vin.

Le rôle principal des levures est la catalysation de la conversion rapide, complète et efficace du sucre du raisin en éthanol, dioxyde de carbone et autres métabolites minoritaires mais importants tels que l'acétaldéhyde, l'acétate d'éthyle et les alcools à haut poids moléculaire. Certaines levures, par exemple les *Kloeckera* et *Hanseniaspora*, ainsi que d'autres genres, notamment les *Candida* et *Pichia*, produisent des composants minoritaires en grande quantité et sont bénéfiques, en quantité appropriée, à l'obtention de l'arôme adapté à chaque vin.

La fermentation commence avec les espèces de levures *non-Saccharomyces*, qui mettent en place la première période de la fermentation spontanée. Une fois la fermentation commencée, les espèces *non-Saccharomyces* sont remplacées par les *Saccharomyces cerevisiae*, qui dominent totalement la fermentation. Malgré la succession d'espèces de levures dans la fermentation spontanée, seul un petit nombre d'espèces de *Saccharomyces cerevisiae* contrôlent la fermentation ; en effet, une sélection naturelle a lieu pendant la fermentation spontanée et les *Saccharomyces cerevisiae*, qui s'adaptent mieux aux conditions environnementales, remplacent progressivement les autres levures.

L'innovation

La contribution de diverses espèces de levures au processus de fermentation du vin fait que l'obtention de vin par fermentation spontanée est plus complexe que par fermentation via un unique inoculum. Pour cette raison, la conception d'inoculum régionaux spécifiques avec mélanges de populations de levures de *non-Saccharomyces* et de *Saccharomyces* semblait positive. De fait, la fermentation du moût via des mélanges de populations de levures a produit des vins aux qualités sensorielles, corps et textures différents.

Contact :

Katja Povhe Jemec
Université de Ljubljana, Faculté de Biotechnologie
Département Science et Technologie des Aliments
Jamnikarjeva 101
SLO-1000 Ljubljana
Slovénie
Tél. : +386 1 4231161
Fax : +386 1 257 4092
E-mail : Katja.povhe@bf.uni-lj.si
Internet : <http://www.bf.uni-lj.si/cgi-bin/slo/zt/bioteh/katedra/index.html>

Prof. Dr Peter Raspor
Président Biotechnologie, Point de Contact Aliments, Nutrition et Santé
Université de Ljubljana, Faculté de Biotechnologie
Département Science et Technologie des Aliments
Jamnikarjeva 101
SLO-1000 Ljubljana
Slovénie
Tél. : +386 1 4231161
Fax : +386 1 2574092
E-mail : Peter.raspor@bf.uni-lj.si
Internet : <http://www.bf.uni-lj.si/cgi-bin/slo/zt/bioteh/katedra/index.html>

3.10. CAS PRATIQUE 10 : DÉVELOPPEMENT ET APPLICATION DE MÉTHODES INNOVATRICES POUR LE CONTRÔLE DE LA POLLUTION DANS LES PRODUITS ALIMENTAIRES ET AGRICOLES

ITALIE

Le problème

L'un des problèmes mondiaux à aborder en urgence est la pollution due aux activités domestiques et industrielles et la pollution des sols et des eaux due à une vaste gamme de produits toxiques tels que les solvants chlorés, les PCB, les métaux lourds et autres produits chimiques stables. Ces produits nuisent à la qualité de l'environnement et peuvent entrer dans la chaîne alimentaire par diverses voies et présenter de graves risques pour la santé. D'autre part, la large utilisation, parfois non-contrôlée, de pesticides et d'herbicides dans l'agriculture peut provoquer des maladies par ingestion des aliments et polluer les produits agricoles. Même si l'augmentation de la pollution des produits agricoles soulignée dans quelques rapports est due à une meilleure détection et à un comptage plus efficace de ces produits, le problème existe bel et bien.

En outre, la perspective du marché des aliments et des produits agricoles étant mondiale, établir des normes strictes de garantie de la qualité des aliments exige des moyens permettant de connaître et de contrôler de façon détaillée et ponctuelle la qualité de ces produits. De plus, le contrôle de la qualité des aliments contribue à l'amélioration significative de la santé et représente un bénéfice socio-économique aussi bien pour les individus que pour les groupes de la population.

Dans le domaine du contrôle de la qualité des produits alimentaires, justement, de nombreuses techniques et méthodes très prometteuses visant la garantie de la qualité et de la sécurité des produits ont été développées ces dernières années. Cependant, on observe encore quelques lacunes, connues de tous, en ce qui concerne les méthodes et les techniques de contrôle dans les systèmes de contrôle rapide de validation. On discute en outre de la nécessité d'un réseau de laboratoires au niveau régional permettant l'échange des informations et des données. L'introduction et l'application d'un nouveau système de contrôle rapide des aliments et des produits agricoles, conjointement à une planification et à une gestion de la production d'aliments, du stockage et de la distribution déboucheraient sur une diminution substantielle des risques liés à la contamination des aliments.

Solution possible (produit final, procédé ou création d'un service)

Il existe diverses propositions permettant d'apporter une solution à la contamination des produits alimentaires et agricoles :

- établissement d'un réseau régional de laboratoires pour l'échange d'informations, de données, de méthodologies, etc. sur le contrôle des polluants présents dans les aliments et les produits agricoles,
- développement d'un nouveau système de contrôle de détection rapide,
- validation de méthodologies et de systèmes dans le réseau,
- création d'une base de données commune au niveau régional sur la qualité des produits alimentaires et agricoles.

L'innovation

L'objectif est ici de garantir la sécurité et l'intégrité des aliments distribués en anticipant les risques, ce qui peut être effectué en traçant la chaîne des sources polluantes et en optimisant les méthodes de détection des composants indésirables.

D'autre part, l'établissement d'un réseau régional de laboratoires visant le développement et l'utilisation d'un système de détection nouveau et rapide basé sur les technologies sensorielles émergentes (elles-mêmes basées sur des principes chimiques et biochimiques), appliquerait les connaissances et la validation de systèmes au niveau régional et créerait les bases de certaines pratiques communes de détection et de contrôle.

L'un des domaines-clé du Centre International pour la Science (CIS) est la formulation et la promotion de projets : après l'analyse de la viabilité économique, environnementale et technologique, le CIS présente le projet aux éventuels organismes de financement, notamment la Communauté européenne.

Le CIS dispose d'une large expérience dans le domaine de la formation en matière de gestion de la technologie. Il organise chaque année divers cours liés à ce domaine mais également à la prévision technologique et aux alliances de travail.

Contact

Mme Andrea Lodolo

CIS-ONUDI Expert Scientifique – Sous-programme sur les technologies de la rémédiation

CIS-ONUDI (Centre International pour la Science et la Haute Technologie de l'Organisation des Nations-Unies pour le Développement Industriel)

Chimie pure et appliquée, Area Science Park, Building L2

Padriciano 99

I-34012 Trieste

Italie

Tél. : +39 040 9228112

Fax : +39 040 9228115

E-mail : andrea.lodolo@ics.trieste.it

Internet : <http://www.ics.trieste.it>

3.11. CAS PRATIQUE 11 : QUALITÉ DE LA FARINE

ITALIE

Le problème

La qualité de la farine est un facteur de compétition au sein de la chaîne de production de l'ensemble des produits dérivés tels que le pain, la pâtisserie et les pâtes. Il est donc nécessaire de développer des techniques et des méthodologies permettant de stimuler le contrôle de la qualité chez les cultivateurs de blé.

Solution possible (produit final, procédé ou création d'un service)

On a récemment obtenu la carte moléculaire de nombreuses espèces de plantes et on l'a utilisé dans l'analyse des traits quantitatifs, de la carte génétique et de l'organisation du génome ainsi que dans l'étude de l'évolution.

L'innovation

Il s'agit dans ce cas du développement de nouveaux tests moléculaires basés sur l'ADN.

Contact

Dr Gaetano Grasso, Expert en technologie
Tecnopolis CSATA Novus Ortus
Département Innovation et Développement Local / IRC IRIDE
Str. Prov. Per Casamassima km 3
I-70010 Valenzano (Ba)
Italie
Tél. : +39 0804670238
Fax : +39 0804670361
E-mail : g.grasso@tno.it
Internet : <http://www.tno.it>

3.12. CAS PRATIQUE 12 : COMPOSÉS BIOACTIFS A PARTIR DE DÉCHETS DE FRUITS, DE LÉGUMES ET DE PRODUITS AGRAIRES : PRODUCTION *IN VITRO* DE FLAVONOÏDES ET D'ANTHOCYANINES

ITALIE

Le problème

De nombreux légumes produisent des molécules bioactives, notamment les flavonoïdes et les anthocyanines, aux propriétés anti-oxydantes. En raison des cycles saisonniers de la production de légumes, extraire ces molécules à l'échelle industrielle est impossible. Le développement d'une méthodologie *in vitro* peut donc être intéressant pour l'industrie pharmaceutique.

Solution possible (produit final, procédé ou création d'un service)

Face à ce problème, la biotechnologie propose le développement de productions *in vitro* de molécules bioactives à partir de cellules de légumes.

L'innovation

Dans le domaine de la recherche en matière de santé, la production *in vitro* de molécules anti-oxydantes naturelles permettrait de développer de nouveaux médicaments présentant peu d'effets secondaires.

Contact

Dr Gaetano Grasso, Expert en technologie
Tecnopolis CSATA Novus Ortus
Département Innovation et Développement Local / IRC IRIDE
Str. Prov. Per Casamassima km 3
I-70010 Valenzano (Ba)
Italie
Tél. : +39 0804670238
Fax : +39 0804670361
E-mail : g.grasso@tno.it
Internet : <http://www.tno.it>

3.13. CAS PRATIQUE 13 : VALORISATION DU PETIT-LAIT DU LAIT

ITALIE

Le problème

Le petit-lait du lait représente actuellement un problème pour l'industrie laitière. Il faut trouver des solutions innovatrices pour transformer ce produit onéreux en une source de bénéfices pour les entreprises.

Solution possible (produit final, procédé ou création d'un service)

Le petit-lait du lait renfermant une forte concentration de protéines et de lipides, celles-ci pourraient être extraites et purifiées pour une utilisation dans les aliments spéciaux destinés aux régimes et thérapies.

L'innovation

L'innovation de cette méthode réside en le développement de nouvelles techniques de purification à l'aide de l'impression moléculaire.

Contact

Dr Gaetano Grasso, Expert en technologie
Tecnopolis CSATA Novus Ortus
Département Innovation et Développement Local / IRC IRIDE
Str. Prov. Per Casamassima km 3
I-70010 Valenzano (Ba)
Italie
Tél. : +39 0804670238
Fax : +39 0804670361
E-mail : g.grasso@tno.it
Internet : <http://www.tno.it>

4. RESSOURCES ACTUELLES DE LA RÉGION MÉDITERRANÉENNE

4.1. INTRODUCTION

Nous souhaitons dans ce chapitre décrire l'état actuel¹⁵ du développement biotechnologique des pays signataires du Plan d'Action pour la Méditerranée (PAM).

Signalons tout d'abord qu'il existe des différences significatives entre les niveaux de compréhension, de connaissance et de sensibilisation à la biotechnologie dans les divers pays méditerranéens. Le rôle des médias et des associations de consommateurs varie également d'un pays à l'autre, tout comme le type et le degré de profondeur du débat public sur les risques et les questions d'éthique associés à la biotechnologie, qui concernent les principales parties intéressées, notamment les gouvernements, les centres de R+D, les associations industrielles, les ONG et autres.

En deuxième lieu, il faut dire que la majeure partie des informations procède de sources publiques, des organes gouvernementaux de chaque pays. Nous avons tenté de présenter les informations les plus avérées sur les centres scientifiques et techniques pratiquant la recherche appliquée. En de nombreuses occasions, lorsque les données claires sur la biotechnologie étaient maigres ou inexistantes, nous avons dû interpréter et identifier le développement biotechnologique dans le cadre des programmes R+D, qui, de par leur nature même, prétendent renforcer le développement compétitif des pays par le biais de la science et de la technologie.

Enfin, la mondialisation entraîne des modifications dans les domaines politiques, économiques et technologiques, tous trois étroitement liés. L'industrie de certains pays méditerranéens (particulièrement celle des pays qui seront un jour membres de l'Union européenne, ce qui est le cas de la Turquie) doit se manifester sur un marché nouveau pour elle ; ces pays doivent donc améliorer tant leurs produits que leur technologie de production. Pour ce faire, ils auront besoin d'intégrer de nouvelles réglementations et normes basées sur celles déterminées par l'Union européenne.

4.2. BIOTECHNOLOGIE EN ESPAGNE¹⁶

L'Espagne dispose d'un extraordinaire potentiel en ce qui concerne le développement de la biotechnologie ; celui-ci est basé sur un système national d'innovation structuré via des biorégions et des « bioclusters » à grande capacité de génération de connaissances et de transfert de techno-

¹⁵ L'état actuel du développement biotechnologique des pays du PAM et des entreprises biotechnologiques ainsi que la conjoncture industrielle de chaque pays de la région peuvent changer rapidement. En conséquence, les informations liées aux entreprises et institutions mentionnées dans ce document peuvent s'avérer incorrectes ou obsolètes. Aucune entreprise ou institution n'est responsable des informations citées dans ce document. Les auteurs recommandent de s'adresser aux adresses citées pour obtenir des informations adaptées aux intérêts particuliers de chacun.

¹⁶ Selon les observations du point focal espagnol, cette section fait peu référence aux organismes génétiquement modifiés (OGM), qui font partie de la biotechnologie plus moderne.

logie aux entreprises et à la société. Le volume d'affaires du secteur s'est consolidé ces dernières années, atteignant environ 2,7 milliards d'euros.

Si les informations biotechnologiques en Espagne ne sont pas rares, elles ne sont pas non plus massives. Cependant, l'entrée du pays dans l'UE a grandement contribué à l'actualisation des informations espagnoles dans le secteur biotechnologique et l'encouragement à la création d'entreprises se consacrant à ce type d'activités a permis la création de l'Association Espagnole des Bioindustries (ASEBIO). D'autre part, d'un point de vue plus académique, la Société Espagnole de Biotechnologie (SEBIOT) a été créée. Le Ministère de la Science et de la Technologie est l'entité gouvernementale qui, conjointement à des institutions telles que le Centre National de Biotechnologie (CNB), les universités, les hôpitaux, etc. soutient le développement biotechnologique. Les résultats de la recherche scientifique et du développement technologique (R+D) obtenus en 2000 ont été recueillis dans des indicateurs basiques par l'Institut National des Statistiques (INE). Cependant, ces indicateurs ne considèrent pas le développement biotechnologique comme une spécialité différente de la R+D.

Le rapport ASEBIO réalisé en 2000 a été le premier rapport sur le secteur biotechnologique publié en Espagne. D'après lui, le secteur biotechnologique espagnol rassemble plus de deux cent entreprises, même si dans 64 % des cas il ne s'agit pas de l'activité principale. Ces entreprises ont un profil bien particulier : elles sont jeunes, très innovatrices et elles ont une vocation marquée pour l'export. Il s'agit concrètement d'entreprises petites ou moyennes (moins de 500 employés) dotées d'une expérience récente dans ce domaine (81 % d'entre elles ont démarré leur activité biotechnologique il y a moins de 25 ans), de propriété généralement nationale et qui, dans plus de 50 % des cas, vendent sur les marchés européens.

Concernant les emplois créés dans ce secteur, on apprend dans ce même rapport que les entreprises de biotechnologie espagnoles emploient 25 000 personnes. On a observé ces dernières années une tendance à la hausse du nombre d'employés et de chercheurs. Ces entreprises sont également un vivier de connaissances (52 % des ressources humaines possèdent des diplômes supérieurs et 9 % du personnel se consacrent à la recherche et au développement) et sont fortement innovatrices (40 % des entreprises concernées ont développé des nouveaux produits ces deux dernières années). Par ailleurs, le nombre d'employés et de chercheurs a augmenté ; cette augmentation s'est également traduite par l'augmentation du chiffre d'affaires, qui a atteint presque 4 450 millions d'euros en 1999, soit 13 % de plus que lors de l'exercice précédent.

Concernant le poids de chaque sous-secteur, si le rapport souligne leur hétérogénéité, il distingue également l'agroalimentaire (45 %) puis la santé humaine (17 %) et l'environnement (12 %).

4.2.1. Distribution du marché biotechnologique espagnol

Plus de 50 universités, centres technologiques et de recherche se consacrent actuellement au domaine de la biotechnologie et ont publié des études de haute qualité dans les revues internationales les plus prestigieuses. La bioindustrie espagnole, composée de plus de 200 entreprises, est présente, et même particulièrement compétitive, dans des secteurs tels que la santé humaine et animale, le secteur agroalimentaire et le secteur environnemental. En raison du fort potentiel d'innovation des bioindustries espagnoles, le degré d'internationalisation et le volume des exportations est de plus en plus important. Le système de financement est de plus en plus conscient

des possibilités de ce secteur industriel en rapide expansion, et il existe des mécanismes actifs pour la création de *start-up* et le financement des projets innovateurs.

En ce qui concerne les informations sur la biotechnologie disponible, la société espagnole dispose d'un bon niveau d'informations grâce à la presse spécialisée et aux associations de consommateurs dotées d'une capacité d'analyse et d'un haut degré de responsabilité.

4.2.2. L'Association Espagnole des Bioindustries (ASEBIO)

L'Association Espagnole des Bioindustries (ASEBIO)¹⁷ regroupe plus de 60 entreprises, associations, fondations, universités, centres technologique et de recherche développant des activités liées à la biotechnologie de façon directe ou indirecte. Au niveau international, l'ASEBIO fait partie d'EUROPABIO, l'Association Européenne des Bioindustries, qui rassemble plus de 12 associations nationales représentant 800 entreprises européennes de biotechnologie.

Son grand nombre de membres fait de l'ASEBIO la plate-forme de rencontre la plus adaptée au défi de développement du secteur biotechnologique et d'utilisation des opportunités d'innovation de la biotechnologie comme vecteur de croissance économique et sociale en Espagne.

L'ASEBIO s'est engagée auprès de la société espagnole à développer le projet biotechnologique national. Dans ce but, elle collabore étroitement avec les administrations nationales et européennes ainsi qu'avec tous les organismes sociaux intéressés par l'utilisation de la biotechnologie dans le cadre de l'amélioration de la qualité de vie, de l'environnement et de la génération d'emploi qualifié. Voici ses principaux objectifs :

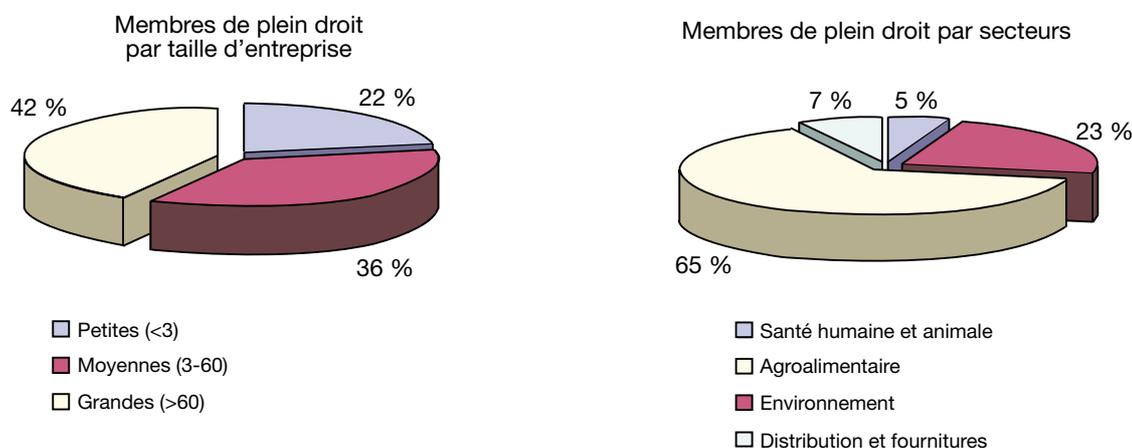
- défendre les intérêts de ses membres,
- développer le marché biotechnologique en Espagne,
- collaborer avec les administrations nationales et européennes en ce qui concerne le développement d'un cadre légal et institutionnel encourageant l'innovation dans le secteur,
- renforcer le marketing international de l'industrie biotechnologique espagnole,
- encourager les activités de recherche scientifique et d'innovation technologique,
- soutenir les bioindustriels et la création de petites et moyennes entreprises biotechnologiques,
- promouvoir l'analyse et la prospection permanentes du secteur et de ses tendances au niveau national et international,
- encourager la divulgation des progrès scientifiques technologiques de la biotechnologie et des bénéfices que ceux-ci apportent à la société.

Les entreprises de l'ASEBIO

La biotechnologie dispose d'un caractère horizontal dû à l'importance de ses connaissances scientifiques et technologiques et à la diversité de ses applications dans divers secteurs. L'ASEBIO rassemble donc des entreprises de tous les secteurs : santé humaine et animale, agriculture, alimentation, environnement, distribution, fournitures et bioprocédés (figure 2).

¹⁷ Internet : <http://www.asebio.com>

Figure 2
DISTRIBUTION DES MEMBRES DE L'ASEBIO PAR SECTEUR ET
PAR TAILLE D'ENTREPRISE



En millions d'euros

En outre, l'ASEBIO compte parmi ses membres fondateurs les universités, les centres de R+D et les centres technologiques les plus prestigieux d'Espagne ainsi que diverses fondations et associations d'entreprises. L'Association est donc la plate-forme idéale d'une interaction entre la science, la technologie, le marché et les individus.

Différenciation des membres de l'ASEBIO

L'ASEBIO est composée de différentes entreprises et institutions placées sous deux catégories à des fins d'organisation :

- **Membres de plein droit** : entreprises qui se consacrent à la biotechnologie, sont liées à elle ou l'utilisent dans les domaines de la recherche, du développement, de l'innovation, de la production, de la distribution ou de la commercialisation de produits et/ou de services. Ces entreprises constituent 23 % des membres de l'ASEBIO.
- **Membres adhérents** : organisations dont les activités sont liées à celles mises en place par les membres de plein droit. Constituent 77 % des membres.

Rapport ASEBIO 2000

Le rapport ASEBIO 2000, premier rapport sur le secteur biotechnologique publié en Espagne, donne une vision globale du panorama biotechnologique du pays et rassemble l'opinion de plus de 100 entreprises, 50 institutions et 60 institutions de capital à risques nationales. Des experts légaux, sociaux, scientifico-technologiques et financiers ont participé à son élaboration et tous ont conçu l'Index ASEBIO qui analyse la « température du secteur », en identifiant la situation actuelle et ses principales tendances. Le rapport renferme également un répertoire « Qui est qui ? » de la biotechnologie, 100 normes sur la biotechnologie et 300 sites web de référence.

Voici à présent un résumé des thèmes abordés dans ce rapport.

Situation actuelle et antécédents

Selon les données présentées dans le Rapport ASEBIO 2000, la biotechnologie espagnole dispose d'un chiffre d'affaires de 4,448 milliards d'euros.

En décembre 2000, le secteur de la biotechnologie espagnol rassemblait plus de 200 entreprises, qui à elles toutes disposaient d'un chiffre d'affaires annuel de près de 4,448 milliards d'euros et employaient 25 000 personnes.

Toute généralisation a bien sûr ses limites, mais nous pouvons dire que l'entreprise type de ce secteur en Espagne n'emploie pas plus de 500 personnes, a commencé ses activités récemment (81 % de ces entreprises ont été mises en service il y a moins de 25 ans), est majoritairement située à Madrid et en Catalogne (ces deux régions rassemblent à elles seules la moitié des entreprises), tend à exporter et dispose d'un capital humain intensif (52 % du personnel ont des diplômes supérieurs), est très innovatrice et dynamique.

Les domaines d'activité de ces entreprises sont la santé humaine et animale, l'agroalimentaire, la distribution et l'environnement et elles mettent en place leur activité dans divers sous-secteurs d'application de la biotechnologie. D'autre part, ces entreprises exportent la moitié de leur production et sont très innovatrices (40 % d'entre elles ont développé des nouveaux produits ces deux dernières années et consacrent 4 % de leurs ventes à la R+D).

Les bioindustries appartiennent généralement à des industriels espagnols ; ces deux dernières années, une entreprise sur quatre a conclu des alliances, a fusionné avec d'autres entreprises ou en a racheté une afin de former des groupes gagnant en dimension et en compétitivité sur le marché national et international.

La biotechnologie réveille un intérêt croissant parmi les investisseurs, facteur démontré par le fait que 25-30 % des entreprises de capital à risques ont investi dans des entreprises de ce secteur ces trois dernières années.

L'Espagne possède une forte tradition biologique qui remonte au début du siècle (travaux de Santiago Ramón y Cajal). La biotechnologie apparaît dans le pays dans les années quatre-vingt et son objectif est d'intégrer le monde scientifique et de l'entreprise via des politiques administratives dynamiques. Au XXI^e siècle, l'Espagne dispose d'un système d'innovation biotechnologique doté d'importants renforts scientifico-technologiques et d'entreprise basés sur la coopération entre les secteurs publics et privés.

Domaine de l'entreprise

En raison de son caractère horizontal et multidisciplinaire, le marché biotechnologique présente une structure et des facteurs compétitifs différents en fonction du sous-secteur concerné. La création de synergies étant nécessaire, le pari d'entreprise concernant l'utilisation des biotechnologies entraîne actuellement des processus de fusion ou d'acquisition qui font converger des chaînes de valeur jusqu'alors très différenciées, notamment la santé humaine et l'agroalimentaire.

Le nombre élevé de fusions et d'acquisitions s'articulant autour de plate-formes technologiques donne lieu à un modèle d'affaires « virtuel » mettant en lumière de nombreuses opportunités pour les en-

treprises de taille moyenne en mesure de proposer une concurrence mondiale. On observe en Espagne l'apparition de processus similaires (alliances, fusions et acquisitions) préfigurant peut-être le développement d'un modèle d'affaires où la coopération des entreprises et leur gestion synergique seront les facteurs-clés du succès. La récente évolution du marché espagnol permet de parler d'une nette tendance à la hausse de la croissance du volume d'affaires et du nombre d'entreprises et d'employés.

Du point de vue économique-financier, le secteur biotechnologique espagnol présente des paramètres positifs dans les domaines suivants : croissance du bénéfice, effet de levier raisonnable et bonne rentabilité des actifs nets et des ressources personnelles.

Domaine institutionnel

La biotechnologie est depuis ces deux dernières décades une priorité dans les politiques de R+D, aussi bien au niveau national qu'européen. Ces politiques visent l'encouragement de la recherche fondamentale en biotechnologie et la collaboration entre le secteur public et le secteur privé. Les initiatives biotechnologiques à l'échelle régionale restent relativement non-spécifiques, même si la tendance paraît changer avec l'apparition de politiques dynamiques dans diverses régions espagnoles.

Domaine légal

Malgré les apparences, la biotechnologie est l'un des secteurs les plus réglementés. Cette réglementation se concentre sur des sous-secteurs tels que la santé humaine et animale, l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, qui ont une plus grande transcendance politique et socio-économique. Les sous-secteurs des fournitures, de l'équipement et de la distribution sont touchés par la même réglementation que les cinq premiers sous-secteurs auxquels ils sont liés. Le cadre européen propose le plus grand nombre de réglementations et de normes sur la biotechnologie et ses applications, suivi des cadres nationaux et régionaux.

Domaine social

Les progrès de la recherche liée aux sciences de la vie sont confrontés à une réaction sociale extrêmement complexe. La société, préoccupée et manquant d'informations, juge ce secteur à partir d'éléments culturels et de certaines valeurs éthiques et sociales. Malgré tout, la majorité des enquêtes d'Eurobaromètre montre que la population espagnole est l'une des plus optimistes concernant la biotechnologie et ses applications, même si l'on ne compte guère de débats de société sur ces thèmes.

Domaine de la R+D

L'Espagne dispose d'une offre scientifico-technologique d'un niveau comparable à celui de la moyenne européenne, même si le pays n'a pas encore atteint une masse critique suffisante. Il fait preuve malgré tout d'un haut niveau de compétitivité dans les programmes européens et nationaux. On trouve la concentration la plus importante de ressources humaines et techniques dans les universités et le Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique (CSIC), institution qui se distingue par sa forte concentration de ressources humaines et d'activités.

Domaine du financement

Le peu d'intérêt pour la biotechnologie montré par le domaine du financement est un point faible évident par rapport à d'autres pays. Malgré tout, et après une enquête auprès de 60 entités de capital à risques, on a détecté une orientation plus dynamique vers la biotechnologie comme élément

rentable d'investissement. La biotechnologie réveille de plus en plus d'intérêt parmi les investisseurs espagnols, facteur démontré par le fait que 25-30 % des entreprises de capital à risques ont investi dans la biotechnologie ces trois dernières années.

Voici les principaux obstacles invoqués concernant l'investissement dans la biotechnologie : haut niveau d'investissement doté de périodes de maturité élevées, difficulté de l'évaluation des projets présentant des actifs intangibles, manque de personnel qualifié et faible nombre de projets évaluables.

Voici les principales opportunités détectées par le capital à risques : marché doté d'une croissance et d'un potentiel économique forts, secteur très innovateur et doté d'une grande capacité de création de valeur pour l'investisseur.

Rôle de l'Espagne dans le contexte international

Les pays leaders sont les États-Unis, le Japon, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France. Les États-Unis se détachent en raison de leur leadership basé sur l'existence d'un nombre élevé d'entreprises de taille appropriée opérant au sein d'un système d'innovation dynamique qui attire l'attention des investisseurs et récompense la prise de risques. Tous ces pays possèdent des facteurs communs, notamment l'existence d'une politique dynamique de soutien de la biotechnologie de la part des gouvernements.

Les pays émergents sont le Mexique, Taïwan, la Chine, l'Inde et Cuba. La plupart sont des pays en voie de développement qui misent sur un positionnement dans des secteurs spécifiques du marché de la biotechnologie mondial pour connaître un décollage économique et social.

L'Espagne peut avoir un rôle significatif dans le contexte international si elle met à profit certaines opportunités stratégiques, par exemple : agir comme pont entre les entreprises et comme pont culturel au sein du tripode Europe - États-Unis - Amérique Latine, promouvoir l'internationalisation du secteur biotechnologique espagnol via les réseaux commerciaux, institutionnels et diplomatiques actuels et profiter du potentiel scientifique et technologique de l'Espagne pour créer des entreprises de taille à rivaliser sur le marché mondial.

Conclusions

La biotechnologie est reconnue par les experts comme un secteur de la nouvelle économie ayant capacité d'agir comme un vecteur de croissance économique et sociale pour les pays qui encouragent son développement. En effet, il est de plus en plus évident que le secteur de la biotechnologie représente un domaine d'activité d'entreprise permettant de créer des entreprises basées sur la technologie et proposant des emplois qualifiés et stables.

Actuellement, l'utilisation des biotechnologies dans les secteurs traditionnels permet la mise en place de processus d'innovation dans les domaines où les technologies matures n'étaient pas en mesure de faire face au défi de l'innovation. En outre, la biotechnologie apportant actuellement une valeur horizontale à ses différents sous-secteurs d'application, on observe une facilitation du processus de conversion entre des chaînes de valeur telles que la santé humaine et l'agroalimentaire, jusqu'alors très différenciées.

Du point de vue structurel, le secteur est en phase de restructuration à l'échelle mondiale et connaît un nombre élevé de fusions et d'acquisitions formant un modèle d'affaires virtuel. Ce modèle com-

mence tout juste à apparaître en Espagne, où on observe déjà des mouvements d'entreprise avec des fusions et des acquisitions, y compris entre entreprises issues de sous-secteurs différents.

Le marché espagnol connaît une croissance de son volume d'affaires (le chiffre dans le domaine biotechnologique a augmenté de 13 % entre 1998 et 1999) et approche actuellement les 4,448 milliards d'euros, voit augmenter le nombre de ses entreprises (on estime qu'il existe actuellement un marché de 200 entreprises) ainsi que le nombre de ses employés (on est passé de 22 825 à 24 197 personnes sur 1998-1999).

Rappelons les caractéristiques de l'entreprise biotechnologique espagnole type :

- Entreprise de taille moyenne : moins de 500 employés.
- Dispose d'une expérience récente dans le domaine de la biotechnologie : 81 % de ces entreprises ont lancé leur activité il y a moins de 25 ans.
- Principalement située entre Madrid et la Catalogne : les deux régions rassemblent à elles deux 50 % des entreprises.
- Propriété majoritairement nationale : c'est le cas de 63 % des entreprises biotechnologiques.
- Orientée vers l'exportation : plus de 50 % de ces entreprises exportent en Europe.
- Hautement innovatrice : 40 % de ces entreprises ont développé des nouveaux produits biotechnologiques ces deux dernières années, consacrant une moyenne de 4 % de leurs ventes à la R+D+I (Recherche, Développement et Innovation).
- Connaissances élevées : 52 % des ressources humaines ont des diplômes supérieurs et 9 % du personnel se consacrent à la R+D.
- Très dynamique, présentant un pourcentage d'alliances ou de processus de fusion ou d'acquisition très élevé, ce qui a été le cas de 26 % de ces entreprises ces deux dernières années.
- Multisectorielle : plus de 50 % des entreprises travaillent dans plus d'un sous-secteur d'application de la biotechnologie.

Le secteur biotechnologique espagnol présente des résultats économique-financiers positifs, parmi lesquels on peut distinguer pour 1998-1999 une augmentation du bénéfice plus importante que le bénéfice moyen de l'industrie espagnole, avec un bon effet de levier et une rentabilité des actifs nets et des ressources personnelles dotées d'une tendance à la hausse. En outre, les nécessités futures de financement afin de faire face à la croissance et aux coûts d'innovation de plus en plus élevés augurent d'une sortie en bourse plus marquée des petites entreprises de biotechnologie dans les années à venir. On observe en revanche un manque d'envergure des entreprises, ce qui freine leur capacité compétitive sur les marchés mondiaux et empêche l'apparition d'une masse critique concernant le développement de capacités d'innovation comme facteur de concurrence dans le secteur biotechnologique.

On note dans le domaine des politiques publiques un fort intérêt de l'administration concernant l'élan du secteur biotechnologique espagnol, tant au niveau national que régional ; cependant, le pays a encore beaucoup de chemin à parcourir en ce qui concerne les initiatives biotechnologiques : celles prises jusqu'à présent sont méritoires mais mineures comparées aux initiatives clairement orientées vers la biotechnologie mises en place par les autres pays européens.

Une comparaison internationale permet d'observer l'existence de structures spécifiques promues par les gouvernements de différents pays qui, se basant sur l'administration, promeuvent et coordonnent les activités nécessaires à l'impulsion du développement de la biotechnologie. Ce facteur témoigne peut-être de la nécessité de mettre en place en Espagne des plate-formes si-

milaires agissant comme instrument d'exécution et de coordination des politiques publiques dynamiques dans le domaine de la biotechnologie. La réglementation jouera dans les années à venir un rôle fondamental dans le développement du secteur, où la Commission européenne est l'administration qui marque le pas au sein du cadre légal.

L'importance de la divulgation scientifique et de l'accès des citoyens aux informations s'avère un aspect-clé dans la meilleure compréhension des progrès scientifiques et technologiques de la biotechnologie de la part de la société.

La grande majorité des entreprises (87 %) finance sa R+D via des ressources personnelles, ce qui semble suggérer la nécessité d'une plus grande concertation entre le secteur public et le secteur privé concernant le financement de la R+D+I dans le domaine de la biotechnologie ; en effet, le soutien public du secteur est un élément de différenciation clair entre les pays leaders et les autres sur le marché mondial.

Le monde financier et celui du capital à risques semblent décidés à s'ouvrir à l'investissement dans la biotechnologie. Les enquêtes montrent une claire amélioration concernant les projets d'investissement dans ce secteur, vu comme disposant d'un fort potentiel de croissance dans les années à venir. Malgré tout, la situation actuelle de l'Espagne est très différente de celle des autres pays, où la biotechnologie occupe une place plus importante dans les projets du capital à risques.

Sur un marché international dominé par les États-Unis, le Japon, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France, l'internationalisation de la biotechnologie « Made in Spain » reste rare ; en effet, le marché espagnol est peu connu hors de ses frontières, ce qui rend difficile les investissements venant de l'étranger. À cet égard, la coopération internationale reste rare également et dispose d'un fort potentiel de développement. Ainsi, l'Espagne peut avoir un rôle significatif dans le contexte international si elle met à profit certaines opportunités stratégiques, par exemple agir comme pont entre les entreprises et comme pont culturel entre l'Europe, les États-Unis et l'Amérique Latine.

Face à ce panorama, le secteur présente également quelques points faibles, notamment l'absence d'investissement que ce soit de la part du secteur privé, ce qui permettrait la mise en place des groupes plus grands et plus compétitifs au niveau international, ou du secteur public ; en effet, comme nous l'avons vu précédemment, la majorité des bioindustries financent leur R+D avec leurs ressources personnelles.

On observe également une absence de formation. Si le niveau de la formation scientifico-technique est très bon en Espagne, il existe cependant un déficit dans la gestion d'entreprise de potentiels bioentrepreneurs ainsi qu'un manque de généralisation des formations de troisième cycle en biotechnologie dans les universités.

Voici en résumé un bilan sur le présent et l'avenir de la biotechnologie en Espagne :

1. La biotechnologie est reconnue par les experts comme un secteur de la nouvelle économie ayant capacité d'agir comme un vecteur de croissance économique et sociale pour les pays qui encouragent son développement.
2. Il est de plus en plus évident que le secteur de la biotechnologie représente un domaine d'activité d'entreprise permettant de créer des entreprises basées sur la technologie et proposant des emplois qualifiés.

3. L'utilisation des biotechnologies dans les secteurs traditionnels permet la mise en place de processus d'innovation dans les domaines où les technologies traditionnelles ne sont pas en mesure de faire face au défi de l'innovation.
4. Le marché espagnol connaît une croissance de son volume d'affaires, voit augmenter le nombre de ses entreprises et de ses employés. De même, ses résultats économiques et financiers sont plutôt positifs, quelques-uns étant supérieurs à la moyenne industrielle espagnole.

Enfin, soulignons que la complexité du système national d'innovation biotechnologique exige et justifie l'existence d'une association d'entreprise telle que l'ASEBIO qui mise sur l'innovation dans le secteur, facilite le dialogue avec les administrations publiques et se sent engagée auprès de la société dans la divulgation des progrès et des bénéfices apportés par la biotechnologie en tant que vecteur de croissance économique et sociale.

Relation entre le gouvernement central et l'ASEBIO

Le Ministre de la Science et de la Technologie, Anna Birulés, a entamé des relations avec les entreprises du secteur de la biotechnologie, ce qui a permis d'approfondir la collaboration entre l'ASEBIO et le Ministère de la Science et de la Technologie.

En outre, l'ASEBIO joue un rôle important dans l'encouragement de l'augmentation des dépenses pour la recherche et le développement des entreprises du secteur ainsi que dans l'impulsion de financement de la biotechnologie via des mécanismes tels que le capital à risques.

4.2.3. Société Espagnole de Biotechnologie (SEBIOT)

La Société Espagnole de Biotechnologie (SEBIOT) a été formellement constituée en 1989 dans le but de promouvoir dans le pays le développement de la biotechnologie dans tous ses aspects et activités.

Voici les principaux objectifs de la SEBIOT :

- promouvoir et organiser des réunions scientifiques,
- favoriser le contact entre les biotechnologues et les autres scientifiques et techniciens,
- renforcer la recherche et faciliter la transmission des connaissances en biotechnologie,
- canaliser les relations de collaboration avec les entités scientifiques publiques et privées,
- encourager l'échange avec d'autres pays, particulièrement dans le cadre de l'UE,
- parrainer des publications scientifiques,

4.2.4. Centre National de Biotechnologie (CNB)

Le Centre National de Biotechnologie (CNB) a été inauguré en 1992 ; son objectif est de promouvoir la recherche en biotechnologie avancée en agissant comme lien entre la recherche fondamentale et les applications industrielles. Le centre, dotés de statuts particuliers et d'un fonctionnement propre, dépend du Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique et est dirigé par un comité où sont représentés divers ministères, l'université, la Communauté autonome de Madrid et l'industrie. Le CNB est organisé en cinq Départements :

- biologie moléculaire et cellulaire,
- biotechnologie microbienne,
- génétique moléculaire des plantes,
- structure macromoléculaire,
- immunologie et oncologie.

Les efforts de recherche les plus importants se concentrent dans les domaines de la médecine, de l'agriculture et de l'environnement. Concrètement, le centre met en place des projets spécifiques liés à la génomique et à la protéomique fonctionnelle, au développement d'outils bioinformatiques, au contrôle de la croissance cellulaire et cancéreuse, aux mécanismes du vieillissement et de l'apoptose, au développement de modèles animaux pour les maladies auto-immunes chroniques et les maladies infectieuses et tumorales, au développement de vecteurs pour la thérapie génétique, à la création de vaccins destinés aux humains et aux animaux de la ferme, au développement de plantes anti-stress, à la création de nouveaux microorganismes pour la récupération environnementale, à la production d'antibiotiques et d'enzymes hydrolitiques et à la découverte de composés immunomodulateurs.

4.2.5. Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique (CSIC)

Le Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique (CSIC) est un moteur important du développement biotechnologique. Le CSIC renferme différents instituts qui mettent en place la recherche fondamentale, au sein de laquelle des applications biotechnologiques peuvent être développées. Cependant, d'autres instituts contribuent directement au développement industriel des bioprocédés. C'est à cette dernière catégorie qu'appartient l'Institut des Fermentations Industrielles (IFI), dont voici les lignes de recherche :

- modifications et interactions des constituants des aliments pendant les processus technologiques,
- changements du contenu des composés phénoliques dans les aliments soumis à divers traitements : germination, fermentation, vieillissement, etc.,
- modification du contenu vitaminique et de la fraction azotée dans les légumineuses, les vins, les jus de fruit et les produits laitiers,
- sélection d'indicateurs chimiques pour le contrôle des processus,
- identification des peptides bioactifs dans les aliments obtenus par fermentation.

En ce qui concerne le développement de nouvelles méthodes d'analyse pour la caractérisation et le contrôle de la qualité des aliments, l'IFI se consacre à :

- l'optimisation des techniques électrophorétiques (électrophorèse capillaire, en gels ultrafins, transfert électrophorétique, etc.) pour la détection des protéines de diverses origines dans les aliments et l'analyse énantiosélective des molécules cibles dans les aliments,
- le couplage direct entre chromatographie des liquides en phase inverse et chromatographie des gaz (RPLC-GC) pour l'étude des huiles végétales et de la composition énantiomérique de certains composés des aliments,
- la caractérisation d'aliments transgéniques via l'utilisation combinée de techniques biochimiques et électrophorétiques capillaires,
- le développement de méthodes de biologie moléculaire pour détecter les bactéries lactiques aminobiogéniques,

Voici les thèmes étudiés par l'IFI dans le domaine du développement de nouveaux procédés et produits :

- production biotechnologique d'enzymes d'intérêt alimentaire,
- élimination des substances antinutritives dans les légumineuses,
- extraction de composés de haute valeur ajoutée et potentiellement bioactifs, via l'utilisation de technologies des fluides supercritiques,
- traitement des produits laitiers par haute pression afin de prolonger leur durée de vie utile et d'améliorer leur aptitude technologique,
- caractérisation et propriétés d'intérêt technologique et biologique des composés issus de l'hydrolyse et de la glycosylation de protéines du lait pour leur utilisation comme ingrédients dans les aliments fonctionnels.

Enfin, voici les thèmes étudiés par l'institut dans le domaine du développement des cultures microbiennes et de la caractérisation moléculaire de microorganismes d'intérêt alimentaire :

- cultures microbiennes pour l'élaboration d'aliments traditionnels,
- caractérisation moléculaire des levures et des bactéries d'intérêt œnologique,
- modification génétique des levures pour la production de nanoprotéines stabilisantes et l'accélération du vieillissement des vins mousseux.

4.2.6. Le gouvernement espagnol et le développement de la biotechnologie

Programme Promotion de la Recherche Technique (PROFIT)

Le Programme de Promotion de la Recherche Technique (PROFIT), instrument du Ministère de la Science et de la Technologie, prétend encourager les entreprises et les autres entités à développer des activités de recherche et de développement technologique via des aides publiques.

PROFIT est intégré par les domaines scientifico-technologiques et les domaines sectoriels du Plan National de la Recherche Scientifique, du Développement et de l'Innovation Technologique (R+D+I) pour la période 2000-2003, dont la gestion dépend des organes supérieurs et des directives du Ministère de la Science et de la Technologie.

Sont également comprises dans ce programme les lignes d'aides à la recherche scientifique et au développement technologique prévues par l'Initiative Stratégique du Gouvernement pour le Développement de la Société de l'Information (INFO XXI).

Voici les objectifs de PROFIT :

- a) Proposer un incitatif en cas d'application des connaissances et d'incorporation de nouvelles idées dans le processus de production.
- b) Contribuer aux conditions favorisant l'augmentation des éléments suivants :
 - capacité d'absorption technologique des entreprises,
 - renforcement des secteurs et des marchés à croissance rapide,
 - création et développement des entreprises de base technologique, particulièrement des entreprises de haute technologie.

Le programme PROFIT, convoqué pour la première fois sur ordre le 7 mars 2000, a fait l'objet de diverses modifications résultant, d'une part, de la création du Ministère de la Science et de la Technologie et, d'autre part, de l'évolution flexible du Plan National de R+D+I, comme instrument d'évolution parallèle au changement scientifique et technologique.

Les domaines scientifico-technologiques du Plan National de R+D+I sont intégrés aux Programmes Nationaux :

- Programme National de Biotechnologie (comprend l'action génomique et protéomique).
- Programme National de Conception et de Production Industrielle.
- Programme National des Matériaux.
- Programme National des Procédés et des Produits Chimiques.
- Programme National des Ressources Naturelles et Programme National des Ressources et des Technologies Agroalimentaires.
- Programme National des Technologies de l'Information et des Communications.
- Programme National Socio-économique.
- Programme National de Biomédecine (comprend la médecine vétérinaire et l'Action Propharma).

Les domaines sectoriels du Plan National de R+D+I sont englobés dans les programmes suivants :

- Programme National de l'Aéronautique.
- Programme National de l'Automotion.
- Programme National de l'Énergie.
- Programme National de l'Espace.
- Programme National de l'Environnement.
- Programme National de la Société de l'Information.
- Programme National des Transports et de l'Aménagement du Territoire.

Le Programme National de Conception et de Production Industrielle comprend les projets et les interventions de recherche scientifique et de développement technologique et de ses systèmes de production non adaptés aux domaines thématiques et aux actions stratégiques des autres Programmes Nationaux.

Le Programme National des Technologies de l'Information et des Communications, le Programme National de la Société de l'Information, le Programme National des Transports et de l'Aménagement du Territoire et l'Action Stratégique sur la Gestion du Trafic Aérien et Aéroportuaire du Programme National de l'Aéronautique seront gérés par le Ministère de la Science et de la Technologie dans le cadre de ses compétences et de l'Initiative Stratégique du Gouvernement pour le Développement de la Société de l'Information (INFO XXI).

De même, deux actions horizontales seront mises en place : la première soutiendra le système de garanties facilitant l'accès des projets et des interventions de recherche scientifique et de développement technologique d'entreprise aux crédits proposés par les organismes de financement ; la seconde soutiendra les centres technologiques réalisant des projets et des interventions prévus par les programmes nationaux et correspondant aux domaines scientifico-technologiques et sectoriels gérés par le Ministère de la Science et de la Technologie.

Voici les types de projets et d'interventions susceptibles de recevoir les aides prévues par le Programme de Promotion de la Recherche Technique :

- a) **Projets de recherche industrielle** : projets de la recherche fondamentale liée au Programme National correspondant ; cette recherche sera planifiée pour l'acquisition de nouvelles connaissances pouvant s'avérer utiles dans le cadre de la création de nouveaux produits, procédés ou services technologiques ou contribuer à améliorer ceux déjà en place.
- b) **Études de viabilité technique préalables aux activités de recherche industrielle** : les études critiques ou de viabilité destinées à l'acquisition de connaissances et pouvant s'avérer utiles dans le cadre de la création ou de l'amélioration de produits, de procédés ou de services technologiques.
- c) **Projets de développement précompétitif** : les projets destinés à la matérialisation des résultats de la recherche industrielle sous forme de plan, de schéma ou de dessin pour les produits, les procédés ou les services de technologie nouvelle, modifiée ou améliorée, destinés à être vendus ou utilisés, y compris la création d'un prototype non commercialisable. Les diagnostics technologiques et les projets d'amélioration de la gestion de la recherche technique pourront être inclus dans ces projets.
- d) **Projets de démonstration technologique** : les projets destinés au développement de projets pilotes ou de projets de démonstration préalables dérivés de projets précompétitifs non utilisables pour les applications industrielles ou destinés à une exploitation commerciale. Ces projets pourront être développés par une ou plusieurs entités, avec la participation d'utilisateurs intervenant dans la définition des spécifications et le suivi du projet. Le résultat final de ce développement sera un prototype de démonstration validé par les utilisateurs et doté d'une portée internationale.
- e) **Actions spéciales** : les interventions de diffusion destinées à toutes les entreprises des secteurs de l'entreprise, de diffusion des résultats des activités de la recherche scientifique et du développement technologique, ainsi que des instruments des politiques publiques de promotion de ces activités visant le transfert de technologies dans le système science-technologie-entreprise. Citons entre autres interventions l'organisation de congrès, de séminaires ou de conférences sur le territoire national, et particulièrement les événements de caractère international, ainsi que les interventions destinées à la promotion des développements technologiques hors Espagne.
- f) **Actions au sein de programmes internationaux** : interventions favorisant la participation à divers programmes : EUREKA, IBEROEKA, programmes cadre de la Communauté européenne liés aux actions de recherche, de démonstration et de développement technologiques, ainsi que d'autres programmes internationaux de coopération avec la recherche scientifique et le développement technologique.
- g) **Projets de recherche socio-économique** : études et interventions destinées à améliorer la qualité de la recherche, l'analyse, la conception et l'évaluation des diverses alternatives de politique économique, sociale et industrielle dans le cadre de l'intégration progressive des marchés, des études destinées à l'identification des facteurs-clé déterminant la croissance économique et la compétitivité, de l'évaluation économique et sociale des activités de recherche scientifique et de développement technologique, ainsi que de la détermination des effets des interventions mises en place sur la qualité de vie, le bien-être social et la création d'emplois.

Ces types de projets pourront être réalisés en fonction des modalités suivantes : projet ou intervention technologique individuels ou projet ou intervention technologique en coopération.

Voici les objectifs du Programme National de Biotechnologie :

- a) Renforcer les projets et interventions de recherche scientifique et de développement technologique dans les entreprises liées à la biotechnologie.
- b) Donner l'impulsion, faciliter le développement des procédés basés sur la biotechnologie des entreprises de divers secteurs industriels et de services.
- c) Contribuer au développement de technologies et de produits susceptibles d'être incorporés au marché dans des délais adéquats.
- d) Atteindre un niveau international de compétitivité.
- e) Favoriser le développement en génomique et protéomique visant des applications dans le domaine de la santé humaine et animale, de l'agroalimentaire et des procédés de production industrielle.

Les bénéficiaires des aides prévues par le Programme National pourront être :

- des entreprises,
- des regroupements ou des associations d'entreprises,
- des organismes publics de recherche,
- des centres privés de recherche et de développement à but non-lucratif,
- des entités de droit public, dans le cas des projets ou interventions cités aux alinéas 1.e), f) et g) de l'article 3 de l'ordonnance correspondante,

Voici les thèmes prioritaires de programme :

- a) Biotechnologie appliquée à l'analyse et au diagnostic :
 - technologies d'identification et d'analyse génétique,
 - développement de technologies et de systèmes destinés au diagnostic et au suivi des maladies humaines et animales,
 - développement de technologies et de systèmes de détection des pathogènes végétaux ; identification des variétés végétales et des races animales,
 - développement de technologies et de systèmes de détection des substances d'origine chimique ou biologique et des microorganismes pour leur application dans la caractérisation des produits industriels, des aliments, des effluents, etc.,
 - développement de biosenseurs.
- b) Développement de procédés biotechnologiques, fermentatifs et enzymatiques :
 - génie des procédés et technologies de contrôle et de fonctionnement des bioréacteurs,
 - obtention de produits d'application à la santé humaine et animale, à l'agriculture, aux processus de transformation chimique et à la production d'aliments, d'additifs, de biofertilisants, etc. via des procédés de biotransformation, fermentatifs, enzymatiques et d'autres procédés de biorémédiation,
 - technologies et systèmes d'extraction et de purification des substances.
- c) Amélioration génétique des microorganismes, des plantes et des animaux :
 - technologies d'amélioration génétique, de transformation, de multiplication et de culture *in vitro* des plantes d'intérêt agricole ou forestier,
 - technologies de reproduction et d'amélioration génétique des espèces animales d'intérêt économique,
 - microorganismes d'intérêt industriel pour l'application aux procédés fermentatifs, aux cultures amorces, à l'obtention de substances, etc.

d) Action en génomique et en protéomique :

- génomique structurale et fonctionnelle des gènes et des génomes d'intérêt pour la santé humaine et animale, l'agriculture, l'élevage et les processus de production industrielle,
- protéomique visant le développement de protéines et de molécules biologiques d'intérêt pour l'obtention de produits d'application à la santé, à l'alimentation, etc.

Programme EUREKA

Cette initiative européenne de R+D confirme sa position d'outil principal de l'innovation européenne d'entreprise.

Lors de la XVIII^e conférence ministérielle EUREKA (Hannover, 23 juin 2000), les ministères et les représentants des 26 pays EUREKA, plus la Commission des Communautés Européennes, ont adopté le *Rapport EUREKA 2000+. Principales Lignes d'Action*. Pour sa part, l'Espagne a assumé la présidence de ce programme et les plus hautes instances d'EUREKA l'ont autorisé à proposer et à mettre en œuvre les prochaines lignes stratégiques en matière de R+D en ce qui concerne l'industrie et les services européens.

À Hannover, les plus hauts responsables d'EUREKA ont souligné l'importance de cette initiative européenne pour la coopération en R+D+I, tant pour le travail accompli depuis 1985 que pour le rôle primordial qu'elle devrait tenir dans la future Zone de Recherche Européenne. Entre autres thèmes, ils ont insisté sur la nécessité d'internationaliser les PME et sur l'importance des échanges d'informations sur les systèmes de financement nationaux des pays européens.

Le *Rapport EUREKA 2000+* prétend stimuler la génération de projets via des systèmes de soutien et de financement pour la coopération internationale en R+D et parle de la possibilité d'une meilleure coordination des divers systèmes nationaux de financement, évoquant par exemple la création par les différents membres d'un instrument financier visant la coopération internationale.

Cette conférence ministérielle a entériné les entrées d'Israël, de la Croatie et de la Lettonie dans le programme EUREKA, qui compte donc aujourd'hui 30 membres. L'approbation de 164 nouveaux projets EUREKA, d'une valeur de 406 millions d'euros a également été annoncée officiellement. Concernant ces données, 40 projets comptant avec la participation espagnole ont été approuvés, ce qui fait de l'Espagne le troisième pays au niveau de la participation et le second pour ce qui est de la mise en œuvre complète d'un projet. La participation espagnole implique un investissement total d'environ 48,1 millions d'euros.

Pour sa part, le Centre de Développement Technologique Industriel (CDTI) (qui relève du Ministère de la Science et de la Technologie et qui a été désigné par celui-ci gestionnaire du Programme EUREKA pour l'Espagne) a créé le bureau du Programme EUREKA, qui canalise déjà tous les thèmes liés à cette présidence.

Rappelons qu'EUREKA est depuis ses débuts un programme prioritaire pour l'administration espagnole, qui lui a réservé un traitement préférentiel dans le domaine des aides financières. Concrètement, le Ministère de la Science et de la Technologie offre aux industries, via l'initiative PROFIT, des subventions pouvant atteindre 35 % du budget du projet et le CDTI finance les entreprises qui participent à des projets EUREKA en leur proposant des crédits sans intérêts qui couvrent jusqu'à 60 % du budget du projet et un délai d'amortissement de 8 ans. Parmi les prin-

cipales technologies impliquées dans les projets espagnols, 12 sont liées à la biotechnologie et à l'agroalimentaire, 11 aux technologies de l'information et à l'informatique, 8 aux nouvelles matières et à la robotique, 5 à l'environnement et 4 aux transports et à l'énergie.

L'Espagne a toujours participé à tous les projets stratégiques EUREKA : EURIMUS (lié aux microsystèmes), PIDEA (interconnexion et emballage dans la microélectronique), ITEA (*middleware*, logiciel massif d'application) et SCARE (recyclage de systèmes électroniques). En outre, l'Espagne est à la tête de deux de ces grands projets : ANGEL (localisation et désactivation des mines anti-personnelles) et EUROFOREST (dont l'objectif est la production d'espèces arborées en bois noble via l'utilisation de nouvelles techniques avancées de culture). Ces deux projets ont attiré l'attention de l'ensemble du réseau EUREKA, et plus de 50 organisations issues de 25 pays y participent actuellement. L'Espagne espère profiter de sa nomination à la présidence de l'Union européenne pour mettre en marche un nouveau projet stratégique consacré à la technologie dans le secteur du tourisme et des loisirs, le projet EUROTOURISM.

4.2.7. Interaction entre le gouvernement central et les gouvernements autonomes pour favoriser la biotechnologie

Le 16 juillet 2001, le Ministre de la Science et de la Technologie a signé avec le président de la Junta de Castilla y León (gouvernement autonome de Castille et León) un accord cadre en matière de recherche scientifique, de développement et d'innovation technologique, avec pour objectif commun la promotion du développement d'une recherche d'excellence susceptible de contribuer aux progrès des connaissances et d'élever le niveau technologique des entreprises afin d'améliorer la qualité de vie des citoyens et d'augmenter la compétitivité des entreprises. Il s'agit du second accord cadre mis en place entre le Ministère de la Science et de la Technologie et une Communauté autonome après celui signé au mois de juin dernier avec la Xunta de Galicia (gouvernement autonome de Galice).

Afin d'atteindre les objectifs poursuivis par l'accord cadre, le Ministère ainsi que la Junta mettront en marche des interventions d'encouragement de l'activité de recherche, le Plan National de R+D et le Plan Technologique Régional de Castille et León. Les deux parties sont d'accord pour dire qu'il est nécessaire de renforcer la création de masses critiques pour faire face aux défis de la recherche espagnole, de faciliter l'internationalisation des groupes d'entreprises espagnoles, particulièrement dans le contexte de l'Espace Européen de Recherche, d'augmenter la quantité et la qualité des ressources humaines dans le domaine de la recherche et de favoriser le transfert technologique dans le secteur de l'entreprise ainsi que la diffusion scientifique et technologique.

Les interventions conjointes de coopération se concentreront sur les domaines suivants : biomédecine, biotechnologie, produits et procédés chimiques, ressources et technologies agroalimentaires, alimentation, automotion, télécommunications et aéronautique.

4.2.8. Amélioration du cadre normatif pour la promotion de l'innovation en Espagne

Le 27 mars 2001, Anna Birulés, Ministre de la Science et de la Technologie, a souligné l'amélioration substantielle du cadre de réglementation pour la promotion de l'innovation en Espagne.

Lors du Forum sur la Compétitivité d'Entreprise, Innovation 2001, le Ministre a signalé la consolidation ces derniers mois du cadre général des normes devant permettre une augmentation de l'activité d'innovation en Espagne et a distingué « le renforcement substantiel des incitants fiscaux destinés à l'innovation et l'augmentation des déductions et des pourcentages déductibles » comme l'une des mesures les plus importantes de ce cadre. Le Ministre de la Science et de la Technologie a également déclaré que cette amélioration avait permis d'augmenter « les incitants fiscaux actuels de la R+D » et que l'on avait « introduit de nouveaux incitants destinés à l'innovation technologique ». Grâce à ces mesures, le traitement fiscal de l'innovation technologique en Espagne est aujourd'hui le plus favorable en Europe.

De même, le Ministre a souligné au sein de ce cadre général normatif favorisant l'innovation une série de conditions macroéconomiques : la stabilité budgétaire et le maintien de l'inflation, la libéralisation des marchés et une réglementation spécifique permettant à la société d'être confiante face aux défis représentés par les nouvelles technologies sur des aspects tels que la protection des données et l'intimité, la protection du consommateur dans le domaine du commerce électronique, la publicité ou la propriété intellectuelle.

Enfin, Anna Birulés a déclaré que le Programme de Promotion de la Recherche Technique (PROFIT) est l'un des principaux outils de promotion de l'innovation du Ministère de la Science et de la Technologie dans le cadre général des ressources que le gouvernement destine aux activités de R+D, qui en 2001 ont dépassé les 3 millions d'euros.

Parmi les programmes liés aux projets finalement approuvés par PROFIT en 2000 et ayant mobilisé les investissements les plus importants, citons ceux mis en place dans les secteurs suivants :

- biomédecine (Action Propharma), avec 208 millions d'euros d'investissement associés aux projets approuvés,
- matières, avec 184 millions d'euros,
- gestion et traitement des déchets, avec 178 millions d'euros,
- procédés et produits chimiques, avec 144 millions d'euros,
- automotion, avec 115 millions d'euros,
- matériel ferroviaire, avec 55 millions d'euros,
- agroalimentaire, avec 40 millions d'euros,
- biotechnologie, avec 36 millions d'euros.

4.3. LA BIOTECHNOLOGIE EN FRANCE

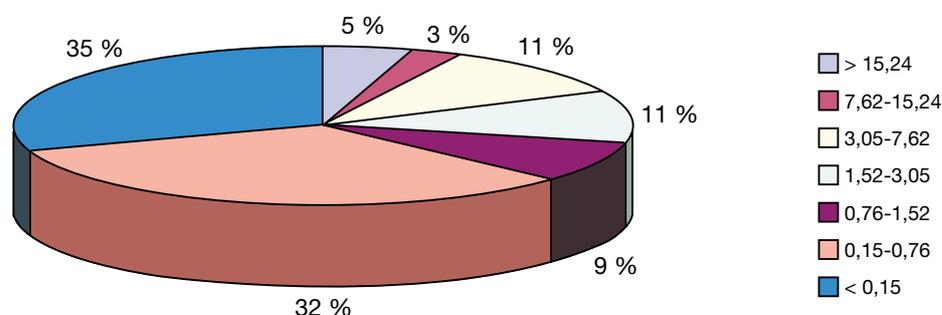
Le développement biotechnologique en France s'est transformé en véritable « boom » industriel. En 2000, le pays comptait près de 250 entreprises biotechnologiques et occupait la troisième place européenne au niveau de la création d'entreprises biotechnologiques.

L'industrie biotechnologique est apparue dans les années quatre-vingt, mais plus de 80 % des sociétés biotechnologiques ont été créées après 1990. À partir de 1997, et plus concrètement, à partir de 1999, on a vu exploser dans toute la France des nouvelles sociétés biotechnologiques¹⁸.

¹⁸ Internet : <http://www.france-biotech.org>

Bon nombre des sociétés créées dans les années quatre-vingt sont aujourd'hui des entreprises solides au prestige internationalement reconnu, leaders dans le domaine de la génomique, de la thérapie génique, de la microbiologie et du diagnostic médical. Les entreprises créées par la suite (à partir des années quatre-vingt-dix) ont principalement bénéficié de meilleures conditions économiques et financières (diverses mesures financières, mouvement de capital boursier et nouveaux marchés). Les réactions face aux entreprises se consacrant à la recherche et l'attention portée à ces dernières par le gouvernement ont également contribué à favoriser ces sociétés : effectivement, une série de mesures financières et structurelles a été mise en place pour les soutenir. C'est pour toutes ces raisons que près de 100 nouvelles entreprises biotechnologiques ont récemment été créées (figure 3).

Figure 3
RÉPARTITION DES ENTREPRISES FRANÇAISES PAR CAPITAL
Source : Ministère de la Recherche (1998)



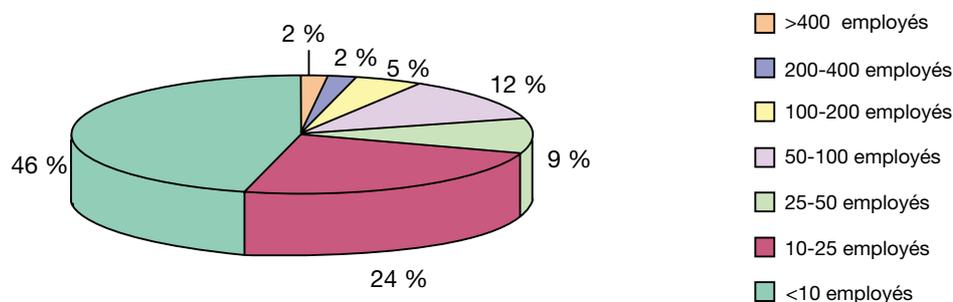
En millions d'euros

Lorsqu'elles démarrent, ces jeunes entreprises dans leur majorité sont innovatrices ; il peut également s'agir d'entreprises de services dotées d'une forte valeur ajoutée, et bon nombre d'entre elles ne sont alors pas encore en mesure de commercialiser leurs produits ou de fournir des services. Cependant, certaines travaillent de façon simultanée, c'est-à-dire en générant et en commercialisant la biotechnologie.

4.3.1. État des entreprises biotechnologiques françaises

Le secteur biotechnologique est encore très fragmenté : 70 % des sociétés emploient moins de 10 personnes, et les entreprises consolidées qui emploient plus de 100 personnes sur site sont peu nombreuses (figure 4). Le personnel de ces entreprises est en général hautement qualifié (docteurs, ingénieurs et techniciens). Plusieurs de ces entreprises ayant été créées pour pratiquer le transfert des technologies, il n'est pas rare qu'elles fassent partie de centres ou d'instituts de recherche et qu'elles soient situées près de grands centres hospitaliers ; elles peuvent ainsi profiter du matériel, du soutien logistique, de l'aide et de la collaboration académique indispensables à leur développement.

Figure 4
RÉPARTITION DES ENTREPRISES FRANÇAISES EN FONCTION DE LEUR NOMBRE D'EMPLOYÉS
 Source : Ministère de la Recherche (1998)



L'industrie pharmaceutique a contribué de façon significative à l'établissement d'entreprises biotechnologiques en France, l'aspect le plus important de cette donnée étant la répartition de ces dernières sur le territoire français : en réalité, un réseau d'entreprises innovatrices s'est implanté dans toute la France, ce qui explique pourquoi on fait référence à des *biopôles* pour mettre en avant le caractère régional du développement biotechnologique. Les biopôles biotechnologiques présentent des caractéristiques particulières ainsi qu'une dynamique propre qui favorise leur capacité à faciliter l'interaction entre différents entrepreneurs ou chercheurs pour créer des entreprises et mettre en place le transfert des technologies via des infrastructures, des services et des conditions propices à l'impulsion de croissance et de développement des entreprises biotechnologiques. Dans ce sens, l'existence de ces biopôles est positive.

Toutes les entreprises biotechnologiques sont englobées dans ces biopôles, mais on peut encore les subdiviser. Par exemple, il faut savoir que les entreprises françaises spécialisées dans la génomique et la post-génomique sont réparties sur huit régions appelées des *génopôles* : Paris, Lille, Strasbourg, Lyon, Grenoble, Marseille, Montpellier, Toulouse et Bordeaux.

La présence d'entreprises biotechnologiques dans l'ensemble des régions françaises est un point positif si elles sont soutenues par le gouvernement et les régions. Cependant, certaines régions accueillent des entreprises biotechnologiques spécialisées dans un unique domaine, ce qui est le cas de la biotechnologie en usine, concentrée dans les régions de Clermont-Ferrand, de Nantes et de la Picardie.

4.3.2. Secteurs de l'industrie biotechnologique en France

La dynamique de l'industrie biotechnologique en France s'est concentrée dans le domaine de la santé humaine. Les activités de près de 70 % des entreprises biotechnologiques concernent des applications liées à la santé humaine (tableau 1).

20 % de ces entreprises sont spécialisées dans l'alimentation et l'agriculture, et 10 %, dans les domaines de la protection de l'environnement, des cosmétiques et d'autres applications industrielles. Cette répartition se base sur des statistiques de 1998.

Tableau 1 : Répartition des entreprises biotechnologiques par activités spécifiques dans le secteur de la santé humaine

Activité	% d'entreprises
ADN antisens	1,3
Screening haute résolution	4,1
Chimie combinatoire	4,1
Génomique structurelle	6,8
Vaccins	9,4
Réactifs	10,8
Pharmaco-génomique	12,2
Thérapie cellulaire	13,5
Thérapie génique	16,2
Protéines thérapeutiques	16,2
Autres	18,9
Sous-contrats	18,9
Vectorisation et libération des médicaments	21,6
Génomique fonctionnelle	24,3

Source : Xerfi (enquête 2000)

L'activité biotechnologique dans le secteur de la santé humaine est si important en France qu'il est encore en pleine expansion. En 1999, l'activité de ce secteur a connu une augmentation de 25 %, ce qui est dû en grande partie à la présence croissante des produits français sur les marchés étrangers. La croissance des entreprises biotechnologiques du secteur de la santé est très rapide : en 1999, l'ensemble de l'industrie biotechnologique française a généré 2 milliards d'euros et le secteur de la santé a à lui seul produit 300 millions d'euros, ce qui a entraîné une croissance de 20 % pour l'année 98. Cette croissance est estimée à 30 % pour 2001, et la croissance moyenne sur 5 ans, à 28 % pour le secteur des biotechnologies liées à la santé. Cette croissance, très rapide, concerne la France mais également les autres pays.

Un autre bon indicateur de l'activité industrielle biotechnologique est le dépôt de brevets. Voici les informations fournies par l'office français des brevets (INPI-OST) pour la période comprise entre 1995 et 1998 :

- 20 % des entreprises ayant déposé un brevet ont été créées moins de 10 ans auparavant.
- 21 % des entreprises ayant déposé un brevet appartiennent à l'industrie pharmaceutique.
- 32 % des brevets biotechnologiques relèvent du secteur pharmaceutique.

Dans la pratique, l'industrie biotechnologique française a atteint sa maturité, facteur prouvé par l'autofinancement de ses programmes de recherche et de développement. 60 % des entreprises pratiquent l'autofinancement, ceci grâce à la prestation de services et aux licences obtenues via le développement et la recherche mis en place par des plates-formes technologiques personnelles.

Les données financières telles que le capital investi (même s'il s'agit d'un investissement à risque) dans l'industrie biotechnologique française démontrent la maturité du secteur : en 2000, 200 mi-

llions d'euros ont été investis dans la biotechnologie des sciences de la vie, portant le capital des entreprises biotechnologiques à 1,9 milliards d'euros à la fin de la même année. En 1997, l'augmentation du nombre des entreprises biotechnologiques a entraîné leur regroupement sous le titre de France Biotech¹⁹, une association d'industrie biotechnologique.

France Biotech travaille activement à l'implantation de changements économiques et régulateurs visant à favoriser le secteur industriel de la biotechnologie. L'association représente et promeut le secteur biotechnologique et la création d'entreprises. Pour cela, elle formule des propositions et des recommandations destinées au gouvernement français. D'autre part, grâce à son interaction avec des associations étrangères analogues, elle est une référence internationale qui permet de mettre en place des contacts commerciaux et des échanges d'idées et d'établir des relations de collaboration entre entreprises.

Diverses entreprises biotechnologiques françaises consolidées, via une fusion avec des entreprises nord-américaines ou des entités académiques (groupes de recherche de diverses universités), ont une portée internationale. Cette caractéristique est également le résultat de la pression compétitive mondiale et de la croissance accélérée des nouvelles entreprises. Ceci pourrait être considéré comme une nouvelle stratégie dans certains plans de développement des entreprises, plans-clé pour les nouvelles sociétés biotechnologiques, appelées entreprises de seconde génération.

L'entreprise Genset, créée dans les années quatre-vingt-dix, est un clair exemple de cette portée internationale. Genset démarre avec la production d'oligonucléotides, des macro-molécules qu'elle consomme en grandes quantités dans le cadre de ses activités de recherche. Aujourd'hui, la division Oligos de Genset est leader mondial de la production synthétique d'ADN, et elle dispose de succursales aux États-Unis, au Japon, à Singapour et en Australie. Genset veut connaître la même réussite internationale dans le domaine de la recherche génomique et possède deux centres de recherche : le premier se trouve au génopôle d'Evry, près de Paris, et le second, à La Jolla (Californie, États-Unis) ; ses équipes de chercheurs de La Jolla travaillent sur la physiologie génomique, l'épidémiologie et la biostatistique. L'entreprise a passé une série d'accords avec des entreprises pharmaceutiques telles que les Laboratoires Abbot, Pharmacia & Upjohn, Janssen Pharmaceutica, Sanofi-Synthelabo, le Genetics Institute (AHP), le Wyeth-Lederle Vaccines (AHP), Algene Biotechnologies Corp., et Ceres. Ses collaborations académiques incluent des centres tels que l'école de médecine de l'université Johns Hopkins, le Whitehead Institute et le Centre de l'Énergie Atomique (CEA).

4.3.3. Raisons du développement biotechnologique en France

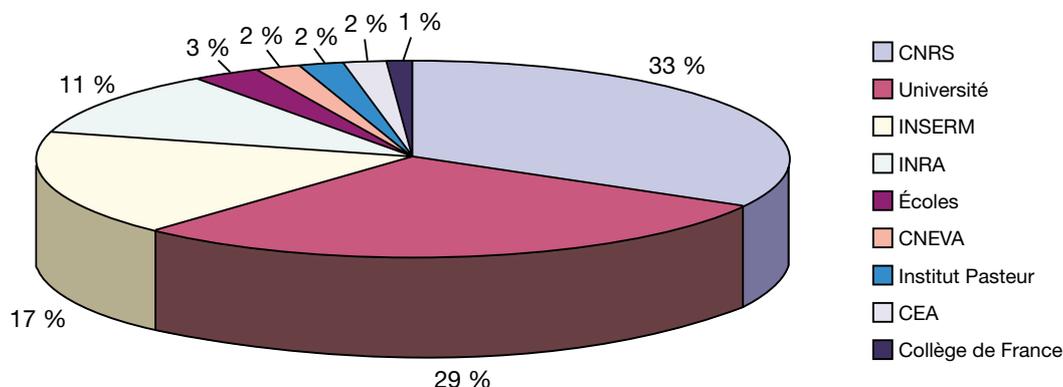
Le grand développement biotechnologique au sein des entreprises françaises est le résultat de plusieurs conditions favorables, notamment de l'excellent niveau du pays concernant la recherche. La création d'entreprises biotechnologiques en France a donc suivi une dynamique naturelle. Les premières bio-entreprises — première génération ayant émergé de façon naturelle, en raison de la dynamique-même de la recherche— ont permis l'installation d'un climat propice au développement et à la création de nouvelles entreprises biotechnologiques. Voici un résumé des facteurs expliquant ce développement :

¹⁹ Internet : <http://www.france-biotech.org>

- excellence de la recherche scientifique en France,
- implication du gouvernement et des institutions locales dans la création de bio-entreprises.
- présence de sources de financement adaptées (capital d'investissement, marché, etc.)

La France dispose actuellement des ressources humaines et financières aptes au développement des entreprises biotechnologiques, depuis la création de nouvelles et petites entreprises jusqu'au financement, ce qui permet de consolider les entreprises existantes et de les développer au niveau international.

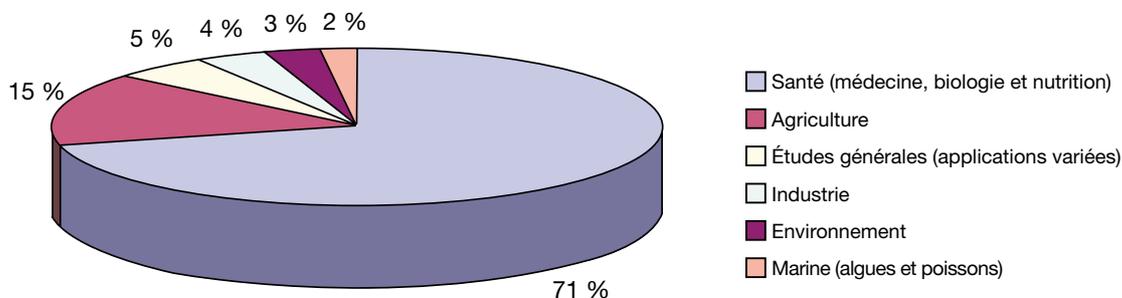
Figure 5
RECHERCHE BIOTECHNOLOGIQUE PUBLIQUE, SCIENCES DE LA VIE
 Source : Ministère de la Recherche (1998)



L'existence d'institutions au prestige internationalement reconnu est une condition favorable au développement de la recherche biotechnologique en France (figure 5). Ces institutions sont : le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), l'Institut Pasteur, le CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique), l'IFREMER (Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer) et le CNEVA (Centre National d'Études Vétérinaires et Alimentaires).

En 1999, le CNRS a consacré 457 millions d'euros aux sciences de la vie. Sa pratique d'études interdisciplinaires implique le développement du travail multidisciplinaire de plusieurs équipes, et ses résultats sont donc mieux valorisés. Au CNRS, 5 600 personnes travaillent dans le secteur des sciences de la vie, l'un des domaines prioritaires du Centre mais également d'autres institutions (figure 6).

Figure 6
RECHERCHE PAR DOMAINE DE SPÉCIALISATION DANS LES CENTRES DE RECHERCHE
Source : Ministère de la Recherche (1998)



4.3.4. Législation favorisant l'innovation

La France a récemment introduit une série de mesures et de primes destinées à renforcer le transfert des technologies et la création d'entreprises innovatrices.

La loi sur l'innovation et la recherche

Promulguée le 12 juillet 1999, la loi n° 99-587 favorise la création d'entreprises par des chercheurs. Elle comprend 4 axes principaux :

- **Facilitation de l'incorporation de chercheurs dans l'industrie.** Les chercheurs, les chercheurs-enseignants et les jeunes docteurs peuvent lancer une entreprise et/ou prendre part à sa création, étant ainsi sûrs de mettre à profit leurs recherches tout en restant dans le secteur public. De plus, pendant une période donnée, les chercheurs peuvent travailler en tant qu'associés ou remplir des fonctions de direction dans les nouvelles entreprises. À la fin de cette période, ils doivent choisir entre retourner dans le secteur public ou travailler dans l'entreprise de façon définitive. Ils peuvent également remplir des fonctions de consultants ou participer au comité d'administration des entreprises.
- **Coopération entre les secteurs de la recherche publique et privée.** Permet le développement d'activités commerciales et industrielles telles que les services, l'administration des contrats de recherche ou l'administration d'organisations du secteur public. La loi simplifie également les formalités administratives et les signatures de contrats entre les organismes de recherche, les universités et les entreprises.
- **Réduction des impôts pour les entreprises innovatrices.** La loi a autorisé une baisse des impôts (BSPCE, FCPI) et a mis en place un crédit favorisant la recherche (Crédit d'Impôt Recherche). L'objectif de ces avantages fiscaux est de promouvoir la création d'entreprises par les jeunes chercheurs.
- **Cadre légal pour les entreprises innovatrices.** L'objectif est ici d'avantager toutes les entreprises innovatrices, y compris celles récemment créées, pourtant considérées comme à haut risque commercial.

Le programme Bio-Incubateur

La dynamique naturelle du secteur biotechnologique français ces dernières années est le résultat de la création d'un programme très complet auquel participent les secteurs publics et privés dans le but d'aider à la création de nouvelles bio-entreprises. Bio-incubateur soutient les projets au niveau de l'exécution, de la supervision et du financement, il fournit également des espaces (appelés incubateurs) destinés à la mise en place de bureaux ou de laboratoires aux nouvelles entreprises en attendant que celles-ci trouvent un site définitif en tant qu'entreprises innovatrices ou soient achetées par une entreprise « installée ». Ces incubateurs étant généralement situés à l'intérieur ou à proximité des installations scientifiques, ils sont étroitement liés aux laboratoires de recherche qui engageront éventuellement leurs créateurs (chercheurs, chercheurs-enseignants ou jeunes docteurs). En outre, l'utilisation des installations scientifiques et techniques est permise. Le champ de l'assistance dans le domaine des projets est très étendu et comprend même l'étude de l'éventuel brevet technologique ou de commercialisation, l'étude de marché, le plan d'affaires ou l'assistance dans le secteur des ressources humaines.

Le gouvernement français soutient 29 incubateurs, 10 d'entre eux étant des bio-incubateurs. Ces derniers ont récemment été regroupés au sein d'une fédération de bio-incubateurs afin d'être intégrés à un réseau européen et d'améliorer l'échange des informations et des expériences.

4.3.5. Financement des biotechnologies

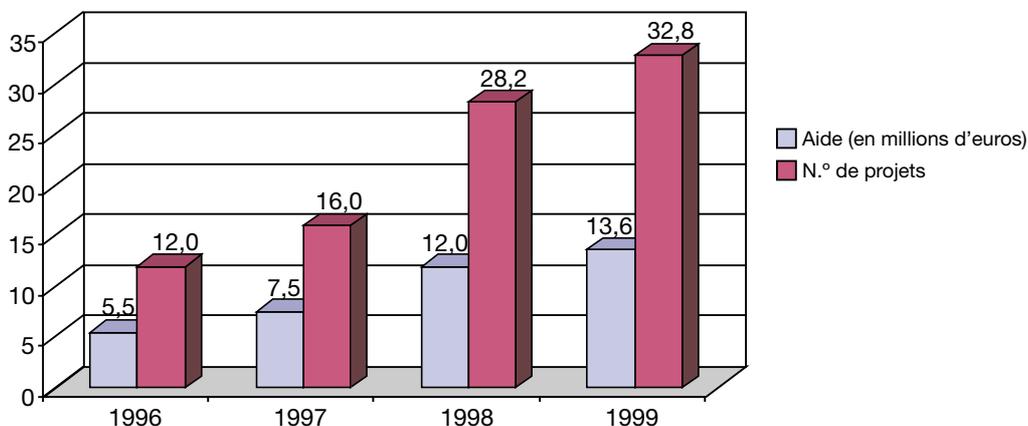
Le financement des entreprises biotechnologiques est toujours un point critique qui conditionne son développement. L'aspect innovateur, et donc peu attractif, de ces entreprises fait que les investissements ou le financement procédant de sources traditionnelles reste difficile. Les entreprises biotechnologiques dotées d'un capital dépensent entre 30 et 130 % de celui-ci et doivent investir pendant une période comprise entre 5 et 10 ans avant de dégager des bénéfices. Ce type d'investissement à haut risque implique une structure financière adaptée à la biotechnologie.

L'ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche)

L'ANVAR est un organisme public qui dépend des Ministères de l'Industrie et de la Recherche. La fonction de l'Agence est de subventionner les entreprises biotechnologiques et elle est considérée comme une source de soutien aux caractéristiques industrielles et commerciales. Son budget annuel atteignant environ 213 millions d'euros, elle est en mesure de financer des petites et moyennes entreprises et des laboratoires et de subventionner des projets de développement innovateurs. L'ANVAR propose ainsi divers types d'aides : développement de technologies innovatrices, étude de viabilité, recrutement pour l'innovation et aide initiale à la création d'entreprises.

Figure 7
SUBVENTION DU SECTEUR BIOTECHNOLOGIQUE PHARMACEUTIQUE PAR L'ANVAR

Source : France-Biotech



L'ANVAR soutient principalement les jeunes entreprises. 57 % du total des aides allouées vont aux entreprises créées depuis moins de 10 ans, et 52 % des entreprises qui reçoivent une subvention de l'ANVAR emploient seulement 10 personnes. Les aides au recrutement des docteurs forment une grande partie des aides requises par le secteur, qui atteignent 3 millions d'euros. Pendant la période comprise entre 1996 et 1999, l'ANVAR a soutenu la création de 44 entreprises du secteur pharmaceutique.

Projets Post-Génome

Depuis 1999, le Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie et le Ministère de la Recherche, en association avec l'ANVAR, invitent les entreprises à présenter des projets de type « post-génome : après la séquence du génome ». Ce programme investit 30 millions d'euros par an. En 2001, les projets des entreprises réalisés en association avec les laboratoires publics étaient liés en priorité aux thèmes suivants : bioinformatique, nano-bioingénierie, technologies post-génome, cancer, thérapie cellulaire et thérapie génique.

Fonds d'investissement commun et capital de départ

Le fonds d'investissement commun et le capital initial présupposent la perte irrécupérable du capital de départ au moment du financement des entreprises innovatrices. Le gouvernement français a ouvert ce fonds avec un investissement de 30,5 millions d'euros spécifiquement destiné à la création d'entreprises d'incubation et à l'allocation d'un capital de départ de soutien de financement.

L'État français a également créé un fonds de capital perdu de 91,5 millions d'euros, desquels la Banque européenne d'investissement a dégagé 45,7 millions d'euros. La gestion de l'argent s'effectue via la Caisse des Dépôts, et l'efficacité du fonds est due à la non-participation directe dans les entreprises. Ces sommes contribuent au Fonds commun de placement à risque (FCPR), qui investit directement dans des petites et moyennes entreprises biotechnologiques du secteur pharmaceutique et facilite la croissance des structures au capital perdu qui financent les petites et

moyennes entreprises innovatrices. Le FCPR, qui associe argent public et argent privé, dispose d'un capital public oscillant entre 15 et 30 %, soit entre 3 et 14 millions d'euros.

Trois types de FCPR ont bénéficié de fonds de capital public :

- Les fonds nationaux de financement de grands projets, qui requièrent entre 5 et 8 millions d'euros.
- Les fonds régionaux de petit volume (23-30 millions d'euros), qui financent des petites et moyennes entreprises régionales.
- Les fonds destinés aux investissements personnels pendant la période initiale.

Investisseurs en capital

Ces dernières années, la disponibilité de fonds de capital perdu pour les entreprises a considérablement augmenté, ce qui a consolidé le secteur biotechnologique. Selon une étude de l'Association Française des Investisseurs en Capital (AFIC), la présence de l'argent et des investissements a augmenté dans le domaine des technologies, et ceci à raison de 259 millions d'euros en 1997 et de 564 millions d'euros en 1998. On a atteint en 1999 le chiffre record de 1,3 milliards d'euros.

La biotechnologie appliquée à la santé humaine ou à la médecine a été l'un des secteurs avantagés par cette augmentation : en 1999, 167 projets biotechnologiques ont été financés, et on a atteint un investissement de 155 millions d'euros, après un investissement de 198 millions d'euros en 1998. Ces investissements dépassent ceux de 1997, qui n'ont pas atteint plus de 73 millions d'euros.

La répartition de l'argent des investissements est de 2 % pour le capital de départ, de 5 % pour les projets de création et de 11 % pour les projets post-crédation. Certaines entreprises biotechnologiques, par exemple Sofinnova, ont manipulé 230 millions d'euros et ont destiné 45 % de cette somme aux sciences de la vie et à la biotechnologie. En 1999, Apax a manipulé 2 milliards d'euros et a consacré 20 % de ce chiffre au domaine médical et biotechnologique, contre 380 millions d'euros pour l'entreprise Atlas. Enfin, les entreprises Banexi et Auriga ont consacré 65 millions d'euros aux biotechnologies, à l'équipement et aux technologies de l'information, et d'autres comme Genavent et Aventis ont destiné 30 millions d'euros à ce type d'investissement.

Bourse

La création de nouveaux marchés boursiers, par exemple le Nouveau Marché (Paris) et l'EASDAQ (Bruxelles) a permis aux entreprises dépourvues de bénéfices immédiats de financer leurs activités avec un capital public en négociant leurs participations à la Bourse. Ce mécanisme de financement n'est pas nouveau ; en effet, les États-Unis et le Royaume-Uni l'expérimentent depuis longtemps avec succès.

Le Nouveau Marché a été créé à Paris en 1996 dans le but d'entraîner la croissance des entreprises biotechnologiques (tableau 2), de la même façon que des marchés comme le Nasdaq (États-Unis) ou l'Easdaq (Bruxelles) permettent la croissance d'entreprises du domaine de l'innovation. Les entreprises innovatrices qui entrent dans le Nouveau Marché doivent remplir certains critères relativement flexibles : ne pas avoir connu de bénéfices, disposer d'un fonds personnel de 1,2 millions d'euros, présenter un bilan de 3,0 millions d'euros, et un minimum de 1,5 millions d'euros en

approvisionnements publics. Les entreprises biotechnologiques françaises qui cotisent en bourse sont au nombre de 8, dont 6 au Nouveau Marché. En mars 2000, les bourses d'Amsterdam, de Bruxelles et de Paris ont fusionné afin de créer la première bourse européenne, Euronext. L'étape suivante consiste en la fusion d'entreprises technologiques du secteur médical et biologique.

Tableau 2 : Capitalisation boursière des entreprises biotechnologiques

Entreprise (Année de création)	Date d'entrée en bourse	Capitalisation 14/11/2000 Millions d'€	Activités
Transgène (1980)	26/03/98 Nouveau Marché / Nasdaq	221	Thérapie génique
Genset (1989)	6/06/96 Nouveau Marché / Easdaq Nasdaq	443	Génomique et Pharmaco-génomique
Cerep (1989)	18/02/98 Nouveau Marché	197	Découverte de produits pharmaceutiques
Flamel Technologies (1990)	1996 Nasdaq	11	Libération contrôlée de médicaments
Chemunex (1984)	06/98 Easdaq	38	Analyse microbiologique
Nicox (1996)	3/11/99 Nouveau Marché	466	Libération de produits phar- maceutiques, oxyde nitrique
Eurofins Scientific (1987)	24/10/97 Nouveau Marché	452	Bioanalyse, détection de GMO
Quantum Appligene/Qbiogene	Nouveau Marché	5,5	Biologie moléculaire et systèmes de libération de produits pharmaceutiques

4.3.6. Contacts

Entreprises et institutions

Biotechnologies France
Base de données du Ministère de la Recherche
Internet : <http://biotech.education.fr>

France Biotech
38, rue Vauthier
F-92100 Boulogne
France
Internet : <http://www.france-biotech.org>

Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie
Internet : <http://www.industrie.gouv.fr>

Ministère de la Recherche
Internet : <http://www.recherche.gouv.fr>

Fonds d'innovation

ANVAR (Agence Nationale pour la Valorisation de la Recherche)

Internet : <http://www.anvar.fr>

Coordination Nationale du Réseau de Génopôles

Pierre Tambourin

Genopole d'Evry

2, rue Gaston Crémieux, CP 5723

F-91057 Evry

France

E-mail : pierre.tambourin@genopole.com, md.troyon@genopole.com

Investissements en France

Agence Française pour les Investissements en France

2, avenue Velázquez

F-75008 Paris

France

Internet : <http://www.investinfrance.org>

4.4. BIOTECHNOLOGIE EN ITALIE

4.4.1. Analyse du marché biotechnologique

Nous vous présentons ci-dessous des données qui nous aideront à comprendre le marché biotechnologique à l'échelle mondiale :

- 117 médicaments et vaccins produits grâce à la biotechnologie et approuvés par l'agence américaine FDA (Food and Drug Administration) ont aidé plus de 250 millions de personnes dans le monde. 75 % du total des médicaments biotechnologiques ont été approuvés ces six dernières années.
- On applique actuellement des tests cliniques à plus de 350 médicaments et vaccins produits par la biotechnologie afin de traiter plus de 200 maladies, dont différents types de cancer, l'Alzheimer, les maladies cardiaques, la diabète, la sclérose multiple, le sida et l'arthrite.
- Grâce à la biotechnologie, des centaines de tests utilisés dans le diagnostic médical ont été mis en place. C'est le cas de la détection du virus du sida et d'autres maladies dans leur phase initiale, ce qui permet d'appliquer un traitement adapté. Les tests de grossesse effectués à domicile sans assistance médicale sont également des produits biotechnologiques.
- Nous consommons des aliments comme le soja, la papaye et le maïs, produits avec les biotechnologies. En outre, des centaines de biopesticides et autres produits visant l'amélioration des cultures et la réduction de la dépendance aux pesticides chimiques conventionnels sont utilisés.
- Avec la biotechnologie environnementale, les déchets sont plus propres et moins nuisibles car ils sont traités avec des microorganismes ; en outre, les produits chimiques caustiques ne sont plus utilisés. Effectivement, les applications industrielles de la biotechnologie ont permis d'obtenir des technologies

plus propres (c'est-à-dire produisant moins de déchets et entraînant une moindre consommation d'énergie et d'eau) dans les secteurs industriels des produits chimiques, de la pulpe et du papier, du textile, de l'alimentaire, des métaux et des minéraux. Par exemple, la majorité des lessives pour le lavage des vêtements produite aux États-Unis contient des enzymes produites biotechnologiquement, concrètement via le génie des macromolécules.

- L'impression numérique de l'ADN est un procédé biotechnologique qui a amélioré de façon radicale la recherche criminologique et la médecine médico-légale et a fait progresser de façon significative l'anthropologie et la gestion de la vie forestière.
- La croissance de l'industrie biotechnologique a plus que doublé depuis 1993, ses recettes sont passées de 1,22 milliards d'euros en 1993 à 3,40 milliards d'euros en 2000.

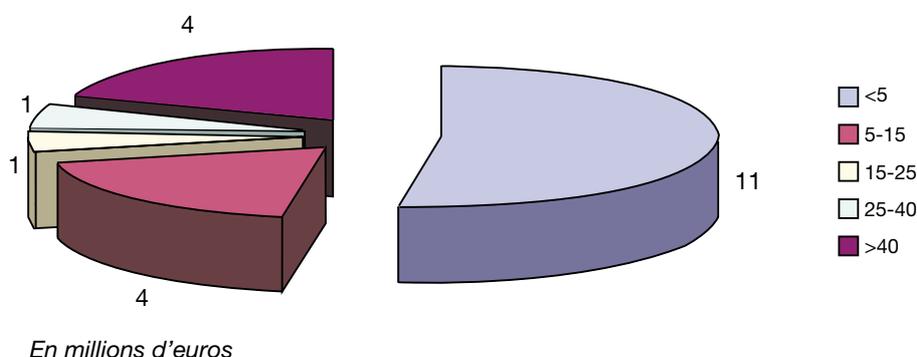
4.4.2. Entreprises et recherche

La base de données de Biotech with Italy²⁰ permet d'accéder immédiatement à plus de 150 entreprises et organisations de recherche comptant avec des produits, des technologies ou des brevets. Les objectifs de cette base de données sont de soutenir l'établissement de relations commerciales et technologiques, de capter des investissements publics et privés ainsi que de faciliter le développement de produits et le processus commercial des nouveaux produits bio et des nouvelles biotechnologies. Enfin, signalons que cette base de données (développée, entretenue et actualisée avec la participation de spécialistes en biotechnologie) comprend des entreprises commercialisant les produits et les technologies mais également les institutions (publiques comme privées) ou les universités qui les développent.

4.4.3. Les entreprises biotechnologiques en Italie

Les bioindustries italiennes sont très hétérogènes, on trouve aussi bien des petites entreprises présentant un chiffre d'affaires inférieur à 5 millions d'euros que des bioindustries totalement consolidées présentant un chiffre d'affaires de plus de 40 millions d'euros (figure 8).

Figure 8
DISTRIBUTION DES BIOINDUSTRIES EN ITALIE EN FONCTION DE LEUR CHIFFRE D'AFFAIRES
Source : Biotech with Italy (2001)



²⁰ Internet : <http://www.biotechwithitaly.com>

Les bioindustries italiennes s'intéressent à différentes activités biotechnologiques (tableau 3). Les plus nombreuses sont les entreprises qui consacrent leur activité biotechnologique à l'industrie pharmaceutique et du diagnostic et les moins nombreuses, celles relevant des secteurs de l'énergie et de la nutrition animale.

Tableau 3 : Distribution par secteurs des entreprises biotechnologiques italiennes

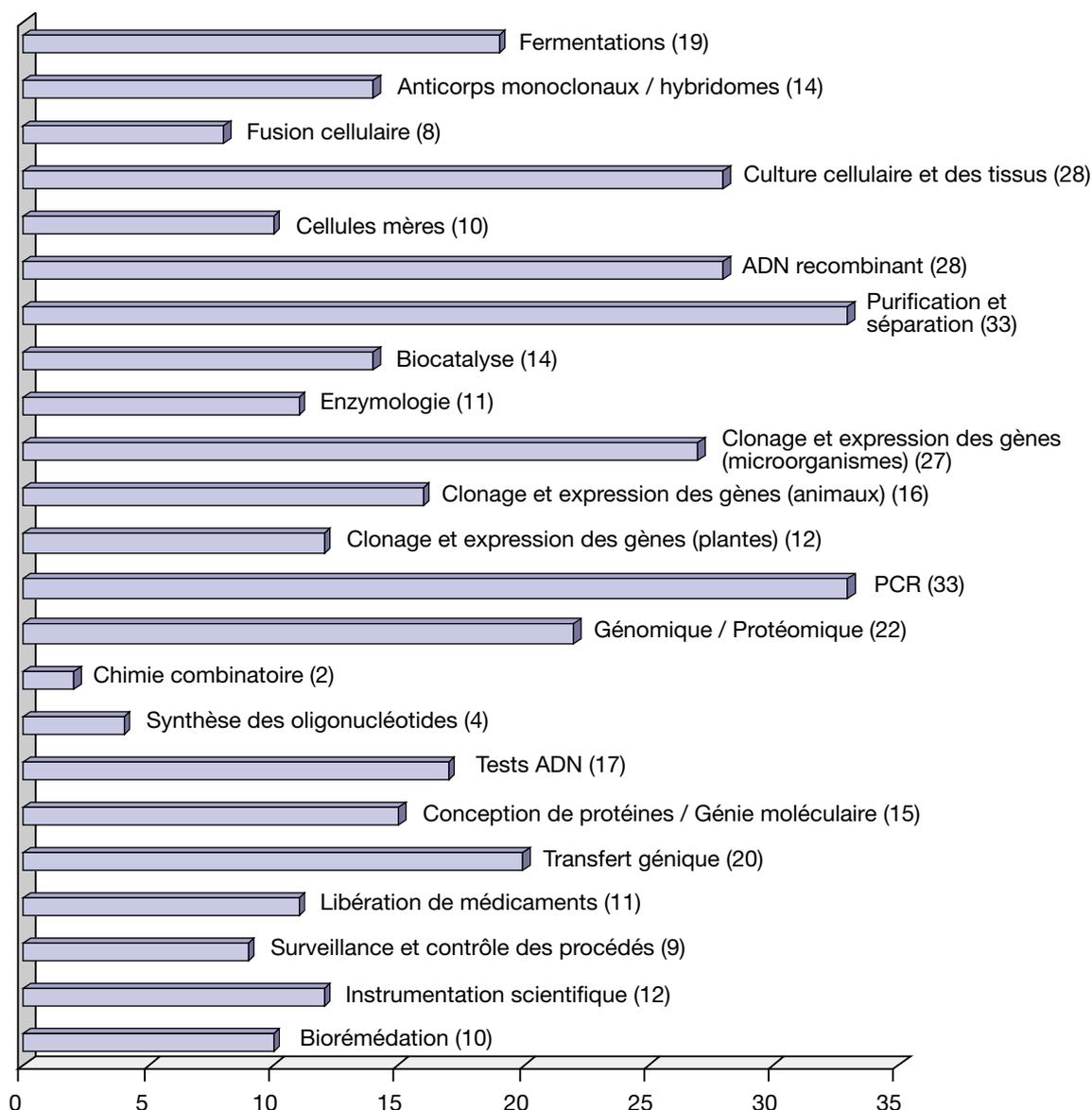
Activité biotechnologique	Nombre d'entreprises
Pharmaceutique	
Humains	27
Vétérinaire	8
Plantes	8
Diagnostic	
Humains	20
Vétérinaire	9
Plantes	7
Agriculture	10
Élevage	7
Nutrition animale	3
Chimique fine	11
Traitement des aliments	7
Énergie	2
Environnement	19
Équipement	5
Services	13

Les biotechnologies développées dans ces bioindustries composent la vaste gamme des technologies actuellement connues. La figure 9 présente la distribution des entreprises en fonction du secteur de biotechnologie auquel elles se consacrent.

Soulignons que les entreprises biotechnologiques ne se limitent pas à un seul type d'activité et mettent généralement en place diverses activités biotechnologiques associées.

Figure 9
DISTRIBUTION DES BIOINDUSTRIES ITALIENNES EN FONCTION DE LEUR ACTIVITÉ BIOTECHNOLOGIQUE

Le chiffre entre parenthèses indique le nombre d'entreprises. Source : Biotech with Italy (2001)



4.4.4. L'Institut Italien du Commerce Étranger (ICE)²¹

L'Institut Italien du Commerce Étranger (ICE) est un organisme public dont le siège est à Rome et qui compte plus de 100 bureaux internationaux. Parmi les activités et les services mis en place par l'ICE, citons la promotion du commerce, la coopération industrielle et technologique et la divulgation d'informations sur l'économie italienne. Afin de favoriser les investissements des entreprises italiennes hors du pays, l'ICE se charge d'acquérir et de distribuer des informations économiques et sur le marché international.

²¹ Internet : <http://www.ice.it>

En accord avec son programme de promotion, l'ICE se charge de la participation officielle des entreprises italiennes aux principales foires et expositions commerciales ainsi que de la présence de délégations commerciales étrangères dans les foires italiennes. L'ICE se transforme en point de rencontre entre le secteur de la production italien et le secteur de l'exportation étranger car il propose aux entreprises des informations sur les marchés, les ventes, les réglementations techniques, les impôts et les devises.

Par ailleurs, l'ICE propose également des services aux entreprises étrangères présentes en Italie, par exemple un conseil sur les ressources locales permettant de couvrir leurs nécessités.

Enfin, l'ICE propose gratuitement aux entreprises étrangères des informations liées aux nom et adresse des entreprises italiennes et des données sur les tarifs douaniers et les statistiques commerciales. En outre, il dispose d'un répertoire commercial des représentants des entreprises italiennes.

4.4.5. Quelques centres du domaine de la biotechnologie

Nous vous présentons à présent trois importants centres travaillant dans le secteur de la biotechnologie : l'institut de recherche DIBIT (Département de la Recherche Biologique et Technologique), l'initiative locale de développement biotechnologique et transfert de technologie de Milan (biopôle) et l'association des entreprises biotechnologiques ASSOBIOTEC.

DIBIT (Département de la Recherche Biologique et Technologique)

Le DIBIT, institut de recherche fondé en 1992, se consacre à la recherche fondamentale dans le domaine biologique et technologique. Son personnel de recherche se compose de 75 scientifiques de l'université de Milan (école de médecine et de biologie), du Conseil National de Recherche (CNR) et de la Fondation San Raffaele, qui travaille avec 120 chercheurs en postdoctorat et licence. Ces derniers sont inscrits à un programme de spécialisation ou à un programme de doctorat dirigé par le DIBIT en collaboration avec l'Open University. Plus de 300 employés du DIBIT sont issus de cette université anglaise ; parmi eux, des étudiants, des techniciens, des secrétaires et autre personnel de service.

Le DIBIT renferme de nombreuses unités de recherche. Chacune est indépendante en ce qui concerne les fonds et les intérêts de recherche et doit être leader dans son domaine ; ceci doit se refléter dans le niveau de ses publications, qui doivent présenter un taux d'impact d'une moyenne supérieure à 5,5. Actuellement, les lignes de recherche sont liées à sept domaines d'intérêt.

Les groupes scientifiques des unités de recherche du DIBIT sont hautement compétitifs grâce au soutien financier émanant d'importantes subventions pour la recherche. Ces groupes obtiennent des fonds de la part du Conseil National de Recherche (CNR) et des universités mais également via le programme HIV du Ministère de la Santé, de l'AIRC pour la recherche sur le cancer et du Téléthon pour l'étude des maladies génétiques en Italie. D'autres projets reçoivent l'appui de la Communauté européenne et d'autres sources internationales, par exemple la Human Frontiers Foundation. Ces subventions sont majoritairement destinées aux réseaux internationaux présentant une haute qualité scientifique et non à des personnes et les candidats sont soumis à des critères internationaux d'excellence. Ce système de subventions soutient également l'activité postdoctorat, en majorité des chercheurs étrangers.

Au sein de la biotechnologie, on met en place les recherches fondamentales et appliquées de divers domaines, par exemple l'expression hétérologue des gènes, le génie des protéines et immunobiotechnologie, entre autres objectifs biotechnologiques.

Développement biotechnologique local : Biopôle (Milan)²²

Le Biopôle est un consortium à but non-lucratif fondé en janvier 1995 par Pharmacia & UpJohn, Lepetit Group, Zambon Group S.p.A. et Primm e Hydra pour promouvoir les idées et les initiatives de l'industrie biotechnologique. Ses actionnaires sont Biosearch Italia S.p.A., Zambon group S.p.A. et Primm e Hydra. Le Biopôle a été formé après une étude de viabilité (*Biopôle Milan*) effectuée au début des années quatre-vingt-dix par un comité de promoteurs coordonné par l'AIM (Association des Intérêts Métropolitains).

Conformément à ce qui est stipulé dans ses statuts, le consortium est ouvert à de nouveaux membres, issus du secteur public comme du secteur privé. Le Biopôle travaille sur 350 m² de laboratoires et de bureaux situés dans le complexe du Centre d'Excellence en Biotechnologie Industrielle de Milan-Bicocca (CEBIB) et dans le Département de Biotechnologie et de Bioscience de l'Università degli Studi de Milan-Bicocca. Le CEBIB, fondé en en 1999 par l'industrie biotechnologique, a pour objectif le transfert de la technologie et l'innovation et comprend les laboratoires de recherche du Département de Biotechnologie et de Bioscience et du Biopôle et le Laboratoire de Neuroscienze Rita Levi-Montalcini.

Le Biopôle joue un rôle actif dans la promotion de la biotechnologie en Italie et il est responsable du transfert de la technologie émanant de la recherche universitaire à l'industrie et aux entreprises commerciales. Voici les objectifs du Biopôle :

- Maximiser la recherche scientifique pour obtenir :
 - l'augmentation de la recherche institutionnelle,
 - l'amélioration du patrimoine scientifique italien,
 - la stimulation de la compétitivité des petites et moyennes entreprises.
- La création d'un centre de recherche totalement équipé, où seront mises en place des études à même d'identifier, de développer, de distribuer et de transférer des nouvelles technologies.
- Promouvoir le transfert de nouvelles technologies :
 - en développant des applications pour la recherche fondamentale,
 - en soutenant la création d'entreprises (*start-up* et *spin-off*).
- Générer une aide financière destinée à la recherche et à l'investissement appliqué aux procédés de recherche :
 - afin que les chercheurs aient accès à un équipement et à des laboratoires adéquats,
 - afin de fournir une aide, y compris financière, permettant de lancer des entreprises de *start-up* et de *spin-off*.

Voici les outils dont dispose le Biopôle pour atteindre ses objectifs :

- un cadre de conventions avec l'Università degli Studi de Milano (1996) et l'Università degli Studi de Milan-Bicocca (1999), dans lequel les parties installent et administrent l'application de la recherche scientifique et technologique y compris au nom de tiers,

²² Internet : <http://www.biopolo.it/english/home.htm/>

- un développement d'infrastructure flexible et rapide, qui comprend diverses entités scientifiques et industrielles en Lombardie.

ASSOBIOTEC (Association des Entreprises Biotechnologiques)²³

L'association ASSOBIOTEC représente les entreprises biotechnologiques italiennes. Ses membres sont des entreprises biotechnologiques émergentes et des petites et moyennes entreprises, mais également les divisions biotechnologiques des grandes entreprises. Ces membres travaillent dans différents secteurs industriels liés aux applications biotechnologiques : laboratoires pharmaceutiques, de diagnostic, secteur agroalimentaire, chimie fine, énergie, environnement, industrie des procédés et équipement.

Parmi les principales activités et services d'ASSOBIOTEC, soulignons l'aide au développement biotechnologique en Italie et au sein de l'UE. En outre, cette association est un point de référence pour les entreprises italiennes se consacrant à la production et à la commercialisation des produits dérivés des applications de la biotechnologie traditionnelle et avancée.

4.5. BIOTECHNOLOGIE EN TURQUIE

4.5.1. TÜBITAK

Le Conseil de Recherche Scientifique et Technique de Turquie (TÜBITAK)²⁴, créé en 1963, est le principal organisme responsable de la promotion, du développement, de l'organisation et de la coordination de la recherche et du développement scientifique en Turquie. Le TÜBITAK suit les objectifs nationaux fixés par le gouvernement turc concernant le développement économique et le progrès technologique. Voici ses principales fonctions :

- Appliquer la politique scientifique et technologique du gouvernement turc.
- Coordonner, diriger et soutenir la recherche scientifique.
- Créer et soutenir les institutions spécialisées menant à bien des projets de recherche et de développement. Les objectifs du TÜBITAK, qui prennent en compte le développement économique et les priorités qu'il a lui-même fixées, sont spécifiés dans des plans quinquennaux.
- Favoriser la recherche via des bourses et autres moyens. Il portera en outre une attention toute particulière à l'incorporation et à la formation de futurs scientifiques.
- Favoriser les projets de R+D et l'innovation industrielle et encourager la coopération entre l'industrie et l'université en construisant des parcs technologiques qui contribuent à l'obtention des objectifs établis.
- Mener à bien des projets scientifiques au niveau international via des accords scientifiques et techniques.
- Faciliter l'accès général à l'information scientifique publiée dans des revues scientifiques, des livres et autres publications.
- Soutenir les scientifiques et les chercheurs au moyen de bourses et encourager la publication de travaux scientifiques.

²³ Internet : <http://www.assobiotec.it>

²⁴ Internet : <http://www.tubitak.gov.tr/english/>

Le comité chargé de gérer les aides à la recherche est une partie importante de l'appareil administratif central du TÜBİTAK car il permet d'optimiser l'aide proposée aux projets de R+D. L'une de ses principales missions est l'évaluation et le choix des projets élus dans les catégories suivantes :

- sciences pures,
- électricité, électronique et informatique,
- génie mécanique, technologie chimique, sciences des matériaux et systèmes de fabrication,
- technologie de la construction et de l'environnement,
- sciences de la mer, de la terre et de l'environnement,
- sciences de la santé,
- technologies dans le domaine de l'agriculture, de la sylviculture et de la nutrition,
- médecine vétérinaire.

Certains centres interdisciplinaires situés dans les universités ou les institutions publiques ou privées sont également subventionnés par le TÜBİTAK. Ces centres encouragent la recherche et le développement, mènent à bien des projets scientifiques et techniques, génèrent des connaissances et proposent des solutions aux problèmes ou aux thèmes de recherche. En outre, ils mettent en place la formation de nouveaux chercheurs ainsi que les unités de recherche du TÜBİTAK, qui dépendent du Comité de Recherche et que nous vous présentons ci-dessous :

- Unité de recherche en astrophysique (TBAG).
- Unité de recherche pour l'information sur la biodiversité (TBAG).
- Unité de recherche de biotechnologie environnementale (YDABAG).
- Unité de recherche de chirurgie expérimentale (SBAG).
- Unité de recherche de tectonique globale (MISAG).
- Unité d'immunodéficiences héréditaires (SBAG).
- Unité de recherche pour le logement (INTAG).
- Unité de recherche et d'application de la technologie et de la science biomatériau polymère (TBAG).
- Unité de neuroscience fondamentale (SBAG).

Programmes de développement industriel

Le TÜBİTAK porte une attention toute particulière à la réalisation de projets de recherche et de développement industriels à l'aide de trois programmes ou centres :

- **Comité d'évaluation et de supervision technologique (TİDEB) :** Le TİDEB supervise les projets de recherche industrielle en cours. Ceux-ci sont mis en place dans la catégorie des nouveaux produits et des méthodes de production et d'innovation technologique. Le TİDEB veille à ce que ces projets soient menés à bien conformément aux normes internationales et à ce qu'ils respectent les pratiques standard de R+D. En outre, il prend en compte la planification des études pour améliorer le développement technique et fixer des principes pour voir la coopération augmenter entre l'université et le secteur industriel.
- **Programme des centres communs de recherche entre l'université et l'industrie (ÜSAMP) :** Ce programme a été créé en septembre 1996 pour rapprocher le secteur industriel et les départements des universités dans le but de mettre en place une recherche créative fondamentale et appliquée du point de vue technologique.

- **Zone franche technologique du centre de recherche de Marmara du TÜBİTAK** : En 1999, le centre de recherche de Marmara a créé une zone franche technologique afin de mettre en place des projets de R+D avec le secteur industriel. Il s'agit là de l'unique exemple en Turquie de parc scientifique combiné avec une zone franche.

Centre de recherche de Marmara (MRC)

Le centre de recherche de Marmara (MRC) du TÜBİTAK a été fondé 1972 à Gebze (Izmit). Suivant un plan de qualité stratégique, il met en place une recherche scientifique appliquée destinée au secteur industriel et propose des projets de développement industriel fruit de la recherche théorique. Le centre est composé des instituts et laboratoires de recherche suivants :

- Centre de recherche des technologies de l'information (BTAE/ITRI).
- Institut de recherche de l'impact sur l'environnement et des systèmes de l'énergie (ESCAE/ESERI).
- Institut de recherche en génie génétique et biotechnologie (YBAE/RIGEB).
- Institut de recherche en technologie et sciences des aliments (GBTAE/FSTRI).
- Laboratoire d'analyse des aliments.
- Institut de recherche en technologie chimique et des matières (MKTAE/MCTRI).
- Institut de recherche en sciences de la terre et de la mer (YBAE/EMSRI).
- Zone franche technologique.
- Centre international de la technologie de pointe, des sciences, de l'éducation et de la formation (ICHTS).
- Laboratoire commun de recherche turco-ukrainienne (TUJRL).

Le centre de recherche de Marmara, dont l'objectif est le développement du potentiel compétitif de la Turquie, est l'un des centres de référence du pays en matière de recherche scientifique et de technologie industrielle appliquée.

Projets biotechnologiques du MRC-TÜBİTAK

La majorité des projets biotechnologiques sont menés à l'Institut de Recherche de Technologie et de Sciences des Aliments (GBTAE/FSTRI). Voici la liste des projets²⁵ :

- Production unicellulaire à partir de levure (1980) : projet destiné à l'industrie de l'alimentation animale.
- Production de certaines espèces d'algues à des fins nutritionnelles (1987) : projet destiné au secteur agroalimentaire et à l'industrie de l'alimentation animale.
- Application de la méthode californienne de production de l'olive noire à la variété de l'olive turque (KARIN GIDA, 1997).
- Technologies de la fermentation dans la production d'aliments : applications de cultures amorces aux aliments traditionnels turcs (programme « la science pour la stabilité » de l'OTAN, 1987-1993).

²⁵ Contacts : Prof. Güner Özyay (Professeur Assistant) et Dr Mehlika Borcaklı.

- Production et conservation de la boza, boisson traditionnelle turque (VEFA BOZACISI, 1984).
- Production de rénine microbienne (1982) : projet destiné à l'industrie laitière.
- Production de plastiques biodégradables au moyen de microorganismes : projet EUREKA 1999-2001 destiné à l'industrie de l'emballage.
- Production de yaourt via des cultures amorces (TSEK, 1985) : projet destiné à l'industrie laitière.
- Production d'acide citrique à partir de 7 espèces différentes d'*Aspergillus niger* (1983) : projet destiné à l'industrie agroalimentaire.
- Établissement de la récolte de la culture des moisissures et certaines détections caractéristiques des champignons (1993-1995) : projet destiné à l'industrie agroalimentaire.
- Mycotoxines de la moisissure qui apparaît dans les aliments turcs et sa dépollution (1979-1985) : projet destiné à l'industrie laitière.
- Détection de l'activité probiotique et antimicrobienne de la bactérie de l'acide lactique présent dans le fromage blanc et les olives (2000-2001) : projet destiné aux industries agroalimentaires et de l'alimentation animale.

4.5.2. Université de Bogazici (Istanbul)

Fondée en 1863 sous le nom de Robert College, l'université de Bogazici a été le premier College américain hors des États-Unis. Il compte en tant que tel une large tradition académique d'enseignement de haut niveau. Il s'agit d'une université relativement petite, où chaque étudiant reçoit une attention personnalisée. Les cours sont donnés en anglais, ce qui facilite l'entrée des étudiants dans le monde de la communication moderne. Le corps enseignant est composé des meilleurs chercheurs turcs, dont la majorité a étudié dans les universités les plus prestigieuses des États-Unis, d'Angleterre ou du Canada.

L'université de Bogazici a été officiellement créée le 10 septembre 1971. Ce centre, malgré son entrée récente dans le monde universitaire turc, jouissait du prestige que lui conférait la longue trajectoire du Robert College. En passant sous la tutelle du gouvernement turc, l'université de Bogazici s'est non seulement transformée en héritière des fantastiques installations du Robert College, mais également en héritière de sa tradition académique éminente.

En 1971, l'université de Bogazici comptait trois facultés et une école d'enseignement supérieur. Depuis 1982, elle dispose de quatre facultés (Art et Sciences, Ingénierie, Sciences Économiques et de l'Administration, Éducation), de six instituts (qui proposent un enseignement de troisième cycle), d'une école de langues, de l'école des disciplines appliquées et de l'école de formation professionnelle. Bon nombre des professeurs donnent des cours dans plusieurs facultés et la structure du corps enseignant encourage l'enseignement interdisciplinaire chaque fois que possible.

Bon nombre des bâtiments de l'université se trouvent sur le campus sud, encadré, dans sa partie est, par le Bosphore et le château de Rumelihisar. Les édifices les plus anciens de l'université se trouvent sur ce campus. Le campus nord et le Hisar Campus présentent les nouveaux bâtiments qui complètent les installations universitaires. Dans la partie asiatique du Bosphore se trouve un quatrième campus, qui abrite l'historique observatoire Kandili, centre d'un réseau national de stations sismiques et importante unité de recherche au sein de l'université. Le cinquième campus, celui de Kylos (Saritepe), est situé au bord de la mer Noire, à 20 km au nord-ouest des campus sud et nord.

En 1912, une école annexe du Robert College proposant une maîtrise en Génie Civil, Électricité et Mécanique est fondée. En 1958, on crée le Département du Génie Chimique et on commence

à appliquer les programmes de *master* dans les quatre domaines. En 1971, l'école supérieure d'ingénierie du Robert College, l'école des sciences, l'école des langues et l'école de commerce ont fusionné pour former l'université de Bogazici. En 1973, on fonde deux nouveaux Départements, celui du Génie Nucléaire et du Génie Industriel, et on lance des programmes de doctorat dans les sept domaines actuellement englobés dans la faculté d'ingénierie. Enfin, en 1981, le Département d'Ingénierie Informatique se joint à la liste.

La faculté d'ingénierie est actuellement composée de six Départements qui proposent des programmes s'étalant sur quatre ans. L'étudiant peut ensuite passer une maîtrise en sciences ou des diplômes universitaires de master et de doctorat. Voici les Départements de l'université :

- Génie Chimique.
- Génie Civil.
- Génie Informatique.
- Génie Électrique et Électronique.
- Génie Industriel.
- Génie Mécanique.

Département du Génie Chimique (faculté d'ingénierie)

Voici les activités mises en place par le laboratoire de Génie Biochimique (équipe de 4 à 5 professeurs) au sein du Département du Génie Chimique :

- **Technologie de la fermentation** : *E. coli*, *S. cerevisiae*, *T. aquaticus*, *P. stuartii*, *S. Coelicolor*.
- **Technologie de l'ADN recombinant** :
 - modification de microorganismes via le génie génétique.
 - surexpression et production de protéines recombinantes.
 - extension du rang du substrat.
 - sécrétion de protéines hétérologues.
 - mutation et détection de SNP dans le génome humain.
- **Opérations en aval** : Purification des enzymes de restriction, des antibiotiques et des protéines thérapeutiques.
- **Génie Métabolique** :
 - extension du rang du substrat.
 - Analyse du flux métabolique de la biomasse et de la production d'éthanol par la *Saccharomyces cerevisiae*.
- **Simulation sur ordinateur de la fermentation et des processus en aval via des méthodes numériques.**

L'université de Bogazici finance les études de recherche réalisées dans le Département du Génie Chimique ainsi que d'autres projets de recherche. Les études suivantes ont été réalisées par une équipe dirigée par Kutlu S. Ozgergin Ulgen :

- Caractéristiques de la fermentation du *Thermus aquaticus* et purification de son enzyme TaqI (1995-1996).
- Estimation des concentrations de produit et de biomasse dans la concentration de substrat mesurées par l'observation asymptotique (1995-1996).

- Optimisation des paramètres opérationnels pour la purification des protéines à l'aide de colonnes chromatographiques (1996-1997).
- Modélisation diffuse et contrôle du processus biologique (1997-1999).
- Modélisation de purification de l'endonucléase TaqI via une chromatographie d'échange ionique éluée avec un gradient linéaire (1997-1999).
- Modélisation et études expérimentales de la purification de protéines via une chromatographie d'absorption en lit expansé (1998-1999).
- Étude sur l'analyse de protéine et d'ADN via l'électrophorèse capillaire (1998-1999).
- Développement de la technique du lit expansé pour la purification d'actinorhodine à partir de *Streptomyces coelicolor* A3(2) (1998-1999).
- Purification de l'endonucléase PstI à partir de *Providencia Stuartii* 164 (1999-2001).
- Purification de protéines recombinantes thérapeutiques d'origine humaine (2000-2001).
- Production de la protéine CFTR pour la thérapie génique (2001-).
- Conception du bioprocédé d'une protéine thérapeutique (2001-2002).
- Génie métabolique (2002-).
- Stratégies opérationnelles du bioréacteur pour la fermentation alcoolique via levure recombinante (1999-2001).
- Modélisation de la production d'enzymes de restriction par *E. coli* recombinant (2000-2001).

Les projets de recherche suivants ont également été mis en place avec le soutien de l'université de Bogazici :

- Détermination des caractéristiques de fermentation du *Thermus aquaticus* (code du projet : 96A0519).
- Purification des enzymes de restriction via chromatographie liquide haute pression (code du projet : 97HA0501).
- Purification des protéines via chromatographie en lit fluidisé (code du projet : 98HA501).
- Méthodes analytiques développées pour les protéines via électrophorèse capillaire (code du projet : 99HA502D).
- Stratégies opérationnelles du bioréacteur pour la fermentation alcoolique via levure recombinante (code du projet : 00A502).

Institut des Sciences de l'Environnement

La création de l'Institut des Sciences de l'Environnement en 1983 a impliqué une extension et une restructuration du groupe de recherche environnementale formé à l'école supérieure d'ingénierie à la fin des années soixante-dix. L'institut a démarré au premier semestre, à l'automne de l'année universitaire 1984/1985, avec trois élèves de licence. Les premiers étudiants de l'institut ont obtenu leur diplôme en 1986 et depuis, 121 étudiants ont passé un master et 21, un doctorat dans les domaines des sciences de l'environnement et de la technologie environnementale. Le corps enseignant de l'institut est composé de 17 assistants chercheurs et de 5 techniciens spécialisés. Pendant l'année universitaire 2001/2002, l'institut comptait 29 étudiants en doctorat et 89 en master. L'objectif des programmes est la formation de scientifiques de l'environnement, d'ingénieurs et de chercheurs professionnels capables de faire face à la complexité des problèmes environnementaux, de proposer des solutions scientifiquement et économiquement valides, de formuler des recommandations pour les politiques assainies et de développer les moyens nécessaires à l'application des politiques adoptées.

L'objectif de l'institut est de souligner l'importance des technologies environnementales appropriées et de devenir une institution leader pour les pays en voie de développement. Outre la recherche et l'enseignement, l'institut propose des services de conseil sur les problèmes environnementaux du secteur industriel.

L'Institut des Sciences de l'Environnement propose différents programmes de *master* et de doctorat. Voici les intitulés des *masters* mis en place :

- *Master* en ingénierie, destiné aux étudiants ayant reçu une formation en ingénierie et ayant complété le programme de *Master* en technologie environnementale.
- *Master* en sciences de l'environnement, en sciences pures ou sciences sociales de l'environnement, destinés aux étudiants ayant reçu une formation en ingénierie, en sciences pures ou en sciences sociales et ayant suivi le programme de *Master* en sciences de l'environnement.
- *Master* en technologie environnementale, destiné aux étudiants ayant reçu une formation en sciences pures et ayant complété le programme de *Master* en technologie environnementale.

Les licenciés de toute spécialisation en ingénierie, sciences pures, sciences sociales ou sciences politiques, économiques et administratives peuvent présenter une sollicitude pour suivre un des programmes de *master*, qui exige un minimum de 27 UV au cours de l'année universitaire ainsi que la présentation d'une thèse. En ce qui concerne le programme de technologie environnementale, les licenciés en Génie Civil, Génie Mécanique, Génie Électrique, Génie Électronique et Génie Informatique désirant s'inscrire devront éventuellement suivre des cours préparatoires avant le début officiel des cours de *master*. En revanche, les licenciés en Génie Chimique et en Génie Environnemental ne seront pas obligés de suivre ces cours pour étudier le programme de technologie environnementale. Il n'y a pas de cours préparatoires en ce qui concerne le programme de sciences environnementales. En règle générale, les programmes de *master* sont étalés sur deux ans.

L'objectif de l'Institut des Sciences de l'Environnement est la formation de scientifiques de l'environnement, d'ingénieurs et de chercheurs professionnels capables de faire face à la complexité des problèmes environnementaux, de proposer des solutions scientifiquement et économiquement valides, de formuler des recommandations pour les politiques assainies et de développer les moyens nécessaires à l'application des politiques adoptées. D'autre part, l'Institut souhaite insister sur l'importance des technologies environnementales appropriées et fonctionner comme une institution leader pour les pays en voie de développement. Voici à présent le détail de certains thèmes d'intérêt et domaines d'intervention les plus courants :

- analyse de l'eau et des eaux résiduaires,
- analyse microbienne,
- systèmes de gestion de l'environnement (EIE, PP, ACV, ISO 14001),
- analyse de la pollution de l'air,
- analyse des déchets solides et de boue,
- détermination de la pollution sonore.

Le principal domaine d'intérêt des études biotechnologiques réalisées par cet institut est la biotechnologie environnementale, dont les mots-clé sont : biopellicule, cinétique de la biopellicule, nitrification, dénitrification, cinétique de la boue activée, inhibition, traitement des eaux résiduaires industrielles et domestiques, composés organochlorés, absorption mixte et biodégradation.

Voici à présent les projets mis en place sous la direction du Prof. Dr Ferhan CECEN :

- 91 HY 0024 (mars 1991-mars 1993) : capacité de traitement des eaux résiduaires issues de la pulpe et du blanchiment du papier. Avec l'aide de la BU (mots-clé : pulpe et papier, eaux résiduaires du blanchiment, boue activée, absorption, cinétique, isothermes, biopotentialité).
- 93 HY 0028 (octobre 1992-septembre 1996) : suppression de l'azote des eaux résiduaires industrielles via un traitement biologique. Avec la collaboration du TÜBITAK et de la BU (mots-clé : eaux résiduaires des engrais, élimination de l'ammoniac, boue activée, filtre biopellicule immergé, cinétique, inhibition).
- 95 Y 0044 (avril 1995-juillet 1997) : application du traitement biologique et de l'oxydation photocatalysée TiO₂ aux eaux résiduaires du blanchiment de la pulpe. Avec l'aide de la BU (mots-clé : eaux résiduaires de la pulpe et du papier blanchi, boue activée, photocatalyse, substances non biodégradables, potentialité de DBO).
- 96 HY 0029 (janvier 1997-juin 1998) : recherche sur la capacité de traitement et les caractéristiques des substances lixiviées des sites d'enfouissement. Avec l'aide de la BU (mots-clé : substances lixiviées des sites d'enfouissement, épuration mixte des eaux lixiviées et domestiques, boue activée, biocinétique, suppression du charbon organique, nitrification, matières non biodégradables, élimination des métaux lourds, bioabsorption des métaux lourds).
- 98 HY 02 (août 1998-janvier 2000) : application des méthodes respirométriques dans le traitement biologique des substances lixiviées des sites d'enfouissement avec addition de CAP. Avec l'aide de la BU (mots-clé : substance lixiviée des sites d'enfouissement, traitement mixte, boue activée, addition de CAP, absorption, respirométrie, inhibition).
- 00 Y 103 (février 2000-janvier 2002) : évaluation de l'inhibition dans le traitement biologique des eaux résiduaires industrielles. Avec l'aide de la BU (mots-clé : eaux résiduaires industrielles, eaux résiduaires pharmaceutiques, synthèse chimique, boue activée, charbon activé, absorption).
- BAP-02Y101D (depuis mars 2002) : suppression co-métabolique des substances organiques chlorées dans les systèmes de nitrification. Avec l'aide de la BU et du TÜBITAK (mots-clé : co-métabolisme, substances organiques chlorées, nitrification, réacteur à biopellicule, boue activée).
- BAP-02Y102 (depuis mars 2002) : combinaison de l'absorption du charbon activé et de procédés biologiques pour la suppression des substances toxiques à biodégradation lente. Avec l'aide de la BU (mots-clé : composés aromatiques, aromatiques chlorés, boue activée, absorption, biorégénération).
- Agricultural Pesticides (1987-1988) : conception d'une station d'épuration des eaux domestiques, saumâtres et acide-alcalines pour une fabrique de pesticides.
- Lever-İş Cleaning Agents (1988) : conception d'une station d'épuration pour une fabrique de détergents.

4.5.3. Bioglobal Agricultural Production and Consultancy

L'entreprise Bioglobal Agricultural Production and Consultancy, créée en 2000²⁶, se consacre principalement aux :

- pesticides biologiques,
- substances renforcées pour le sol organique,
- graines.

²⁶ Contact : Özgür Ateş.

Voici les activités de l'entreprise :

1. Fournir des rentes agricoles à partir de sources nationales et internationales.
2. Mettre en place l'analyse de marché, l'évaluation et la coordination des investissements agricoles ainsi que le développement du projet et des activités de marketing.
3. Réaliser les entrées adéquates et les brevets.
4. Conseiller les entreprises internationales qui souhaitent investir en Turquie.

Par ailleurs, Bioglobal Agricultural Production and Consultancy représente également la préparation Nogall de l'entreprise australienne Bio-Care et met en place des activités de conseil pour des entreprises italiennes, espagnoles et belges ainsi que pour trois entreprises nationales sur l'investissement dans les graines et les plantes et dans les opérations de marketing.

Les projets R+D mis en place visent la protection de l'environnement via l'élimination de l'utilisation des substances toxiques persistantes employées dans le secteur agricole ainsi que le développement de pesticides biologiques.

4.5.4. Université Technique d'Istanbul (ITU)

L'ITU, créée en 1773, a joué un rôle important dans les actions innovatrices de l'Empire Ottoman. Lors de la première période de la République Turque, l'ITU a été l'un des principaux acteurs de la construction de digues, de ponts, de routes, d'installations industrielles et de centrales électriques.

Ayazaga, le campus principal, accueille les facultés de Génie Civil, Génie Naval, Génie Aéronautique, Génie Chimico-Métallurgique, Génie Minier, Génie Électrique et Électronique ainsi que des instituts de recherche sur l'Asie, l'Europe, les sciences de la Terre, l'énergie nucléaire et les technologies de l'information. L'université dispose de quatre autres campus qui accueillent les facultés d'Architecture et de Génie Mécanique.

Concernant la question qui nous intéresse, les études de biotechnologie ont lieu dans la faculté de Génie Chimique et Métallurgique, qui comprend des Départements de Chimie, de Métallurgie et de Génie des Aliments.

Les débuts de la faculté de Génie Chimique et Métallurgique remontent à 1958, date à laquelle est fondé le Département de Génie Chimique de l'École Technique (*Teknik Okul*) de l'ITU. Ce Département proposait un programme de quatre ans équivalent à une licence et se concentrait principalement sur la technologie chimique.

Le premier Département de génie métallurgique, fondé en 1961, était situé dans la faculté de Génie Minier.

En 1963, la faculté de Chimie proposait un programme s'étalant sur cinq ans qui correspondait à un programme de master. En 1971, la faculté de Chimie et la faculté de Génie Minier ainsi que les autres facultés, adoptent les termes anglo-saxons équivalents à licence et *master*, d'une durée respective de quatre et deux ans. En 1978, le Département de Génie Métallurgique devient la faculté de Métallurgie.

En 1982, la faculté de Chimie est divisée en deux Départements, le Département de Génie Chimique et le Département de Chimie. Le premier fusionne avec le Département de Génie Métallur-

gique pour créer la faculté de Génie Chimique et Métallurgique. En 1998, en raison de la spécialisation du Département, des tendances mondiales et des tendances de quelques universités turques, le Département de Génie Métallurgique devient le Département de Génie Métallurgique et des Matériaux. Le Département de Chimie et les Départements de Mathématique, de Physique et d'Ingénierie, deviennent la faculté des Sciences et des Lettres.

D'autre part, le Département de Génie des Aliments, le premier de la région de Marmara, est créé en 1990 pour répondre à la demande du secteur alimentaire de la région.

Nous nous concentrerons dans ce chapitre sur les activités du Département de Génie Chimique et du Département de Génie des Aliments.

Département de Génie Chimique (Faculté de Génie Chimique et Métallurgique)

Près de dix professeurs du Département de Génie Chimique travaillent sur des thèmes liés à la biotechnologie. Voici les responsables de cette équipe : Prof. Dr Nuran Deveci, Dr Moiz Elnekave et Prof. Dr Ayse Aksoy. Les projets biotechnologiques réalisés sont :

- Le traitement anaérobie via l'utilisation de levure de pain et son traitement (1998-2001), financé par l'Université Technique d'Istanbul (ITU).
- Le craquage du sulfate dans les eaux résiduaires de la pâte à papier (1996), financé par l'Université Technique d'Istanbul (ITU).
- La production de soufre de puces de phosphore via des méthodes microbiologiques (1995), financé par l'Université Technique d'Istanbul (ITU).
- La purification de l'enzyme phosphatase acide de la tomate (2000), financé par l'Université Technique d'Istanbul (ITU).
- Le traitement des eaux résiduaires du paracétamol via un processus anaérobie (1997), financé par l'Université Technique d'Istanbul (ITU).
- Le traitement anaérobie des eaux résiduaires des antibiotiques (1997-2001), financé par l'Université Technique d'Istanbul (ITU).
- La recherche de l'énantiosélectivité de la lipase de la graine de *Nigella sativa L.*, coopération entre le CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) et l'ITU, financé par le CNR et le TÜBITAK.

Département de Génie Alimentaire (Faculté de Génie Chimique et Métallurgique)

Le Département de Génie des Aliments, actuellement dirigé par le Prof. Dr Necla Aran, a été créé en 1990 pour former trente étudiants chaque année. Le programme de master a commencé en 1992, et celui de doctorat, en 1995.

Le Département met en place des projets sur la production, le contrôle de la qualité, le marketing et la garantie de la qualité pour des organismes gouvernementaux et des entreprises privées. Nous allons à présent détailler les études sur la biotechnologie réalisées :

- Technologies de fermentation dans la production d'aliments (programme « la science pour la stabilité » de l'OTAN) (Araştırıcı), financée par le TÜBITAK et l'OTAN.
- Production adéquate de levure dans les mélasses pour une utilisation comme aliment pour les oiseaux, financée par le TÜBITAK et une entreprise privée.

- Production de biomasse (riche en protéines) à partir de déchets agricoles, financée par le TÜBITAK et Yem Industry.
- Production d'acide citrique, financée par le TÜBITAK et le secteur privé.
- Production de biomasse (riche en huiles) à partir de déchets agricoles, financée par le TÜBITAK.
- Production de protéines à partir de l'eau de végétation de l'industrie de l'huile d'olive et du petit-lait de fromagerie, financée par le TÜBITAK.
- Production de protéines à partir de déchets de raisin sec du processus de vinification, financée par le TÜBITAK.

4.5.5. Université de l'Egée (Izmir)

L'Université de l'Egée, l'une des plus importantes du pays, est située à Izmir et a été créée en 1955. Elle est formée de 11 facultés (notamment des facultés d'Ingénierie, de Médecine, des Sciences Sociales, d'Art, d'Éducation, de Science, d'Histoire) de 7 instituts de recherche, de 21 centres de R+D et de 13 écoles spécialisées. Elle compte 30 000 étudiants et 2 809 professeurs.

La faculté d'Ingénierie de l'Université de l'Egée a été la première à dispenser des cours de Génie Biotechnologique en Turquie. Les nombreux progrès dans des secteurs tels que la biochimie, la microbiologie, la biologie moléculaire, le métabolisme cellulaire, les sciences des matériaux ou les divers types d'ingénierie ont favorisé un rapprochement entre les progrès biologiques et les principes d'ingénierie, ceci permettant de travailler dans le domaine des organismes vivants et de résoudre les éventuels problèmes liés à ces derniers.

Voici les thèmes traités par le Département : transfert de masse et de chaleur, cinétique, biocatalyseur, biomécanique, techniques de séparation et de purification, conception de bioréacteurs, sciences de la surface, mécanique des fluides, thermodynamique et chimie des polymères, génétique, biologie moléculaire, chimie de la protéine, métabolisme, bioélectricité, immunologie, questions de pharmacologie liées aux sciences pures et appliquées.

Le Département met en place des projets de recherche et de développement ainsi que des projets industriels appliqués dans les domaines de recherche que nous venons de citer. Il agit donc comme un pont entre le secteur industriel et la R+D.

Les progrès industriels biotechnologiques ainsi que leurs applications sont l'un des objectifs les plus importants du Département.

Voici à présent les applications industrielles du Département :

- alimentation,
- sources d'énergie renouvelable (hydrogène, éthanol, biogaz),
- médecine (antibiotiques, vitamines, hormones),
- inoculation,
- matières biochimiques (protéines, acides aminés, enzymes, acide organique, pesticides, polymères variés),
- systèmes biomédicinaux,
- plantes transgéniques et typologies animales,
- minerie, traitement des eaux résiduaires, épuration des eaux industrielles.

Ce Département compte 12 professeurs et 30 élèves, et son responsable est le Prof. Dr Fazilet Vardar Sukan.

Nous vous présentons ci-dessous les projets mis en place dans le Département de génie biotechnologique de la Faculté d'Ingénierie de l'Université de l'Egée :

- Isolement, identification, biologie moléculaire et applications des bactéries thermophiles des sources thermales turques (2000-2004), coopération avec le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et le Queen Mary & Westfield College, financé par le British Council et l'EBILTEM.
- Conservation de divers types d'olives dans des récipients en verre sans application du processus de la saumure (2001-2003), coopération entre l'Institut de Recherche de l'Olive et les Départements de Biotechnologie et d'Alimentation de l'Université de l'Egée, financé par le TAGEM.
- *Yersinia Enterocolitica* ve *Aeromonas Hydrophila* et observation microbiologique pour les eaux domestiques d'Izmir (2001-2004), coopération entre le Centre d'Application Environnementale et de Recherche des Problèmes Environnementaux de l'Université de l'Egée, le Département de Biogénie de l'Université de l'Egée et le Département de Biologie de l'Université de l'Egée, financé par l'Université de l'Egée et le Système des Eaux et des Eaux résiduelles d'Izmir.
- Observation de la production d'ochratoxine-A dans les figues (2001-2003), coopération entre les Départements de Biogénie, de Génie Agricole et Biologique de l'Université de l'Egée et Paris, Association des fruits secs de l'Egée, financé par le TÜBITAK.
- Recherche sur la production de plantes commercialement importantes via des techniques de culture des tissus (2001-2003), coopération entre le Département de Biotechnologie de l'Université de l'Egée et la Faculté d'Agriculture de l'Université de l'Egée, financé par l'EBILTEM.
- Étude sur le champignon *Agaricus bisporus* via des marqueurs rapides (2001-2004), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et la Faculté d'Agriculture de l'Université de l'Egée, financé par l'Université de l'Egée.
- Recherche des effets des extraits de *Spirulina platensis* (extrait brut, *Calcium Spirulan* et phycocyanine) sur la lignée cellulaire tumorale (2001-2004), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et la Section de biologie moléculaire du Département de Biologie de l'Université de l'Egée, financé par la DPT (Organisation de la Planification d'État) et l'EBILTEM.
- Production à grande échelle d'une combinaison de biopréparations pouvant être utilisées dans la guerre biologique agricole (2002-2003), coopération entre la Section de Santé Infantile de la Faculté de Médecine de l'Université de l'Egée et le Département de Biotechnologie de l'Université de l'Egée, financé par l'Université de l'Egée.
- Mécanisme et cinétique du traitement des composés phénoliques de l'eau de végétation de la production d'huile d'olive via des absorbants naturels (2002-2003), financé par l'Université de l'Egée.
- Utilisation dans la région méditerranéenne des eaux effluents traitées biotechnologiquement (Projet Medusa) (1999-2003), coopération entre le Portugal, l'Italie, l'Espagne, le Maroc, la Tunisie et la Turquie, financé par l'UE et l'EBILTEM.
- Clonage du marqueur d'ADN contrôlant l'intensité de la *Ascochyta rabiei* dans le *Cicer arietinum* L. et sa cartographie dans le *Cicer arietinum* L. (2000-2004), financé par la DPT (Organisation de la Planification d'État).
- Rougeur des feuilles de coton (*Gosypium hirsutum* L.) : causes et mécanisme biochimique (2000-2003), coopération entre le Département de Génie Biochimique de l'Université de l'Egée, la

Faculté d'Agriculture de l'Université de l'Egée et l'Académie des Sciences de Bulgarie, financé par l'Académie des Sciences de Bulgarie, le TÜBITAK, ITAŞ Teknopark et Paris.

- Production de coton teint au moyen de teinture naturelle organique (2000-2002), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et la Faculté d'Agriculture de l'Université de l'Egée, financé par Rapunzel et ITAŞ - Izmir Teknopark.
- Production de coton teint au moyen de teinture naturelle appropriée dans la région de l'Egée (2000-2002), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et la Faculté d'Agriculture de l'Université de l'Egée, financé par ITAŞ - Izmir Teknopark.
- Préparation de vaccins peptidiques synthétiques qui, associés aux nouveaux conjugués d'antigènes, peuvent être utilisés comme immunogène et adjuvant (1998-2002), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et le TÜBITAK-MRC Gebze, financé par le TAGEM, l'EBILTEM et le TÜBITAK.
- Détermination de la capacité d'activité de divers extraits de *Spirulina platensis* produits en Turquie, coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée, le Département de biologie de l'Université de l'Egée, la Section de médecine nucléaire de la Faculté de Médecine de l'Université de l'Egée et l'Institut des Produits de l'Eau de l'Université de l'Egée, financé par le secteur industriel et l'EBILTEM.
- Recherche sur la production d'ochratoxines dans les raisins et identification avec isolement d'une formation potentielle de moisissure (1999-2002), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée, la Faculté d'Agriculture de l'Université de l'Egée et le Département R+D de Paris, financé par la DPT.
- Récolte de souches de microalgues dans les eaux intérieures (2001-2003), financé par le TÜBITAK et l'EBILTEM.
- Impacts radioprotecteurs de l'algue *Espirulina* sur le système immunologique en l'utilisant comme animal expérimental (2000-2002), coopération entre la Section de Médecine Nucléaire de la Faculté de Médecine de l'Université de l'Egée, l'Hôpital de Recherche Atatürk d'Izmir, le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et Onkomer, financé par l'EBILTEM et le secteur industriel.
- Établissement d'un plan d'action pour le développement durable de la caye Yuvarlak (zone spéciale de protection de l'environnement de Koycegiz-Dalyan) (2000-2002). Coopération entre le Département de Biotechnologie de l'Université de l'Egée, l'Institut des Produits de l'Eau de l'Université de l'Egée et la Section de Microbiologie Industrielle du Département de Biologie de l'Université de l'Egée, financé par le Ministère de l'Environnement turc.
- Production et caractérisation d'une couche de gélatine destinée aux blessures (2000-2003), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et le Département de Génie Chimique de l'Université d'Hacettepe, financé par l'Université d'Hacettepe.
- Production d'anticorps monoclonaux dans les réacteurs à fibre de polyester (1998-2002), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique de l'Université de l'Egée et le Département de Génie Chimique de l'Université d'Hacettepe, financé par l'Université d'Hacettepe.
- Lactase avec production de source microbienne à partir de l'eau de végétation de l'industrie de l'huile d'olive (1999-2003), coopération entre le Département de Génie Biotechnologique et le Département de Génie des Aliments de l'Université de l'Egée, financé par le TÜBITAK et l'EBILTEM.

- Agaricus bisporus (Lge) Sing : Production et analyse génétique (1998-2001), coopération entre les Départements de Génie Biotechnologique d'Agriculture, financé par l'Université de l'Egée.

4.5.6. Université Technique du Moyen-Orient (Ankara)

Fondée en 1956, l'Université Technique du Moyen-Orient (METU) est une université publique présentant un double objectif : d'une part, la METU souhaite former des étudiants turcs et étrangers dans les domaines scientifiques et technologiques et d'autre part, elle prétend utiliser ces études dans le domaine de la recherche pure et appliquée afin de contribuer aux nécessités économiques et sociales de la Turquie et d'autres pays en voie de développement. Les cours sont dispensés en anglais depuis le début.

L'Université Technique du Moyen-Orient se consacre à l'application des connaissances pour le développement social, culturel, économique, scientifique et technologique de notre société et de toute l'humanité via un enseignement, une recherche et des services communautaires respectant les standards internationaux de qualité supérieure.

La METU propose 39 programmes d'enseignement dans 37 Départements de 5 Facultés. Elle dispose par ailleurs de 4 écoles d'enseignement supérieur proposant 59 programmes différents et d'une école de langues proposant des cours préparatoires d'anglais.

Le Département de Génie Environnemental, qui compte une vingtaine de professeurs, est situé dans la Faculté d'Ingénierie, composée de 250 professeurs. Un groupe permanent de 2 à 3 professeurs du Département est chargé de mener à bien les projets/études sur la biotechnologie.

Citons les projets de recherche appliquée en matière de biotechnologie les plus significatifs parmi les principaux projets biotechnologiques du Département de Génie Environnemental (équipe dirigée par le Prof. Dr Celal F. Gökçay) :

- Recyclage des cendres volantes pyritiques via l'utilisation de techniques microbiologiques-1981 (TÜBITAK, projet MAG-539).
- Traitement biologique des eaux résiduaires de IMEKS-Abattoir, financé par l'IMEX.
- Traitement des effluents de l'usine de munitions MKE-Elmadag, réalisé avec le soutien de MKE.
- Traitement des eaux résiduaires de l'industrie du papier de l'usine SEKA Taskopru, réalisé avec le soutien de l'usine de Taskopru de SEKA (entreprise d'état du papier).
- Caractérisation et traitement des effluents chlorés et colorés des usines de blanchiment SEKA, réalisés avec le soutien de la Direction générale de SEKA entre 1993 et 1995.
- Traitement des effluents chlorés. (TÜBITAK, projet KTCAG-128, 1993-1995).

Voici à présent quelques-unes des thèses les plus significatives réalisées dans ce domaine :

- Lixiviation bactérienne des déchets de flottation du cuivre.
- Étude des cendres volantes pyritiques calcinées via des techniques de lixiviation microbiologique.
- Traitement biologique anaérobie des déchets hautement persistants.

- Caractérisation des effluents de pulpe blanchie au dioxyde de chlore.
- Traitement physico-chimique des effluents de l'opération de blanchiment de l'usine à papier Kastamonu de SEKA.
- Biochimie de la dégradation de la lignine chlorée et du pesticide chloré.
- Évaluation de la toxicité et de la biodégradabilité des effluents de la fabrication de pâte à papier dans la communauté de traitement microbien via la respirométrie électrolytique (Pervin Katmer).
- Traitement de couleur biologique des effluents de l'industrie du papier.
- Traitement des boues activées d'AOX issues des déchets de fabrication de la pâte à papier.
- Traitement des composés chlorés via des boues activées et microbiologie du procédé.

4.6. BIOTECHNOLOGIE EN ISRAËL²⁷

L'organisme d'État responsable de la gestion du développement biotechnologique en Israël est le Ministère de la Science, de la Culture et des Sports, qui espère que le XXI^e siècle sera celui de la science et de la technologie. Il est prévu d'investir d'importantes ressources dans la recherche et le développement technologique, ce qui entraînera la croissance économique, la prospérité sociale et l'augmentation de la capacité compétitive sur le marché mondiale. On espère qu'Israël sera reconnu pour ses réussites personnelles en matière de science. Le Ministère soutient le développement de l'infrastructure scientifique et la coopération scientifique internationale et encourage l'investissement dans la recherche et le développement.

Le Ministère de la Science est responsable de l'interconnexion de la recherche scientifique fondamentale des universités avec l'orientation de R+D des produits de ses entreprises. Il soutient la recherche scientifique d'avant-garde, l'infrastructure technologique, la coopération internationale et l'absorption de scientifiques, contribuant ainsi au futur d'Israël en tant que centre international des produits et services liés à la science.

L'impact du Ministère de la Science sur le système scientifique en Israël est dû à sa fonction de point focal, de coordinateur et de représentant à l'échelle nationale. Il prend fréquemment l'initiative concernant l'identification, l'organisation et la promotion de nouvelles initiatives scientifiques dans les domaines prioritaires à l'échelle nationale. Par exemple, en 1989, les Ministères de la Science, de l'Industrie et du Commerce ont établi conjointement le comité national de biotechnologie ainsi qu'un comité de haut niveau (le comité Katzir), tous deux responsables de la conception d'une stratégie nationale spécifique visant l'obtention d'un développement biotechnologique réussi. Le rapport sur la biotechnologie du comité Katzir (1989) détaille les plans de promotion de la biotechnologie en Israël. Le Ministère de la Science a récemment établi un *réservoir d'idées* de haut niveau afin de soutenir la promotion de l'utilisation des connaissances biotechnologiques d'Israël par le secteur industriel.

Le Ministère de la Science fonctionne souvent comme un important complément d'autres Ministères en ce qui concerne les initiatives scientifiques. Dans le domaine des affaires internationales, par exemple, le Ministère de la Science travaille en étroite relation avec le Ministère des Relations Internationales afin d'établir d'importants accords de coopération scientifique avec la Russie, la Chine, l'Inde et divers autres pays (il a passé des accords de ce type avec plus de

²⁷ Internet : <http://www.most.gov.il>

quarante pays). Parmi les activités nationales du Ministère de la Science, la gestion, avec le Ministère de l'Agriculture, d'une banque génique. Concernant l'amélioration de la distribution géographique des opportunités de R+D dans le pays, le Ministère de la Science soutient des centres régionaux de R+D et a créé un Conseil permanent pour la R+D régionale.

En fin, Israël n'a de cesse de motiver sa société pour qu'elle connaisse et s'intéresse aux questions scientifiques. Le Ministère de la Science informe donc le grand public de ses activités au moyen de publications gratuites et d'un site web qui répond aux préoccupations générales.

4.6.1. Développement de la recherche stratégique

La recherche stratégique a été définie par le Ministère de la Science comme la recherche applicable et dotée d'un potentiel économique afin d'atteindre deux objectifs :

- L'exploitation du potentiel latent de la recherche scientifique afin d'implanter de nouvelles générations de produits hautement « technifiés », ce qui permettrait à tous les secteurs industriels d'être compétitifs sur le marché mondial.
- Réduire le gouffre, ou mettre en place un lien, entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée, ce qui diminuerait le temps requis de maturation des idées pratiques.

Voici les programmes du plan de recherche stratégique d'Israël :

- Matériaux Avancés et Technologie Chimique.
- Biotechnologie.
- Électro-optique et Microélectronique.
- Environnement et Qualité de l'Eau.
- Technologie de l'Informatique et Télécommunications.
- Biomicroélectronique.
- Réserves (Ressources) Stratégiques.
- Mathématiques Appliquées.
- Infrastructure sur Internet (Internet2).
- Sciences Sociales.

Le développement stratégique dans la recherche est un programme basé sur les principes suivants :

- Programme pluriannuel : capacité à imaginer les nécessités économiques dans les domaines technologiques à moyen comme à long terme.
- Capacité professionnelle : établir des priorités envisageant les investissements dans divers domaines technologiques soumis à des priorités nationales, comprenant le développement du potentiel humain et la promotion de l'infrastructure de l'équipement scientifique conformément à des critères définis.
- Définir des critères pour identifier les domaines de recherche les plus intéressants au niveau économique, scientifique et social.
- Un cadre de travail financier pluriannuel indépendant et au volume significatif, orienté vers la recherche stratégique, de façon à établir une masse critique dans les domaines sélectionnés.

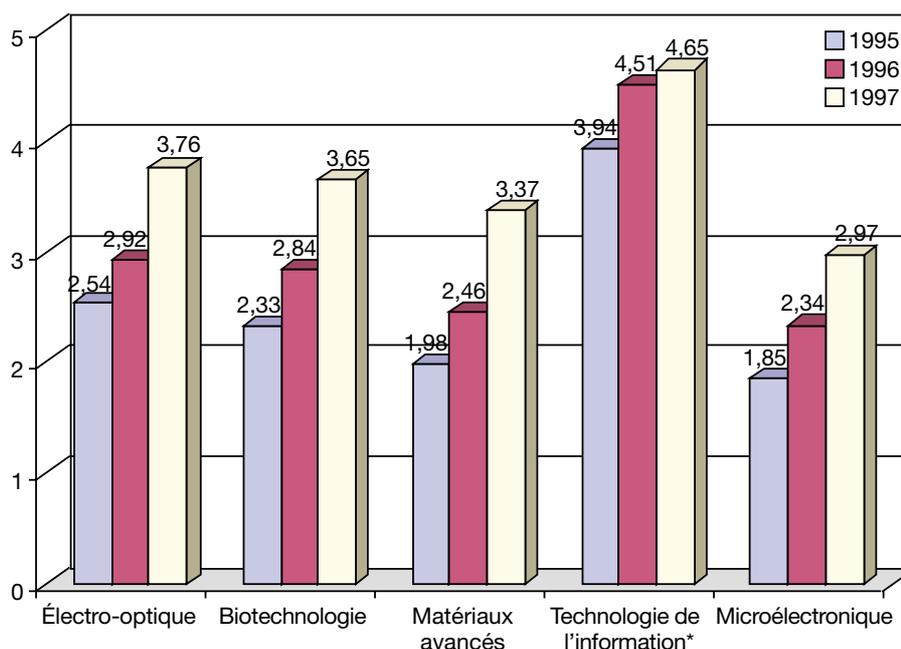
- Établir la coopération entre les chercheurs des différentes institutions, y compris les chercheurs des industries elles-mêmes.

Le Comité Exécutif National pour le Développement Scientifique et la Recherche Technologique Stratégique (également connu sous le nom de « Comité des Treize ») a été nommé en janvier 1994 par le Comité Ministériel de la Science et de la Technologie. Sa mission consiste à promouvoir la recherche stratégique. D'autres comités liés aux différents domaines prioritaires établis ont été formés simultanément et à l'échelle nationale. Le Comité des Treize et les Comités Nationaux aident le Ministère de la Science à identifier les domaines forts d'Israël et à concentrer ses efforts sur le développement de nouvelles technologies ou l'amélioration des technologies existantes. Ces domaines présentent un haut potentiel d'application car ils sont compatibles avec les capacités de l'industrie israélienne.

L'objectif final du programme est le développement de l'infrastructure scientifique et technologique, en tenant compte des nécessités économiques à moyen et long terme, afin de stimuler l'exploitation du potentiel économique latent des connaissances scientifico-techniques et d'améliorer la croissance marquée de l'économie nationale. Dans le cadre de travail créé entre 1995 et 1996, le Ministère soutient le programme de recherche avec plus de 26 millions d'euros. Ceci comprend les projets de recherche, la formation de scientifiques comme potentiel humain, l'achat d'équipement spécifique pour la recherche, l'établissement d'un Centre de Super-computation entre les universités et la rénovation du Centre de Microélectronique de l'Institut Technologique d'Israël, due à un incendie.

Figure 10
ÉVOLUTION DES BUDGETS DES CINQ DOMAINES DE PRIORITÉ STRATÉGIQUE
ENTRE 1995 ET 1997

Quantités exprimées en millions d'euros

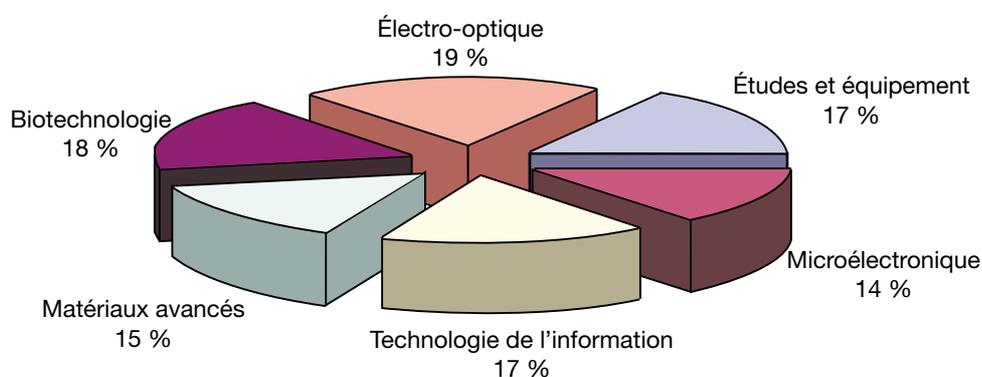


* Comprend la création du Centre de Super-computation.

En 1995-1996, dans le cadre du programme stratégique de recherche, les propositions ont été effectuées dans six domaines prioritaires : électro-optique, technologie informatique, matériaux avancés, microélectronique, biotechnologie et mathématiques appliquées. Au total, 405 projets issus de divers organismes de recherche israéliens ont été présentés et 1 400 groupes de recherche consolidés ont participé.

Conformément aux recommandations des évaluateurs, 110 projets de recherche ont été financés en 1995 et 1996 et 54 subventions ont été accordées dans les 6 domaines prioritaires proposés par le concours. Le total a atteint 8,90 millions d'euros en 1995 et 14,11 millions d'euros en 1996.

Figure 11
BUDGET DU PROGRAMME D'INFRASTRUCTURES POUR 1995 (APPLIQUÉ)

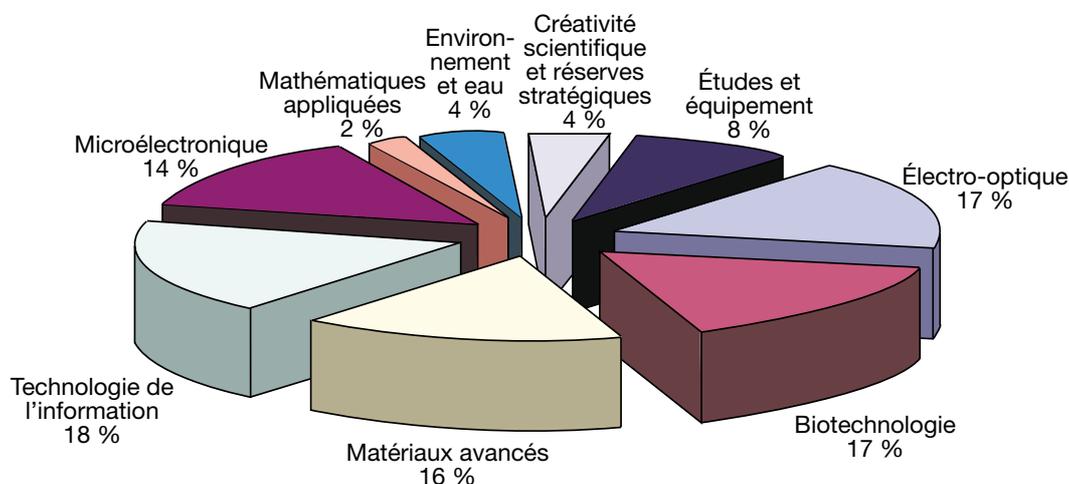


Voici les objectifs recherchés en 1997 par le programme de recherche stratégique en finançant les projets de recherche :

- Extension des projets de recherche : continuer à financer les projets de recherche mis en place en 1995 et 1996, comme prévu initialement.
- Expansion : financer les nouveaux projets de recherche faisant partie des sous-domaines des 6 domaines définis comme prioritaires au cours des années précédentes.
- Augmenter : ajouter de nouveaux sous-domaines aux six domaines prioritaires.
- Nouveaux domaines de recherche : promouvoir les nouvelles activités de recherche liées à des thèmes essentiels pour la recherche stratégique (problèmes environnementaux, y compris développement et contrôle de la ressource eau).

En 1997, le Ministère a donc appelé à concourir des projets de recherche liés à 7 domaines : électro-optique, biotechnologie, matériaux avancés, technologie informatique, microélectronique, mathématiques appliquées et industrielles ainsi que des thèmes liés au nouveau domaine prioritaire, le développement et le contrôle de la ressource eau.

Figure 12
BUDGET DU PROGRAMME D'INFRASTRUCTURES POUR 1997 (PRÉVU)



4.6.2. Comité National israélien pour la Direction Biotechnologique

Le Comité National israélien pour la Direction Biotechnologique démarre sa présentation avec ces mots de Chaim Weizmann (1946) :

« Je suis convaincu que la science, en créant les bases d'une nouvelle vie spirituelle et matérielle, apportera à cette Terre paix et renouveau. Je parle ici de la science en elle-même et de la science appliquée ».

Le Comité National israélien pour la Direction Biotechnologique est un organisme tuteur constitué d'experts qualifiés dans le domaine de la biotechnologie issus des secteurs industriels et académiques. Sa mission est de conseiller le gouvernement sur la politique nationale liée à la biotechnologie (activités de négociation et d'investissement dans l'industrie de la biotechnologie ou soutien des activités de recherche scientifique appliquées à des projets), d'encourager les relations, actuellement critiques, entre la recherche académique et les activités d'entreprise et de faciliter la collaboration internationale.

4.6.3. Centres Nationaux de Biotechnologie

Les Centres Nationaux de Biotechnologie, créés par le Comité et le Ministère de la Science, considèrent qu'ils relèvent de la recherche stratégique intermédiaire et qu'ils ont besoin pour cela d'instruments avancés et de projets de collaboration. Voici leurs domaines d'activité :

- infrastructure bioinformatique et génétique,
- purification des protéines et technologies de séquençage,
- génome des plantes,
- reconnaissance génique des animaux,
- technologies du génome,
- filtrage haute résolution.

4.6.4. Entreprises biotechnologiques

Les entreprises du secteur biotechnologique se répartissent dans les domaines suivants :

- thérapie
- diagnostic,
- bioagriculture,
- technologies de plate-forme,
- R+D académique,
- cosmétique,
- substances bionutritives,
- services, contrats de recherche et fabrication.

Le tableau 4 présente le nombre d'entreprises biotechnologiques, les ventes du secteur et le nombre d'employés entre 1988 et 1998.

Tableau 4 : Entreprises, ventes et nombre d'employés du secteur biotechnologique

	1988	1990	1992	1993	1995	1997	1998
Ventes (millions d'€)	15,11	50,37	18,34	210,56	251,16	338,51	388,86
Employés	400	600	2.170	2.540	2.835	3.500	3.800
Nombre d'entreprises	25	30	63	87	100	135	

Le tableau 5 présente une classification des entreprises biotechnologiques en fonction de leur taille :

Tableau 5 : Nombre d'entreprises biotechnologiques par taille

Taille de l'entreprise	Nombre
Jeune (2 ans d'existence et <49 employés)	39
Petite (< 49 employés)	44
Moyenne (49-50 employés)	11
Grande (> 150 employés)	7

Le tableau 6 présente le nombre d'entreprises se consacrant à chaque secteur en fonction de leur taille.

Tableau 6 : Nombre d'entreprises par secteur et par taille

	Grande	Moyenne	Petite	Jeune	Total
Thérapie	3	3	12	18	36
Diagnostic	-	5	12	12	29
Bioagriculture	4	3	21	6	34
Technologies de plate-forme	1	4	14	6	25
Environnement	-	-	13	5	18
Cosmétique	1	-	2	8	11
Substances bionutritives	-	-	3	2	5
Services, contrats, recherche et fabrication					11
Autres					9

4.6.5. Centres académiques de R+D et de recherche

Parmi les centres académiques et les entreprises se consacrant à la recherche et à la R+D, citons :

- B. G. Negev Technologies and Applications
- Bar Ilan Research & Development Co.
- Dimotech
- Hadasit - Medical Research Services & Development
- Institut de Recherche et de Développement IMI (Tami)
- Life Science Research Israel
- Migal - Galilee Technological Center
- Peri Development Applications
- Ramot - Tel-Aviv University Authority for Applied Research & Industrial Development
- Yeda Research & Development Co.
- Yissum Research Development Company de l'Université Hébraïque

4.7. BIOTECHNOLOGIE EN GRÈCE

4.7.1. Fondation Nationale Hellénique de Recherche (NHRF)

La Fondation Nationale Hellénique de Recherche (NHRF) a été créée sur décret royal le 9 octobre 1958 dans le but d'organiser et de financer le soutien matériel ou moral des projets de recherche scientifiques de niveau supérieur. Au cours de ses 39 années d'activité, la NHRF a mis en place des activités scientifiques et de recherche en Histoire, physique, chimie, science des matériaux, biologie et biotechnologie. La NHRF a établi et organisé la plus importante bibliothèque de revues scientifiques liées à l'ensemble des spécialisations des pays des balkans (environ 1 800 titres) et a financé des programmes fondamentaux de recherche au sein d'instituts d'éducation supérieure, d'hôpitaux et d'autres organismes de recherche grecs.

Actuellement, la NHRF est formée des instituts de recherche et de services²⁸ suivants :

- IBR (Institut de Recherche sur Byzance),
- INR (Institut de Recherche Néohellénique),
- IGRA (Institut de l'Antiquité grecque et romaine),
- IBRB (Institut de Recherche Biologique et Biotechnologique),
- ITPC (Institut de Chimie Théorique et Physique),
- IOPC (Institut de Chimie Organique et Pharmaceutique).

4.7.2. Institut de Recherche Biologique et Biotechnologique (IBRB)

L'Institut de Recherche Biologique et Biotechnologique (IBRB), fondé en 1977 et troisième institut des sciences de la Fondation Nationale Hellénique de Recherche (NHRF), a pour objectif :

- la mise en place d'une recherche avancée fondamentale des sciences biologiques fondamentales et le renforcement de l'infrastructure dans ce domaine,
- l'exploitation des résultats de la recherche en biologie fondamentale et biomédicale pour la recherche appliquée et biotechnologique,
- la formation d'étudiants diplômés et non-diplômés, de chercheurs en postdoctorat et du personnel technique.

Activités de recherche de l'IBRB

Les activités de recherche de l'institut dans le domaine de la recherche fondamentale se concentrent sur la régulation des métabolismes cellulaires, les niveaux de transcription, de post-transcription et de post-translation, les relations structure-fonction des actions enzymatiques, et la santé. Les différents groupes de recherche en biochimie appliquée et techniques de la biologie cellulaire et moléculaire mettent en place les programmes de recherche suivants :

- Programme de Biologie Moléculaire,
- Programme d'Endocrinologie Moléculaire,
- Programme de Régulation Génique,
- Programme de Chimie Carcinogène,
- Programme du Vieillessement Cellulaire,
- Programme de Régulation de la Phosphorylation des Protéines,
- Programme de Structure, de Fonction et de Régulation Protéiques,
- Programme de Technologie Enzymatique,
- Programme de Biomimétique.

Ces programmes, qui spécifient la méthodologie utilisée et ses objectifs, peuvent être regroupés en trois axes principaux :

- biologie cellulaire et moléculaire, physiologie et physiopathologie,
- chimie carcinogène et toxicologique,
- chimie liée aux protéines et aux enzymes.

²⁸ Ces centres sont situés dans le siège de la Fondation : Av. Vassileos Constantinou, 48, Athènes (Grèce).

Programme de Biologie Moléculaire

Les activités de recherche du groupe de biologie moléculaire de IBRB se concentrent sur le rôle des complexes ribonucléoprotéiques nucléaires (hRNP) et sur la régulation de l'expression génique au niveau post-transcriptionnel des eucaryotes supérieures. Des découvertes récentes montrent la participation de constituants nRNP à presque tous les aspects du métabolisme du mRNA et leur implication dans des conditions pathologiques, y compris l'immunodéficience et le cancer. Les efforts scientifiques actuels relient les questions de recherche aussi bien appliquée que fondamentale à ces découvertes.

Programme d'Endocrinologie Moléculaire

Les objectifs du Programme d'Endocrinologie Moléculaire incluent le mécanisme moléculaire de la fonction des hormones stéroïdes dans le domaine de la santé et le rôle des protéines de choc thermique dans la régulation du potentiel de transactivation des récepteurs stéroïdes. La recherche appliquée se concentre sur le développement de tests immunologiques pour l'évaluation des niveaux de récepteurs stéroïdes dans les biopsies tumorales et de biotests pour estimer l'activité du récepteur dans les cellules tumorales cultivées. Un dispositif engagé d'analyse des niveaux des récepteurs d'œstrogène et de progestérone dans les tumeurs a été mis en place dans le cadre de ce programme. Depuis 1981, près de 700 tumeurs mammaires ont été analysées chaque année, dans différentes cliniques d'Athènes et d'autres régions.

Programme de Chimie Carcinogène

Le Programme de Chimie Carcinogène est destiné au développement des bases scientifiques pour l'évaluation des risques cancérigènes associés à l'exposition humaine à des substances chimiques. Dans le contexte du programme, on met en place des projets de recherche fondamentale et appliquée liés au rôle de l'ADN endommagé et restauré dans le mécanisme de chimie carcinogène ainsi qu'à l'utilité des marqueurs biologiques d'exposition et de susceptibilité individuelles dans la valorisation des processus d'évaluation des risques. On prête une attention toute particulière à la section de méthylation des substances carcinogènes contenant des composés N-nitrosés, associées aux aliments, au tabac, aux substances chimiques importantes pour l'agriculture et l'industrie et aux médicaments. Les effets des constituants génotoxiques de la pollution de l'air urbain sur l'Homme dans le contexte des études épidémiologiques à l'échelle moléculaire font également l'objet d'une recherche.

Outre la recherche per se, le programme et l'Unité de Toxicologie de l'Environnement correspondante sont compris dans un ensemble d'activités lié au vaste domaine de la toxicologie de l'environnement. Ces activités consistent principalement en la révision de la bibliographie sur la toxicité des substances chimiques et en l'établissement de bases de données bibliographiques de toxicologie de l'environnement pour les études relatives à l'environnement et à la population grecs.

Programme de Régulation Génique

L'objectif du Programme de Régulation Génique est l'étude des molécules et des mécanismes de transduction cellulaire par signal afin d'inhiber leurs fonctions de dérégulation dans les maladies. La recherche du Programme de Régulation Génique se concentre sur l'analyse de la fonction de facteurs onco transcritteurs et sur leurs différenciations entre cellules normales et cellules cancérigènes.

Plus spécifiquement, les études traitent des mécanismes de régulation des familles de facteurs de transcription jun/fos (AP-1) et ets par signaux mitogènes perturbés lors du processus précédant la

formation de cellules tumorales. On étudie en outre l'analyse fonctionnelle des gènes dominants et de leurs produits impliqués dans le processus métastatique et invasif par dégradation des métalloprotéases de matrice extracellulaire (MMP) et de leurs inhibiteurs (TIMP) régulées par AP-1 ainsi que les facteurs de transcription de ces derniers.

Programme de Vieillesse Cellulaire

Le Programme de Vieillesse Cellulaire se concentre sur le clonage et la régulation des gènes liés au vieillissement et à la longévité. On a cloné divers gènes associés au vieillissement cellulaire surexprimés dans différentes espèces de cellules sénescents d'origines variées. Ces gènes s'étant réprimés dans des cellules complètement transformées, on peut dire qu'il existe des connexions moléculaires communes au vieillissement et au cancer. De plus, tout comme la longévité peut être contrôlée par les gènes de survie, on effectue une vaste étude sur les niveaux d'expression génique contrôlée sur des échantillons dérivés de personnes âgées de plus de cent ans. En complément, on étudie les mécanismes moléculaires d'initiation et de progression du cancer, et donc de répression du phénotype sénescents. On applique également des recherches sur les principales tumeurs et lignées cellulaires des cancers du sein et des ovaires ainsi que celles liées aux ostéosarcomes en ce qui concerne leur sensibilité chimique *in vitro* face à différents médicaments. On contrôle en outre les niveaux d'expression de divers gènes (y compris les oncogènes), l'arrêt de croissance spécifique, la résistance aux médicaments et les gènes associés à la métastase avant et après traitements aux médicaments afin d'évaluer le niveau génétique de la réversion du phénotype malin.

Programme de Régulation de la Phosphorylation des Protéines

L'objectif du Programme de Régulation de la Phosphorylation des Protéines est l'étude des fonctions cellulaires régulées par phosphorylation et déphosphorylation protéique, le mécanisme régulateur le plus important et omniprésent de modification translationnelle, l'isolement et la caractérisation des protéines kinases et phosphatases et le développement de méthodes analytiques pour la détermination de ces actions catalytiques. L'objectif le plus important du programme est l'élucidation du rôle de la phosphorylation des protéines cérébrales dans la pathogénèse des maladies neurodégénératives (Alzheimer), qui servira dans le cadre de l'intervention thérapeutique.

Programme de Structure, de Fonction et de Régulation Protéiques

Les protéines présentent une transcendance fondamentale dans tous les processus biologiques. Connaître leur structure, leur fonction et leur régulation permettra de comprendre ces processus aux conséquences inaccessibles pour la santé humaine. Le programme lié à la compréhension des protéines englobe deux domaines de travail.

En premier lieu, on travaille sur le contrôle du métabolisme-structure du glycogène et sur la fonction du glycogène phosphorylase et de la phosphorylase-kinase (en collaboration avec le laboratoire de biophysique moléculaire de l'Université d'Oxford). Cette régulation du métabolisme du glycogène est importante pour la conception de nouveaux agents thérapeutiques en vue du contrôle des hauts niveaux de glucose dans le sang des diabétiques de type II.

En second lieu, les études se concentrent sur le contrôle de transmission, de structure neuromusculaire et de fonction de fragments Fab et d'anticorps monoclonaux orientés contre la région immunogénique principale (MIR) du récepteur nicotinique acétylcholine. Connaître la structure des

anticorps anti-MIR sélectionnés permettra de mettre en place une conception rationnelle d'anticorps mutants comme médicaments dans le traitement de la myasthénie grave.

Programme de Technologie Enzymatique

L'étude du métabolisme de la bactérie d'acide lactique (LAB) représente une partie du programme de technologie enzymatique. Cette étude se concentre sur deux grands projets de recherche.

D'une part, l'étude de l'activité protéolytique de la LAB comprend l'isolement et la caractérisation d'une protéase extracellulaire spécifique de caséine, les facteurs d'influence dans l'activité protéolytique dans divers conditions et milieux de croissance et l'induction de la biosynthèse enzymatique, la régulation de protéase via la modification de la répartition translationnelle et l'étude du rôle de la phosphorylation de l'activité enzymatique.

Le second projet se concentre sur le cholestérol isolé de variétés sélectionnées de LAB, la détermination des conditions de cholestérol isolé, l'étude des enzymes liées à la récupération du cholestérol, l'étude du métabolisme du cholestérol dans la LAB et les tentatives d'expression du gène du cholestérol réductase dans la LAB.

Programme de Biomimétique

Le groupe de biomimétique met en place des études liées au comportement de biomolécules de type enzymes, dans des systèmes modèles simulant leur milieu naturel. Ceci permet d'étudier les aspects structuraux et fonctionnels des biomolécules hôtes dans des milieux aqueux restreints et caractérisés. Les microémulsions d'eau dans l'huile peuvent être considérées comme des systèmes patrons pour ces études car elles rendent possible la solubilisation des enzymes dans des microphases d'eau dispersées dans des solvants hydrophobes. Il est ainsi possible de localiser les substances de polarité différente dans les microphases visibles et de réagir via une interphase totale. Les microémulsions peuvent également être utilisées dans l'étude enzymatique de réactions avec des substrats lipophiliques, des membranes enzymatiques et même avoir fonction d'agents de protection avant la dénaturalisation.

Il existe trois principaux programmes de recherche dans les domaines suivants : structure et fonction des lipases dans les microémulsions, étude des activités des enzymes protéolytiques dans les microémulsions et études des microémulsions via des techniques spectroscopiques. De nombreux projets appliqués sont développés en collaboration avec des centres d'alimentation, pharmaceutiques et des industries cosmétiques.

Recherche et développement appliqués, IBRB

Ces dernières années, les chercheurs de l'IBRB ont réorienté leurs activités afin d'y inclure des projets de recherche appliquée et de participer à des plans de développement régionaux de la Grèce et de l'Union européenne. Ils soulignent également l'importance de leur intégration dans des programmes communautaires. Ce succès, basé sur trois axes de recherche principaux de l'IBRB, s'est orienté vers l'établissement de trois unités de recherche appliquée qui aspirent à développer des produits et une technologie pour l'industrie, les départements du gouvernement, les hôpitaux, etc. Voici ces trois unités :

- Unité de biomédecine moléculaire,
- Unité de chimie toxicologique,
- Unité d'enzymologie industrielle.

4.7.3. Institut de Biologie Moléculaire et de Biotechnologie (IMBB)

L'Institut de Biologie Moléculaire et de Biotechnologie (IMBB), fondé en mai 1983, était l'un des trois premiers Instituts des Centres de Recherche de la Crète (RCC). Depuis 1987, l'IMBB est l'un des sept instituts de l'unique fondation de recherche régionale grecque (FORTH). Le premier directeur du IMBB était le Professeur Fotis Kafatos.

En 1993, le Prof. Kafatos a été élu Directeur Général de l'EMBL (Laboratoire de biologie moléculaire de Heidelberg, Allemagne) et a renoncé à son poste de directeur de l'institut ; il a été remplacé par le Professeur George Thireos, élu directeur de l'IMBB en janvier 1994.

L'IMBB est l'un des sept instituts de recherche compris dans la Fondation pour la Recherche et la Technologie-Hellas (FoRTH) et collabore étroitement avec le Département de Biologie de l'Université de Crète et le Parc de la Science et de la Technologie de Crète. L'IMBB est également l'EMBnet Node National de Grèce depuis 1989. L'Institut est situé en Crète, à sept kilomètres d'Heraklion, près de Voutes.

Les activités de l'IMBB sont orientées vers la recherche fondamentale de qualité supérieure et la recherche appliquée dans des domaines soigneusement sélectionnés de la biologie moléculaire et de la biotechnologie. Le dernier succès résultant de ces activités est l'amélioration de la qualité de vie via des interventions dans la médecine, l'agriculture, l'industrie et l'environnement. Les domaines de recherche comprennent l'élucidation de mécanismes et de fonctions de biologie fondamentale, liées à long terme à la santé humaine, à la recherche génomique, au contrôle biologique des fléaux biologiques, à la structure enzymatique et au développement d'outils et de produits de haute technologie. Ces activités sont un succès grâce à l'établissement de réseaux de recherche compétitifs aussi bien nationaux qu'internationaux et à des collaborations avec l'industrie.

Les groupes de recherche travaillent dans les domaines suivants : génétique moléculaire des mammifères, cartographie du génome humain, développement de l'immunologie et de la neurobiologie, expression génique (gènes MHC II, gènes spécifiques du foie) et gènes de maladies spécifiques (suppresseurs tumoraux, anémies, Alzheimer).

Étudions le détail des études réalisées dans chaque domaine :

- **Génétique moléculaire des insectes** : cartographie et séquençage du génome de la *Drosophila*, développement et fonctions du système nerveux et contrôle biologique des fléaux d'insectes (développement des systèmes de métamorphose de la mouche méditerranéenne des fruits et biologie moléculaire des moustiques).
- **Biologie moléculaire des organismes unicellulaires** : séquençage du génome de la levure, analyse fonctionnelle systématique des gènes de levure, contrôle transcriptionnel, réponses au stress, mécanismes de sécrétion des protéines dans les bactéries et développement de biosenseurs environnementaux.
- **Biologie moléculaire des plantes** : interaction plante-pathogène, contrôle des fléaux, virologie moléculaire des plantes, suppression de gènes via technologie du ribozyme, maladie et/ou résistance des plantes.
- **Structures macromoléculaires** :
 - Analyse de la structure et de la fonction de diverses familles de protéines par rayons X et cristallographie. L'étude des protéines comprend : les systèmes de transport des électrons, des chitinases, des endonucléases et des ADN méthyle transférase.

- Ingénierie et conception de classes structurales sélectionnées de protéines (empaquetage 4-alpha-hélice, barils alpha/beta).
- **Technologie Enzymatique** : bioconversion de chitine à chitosan, enzymes psychrophiles, enzymes de modification de l'ADN, technologies de séparation, processus de traitement des eaux.
- **Biochimie Appliquée et Immunologie** : immunologie cellulaire et moléculaire humaine, génie des peptides et des anticorps, développement d'anticorps et d'outils de diagnostic basés sur l'ADN.

Parmi les activités liées au développement et à la commercialisation de produits, soulignons :

- Le développement et le marketing de restriction d'ADN et des enzymes de modification, sous la marque MINOTECH.
- Le marketing d'oligonucléotides d'ADN, produits dans le laboratoire de microchimie.
- Le développement et le marketing d'équipement de tests immunologiques pour la détermination d'hormones stéroïdes et de récepteurs.

Ces produits sont distribués sur les marchés nationaux et internationaux en collaboration avec des entreprises, notamment : Boehringer Mannheim (Allemagne), Pharmacia (États-Unis), Quantum biotechnologies (États-Unis), Renner GmbH (Allemagne), Ciba-Geigy (Suisse), Enviro Europa (Grèce), Melotech (Espagne).

Voici à présent le détail des brevets présentés par l'IMBB :

- « Eukaryotic Transposable Element » (breveté aux USA, n° 5.348.874).
- « Purified Chitin Deacetylase » (breveté aux USA, n° 07/773.724, avec licence).
- « Simple and rapid amplification and detection of nucleic acids » (breveté aux USA, n° de série 5.569.582).
- « Asymmetric hammerhead ribozymes and nucleotide sequences for their construction ». (PCT/EP93/02853, en cours).
- « DNA encoding chitin deacetylase » (breveté aux USA, n° appl. 07/989.991).

Voici les fonds dont dispose l'IMBB pour le développement de ses activités :

Bourses compétitives de l'UE (et fonds complémentaires)	1 985 730 euros
Autres bourses internationales	217 775 euros
Bourses nationales	682 750 euros
Vente de produits	151 494 euros
Fonds gouvernementaux	954 500 euros

Contact

IMBB
P.O. Box 1527
Vassilika Vouton
Héraklion
GR-71110
Grèce
Internet : <http://www.imbb.forth.gr/>

4.7.4. MINOTECH biotechnology

MINOTECH biotechnology a commencé ses activités en 1987 en tant qu'unité de production appliquée de l'Institut de Biologie Moléculaire et de Biotechnologie (IMBB) et elle a recours à celui-ci pour la purification des protéines et la biologie moléculaire.

MINOTECH biotechnology produit des réactifs de pureté et de qualité supérieures, ce qui répond aux nécessités des chercheurs en biotechnologie industrielle comme à celles des laboratoires cliniques. Les études actuelles de MINOTECH se concentrent sur les réactifs de l'ADN recombinant (enzymes de restriction/modification d'ADN, matériel de biologie moléculaire, etc.), les cytosines et leurs anticorps, les enzymes spécialisées et leurs anticorps et les services (fermentation et purification des protéines).

Les produits de MINOTECH biotechnology ont connu le succès lors de leur présentation sur le marché grec et international. MINOTECH a prévu pour le futur l'expansion de ses activités et l'établissement d'une entreprise privée indépendante.

Dans le domaine de la fermentation unicellulaire et de la purification des protéines, MINOTECH biotechnology s'est engagée à l'excellence dans la production de protéines recombinantes et les services de purification. L'entreprise propose des polypeptides sous contrat aux entreprises pharmaceutiques et des génomes de diagnostic et de biotechnologie ainsi que des services aux laboratoires de recherche avec un haut contrôle de finissage, de cristallographie, de biologie cellulaire et de diagnostic. Elle propose également des services qui vont du clonage génétique à la purification des polypeptides. L'un des autres domaines de travail de MINOTECH est l'amélioration des bioprocédés existants et en développement dans le but d'améliorer la production de polypeptides et de purification, la fermentation optimisée et les protocoles d'expression des gènes. Enfin, MINOTECH biotechnology facilite l'augmentation de la productivité et la conservation de ressources internes précieuses.

Voici les atouts de MINOTECH biotechnology :

- L'expérience : elle a produit des centaines de protéines produites, qui englobent des enzymes de restriction aux cytosines humaines.
- Des systèmes d'expression différents : *E. coli*, *Streptomyces*.
- La capacité : elle propose des quantités de protéines purifiées allant du milligramme au gramme.
- La qualité : elle dispose de certificats d'analyse pour chaque lot (avec certification ISO 9001).
- La confidentialité : tout travail effectué reste strictement confidentiel.

MINOTECH biotechnology propose une vaste gamme de gènes clonés et de services d'expression pour la production de protéines à l'aide du schéma en cinq étapes suivant :

1. Clonage du gène.
2. Expression de la protéine.
3. Purification de la protéine.
4. Test d'activité.
5. Processus d'escalage.

1. Clonage du gène ou du morceau complet d'ADN en codifiant la protéine à l'aide des vecteurs appropriés.
2. Évaluation de différents hôtes afin d'identifier un système optimal d'obtention des produits de codification par le gène. Les polypeptides peuvent être collectés intracellulairement, comme protéines solubles ou corps d'inclusion insolubles dans le périplasme ou comme protéines sécrétées dans le milieu. La matière obtenue comme corps d'inclusion est isolée et renaturalisée.
3. Schémas de purification protéique. En fonction du polypeptide (concentration, stabilité, etc.) et de la présence ou de l'absence des codes, on peut prévoir diverses stratégies de purification. On peut également obtenir des échantillons de matière purifiée pour le contrôle enzymatique et/ou biologique.
4. Les polypeptides peuvent être testés *in situ* à l'aide de systèmes d'analyse et des outils suivants : fluorescence, colorimétrie, radio-isotopes, résonance *plasmon* de surface, test immunologique, HPLC.
5. Les productions mises en place avec succès peuvent même être scalées dans des chémostats de 50 et 30 l. Concernant la purification à grande échelle, on utilise le système FPLC ou Bio Pilot.

4.7.5. Institut Agronomique Méditerranéen de Chania (MAICh)

L'Institut Agronomique Méditerranéen de Chania (MAICh) a été créé en accord avec la loi 4443/64, qui a fait de la Grèce un membre fondateur du Centre International des Hautes Études Agronomiques Méditerranéennes (CIHEAM). Il a été fondé conformément à la loi 1537/85, révisée par le Parlement grec selon la disposition de l'article 28, paragraphe 1 de la Constitution après vote favorable des deux tiers des membres.

L'Institut est une organisation internationale qui a pour objectif le développement de la coopération scientifique dans les secteurs de l'économie, du développement rural, de la gestion, de la biologie appliquée et des sciences technologiques et environnementales concernant les problèmes de la zone Méditerranée. Les Instituts Agronomiques Méditerranéens de Bari (Italie), de Montpellier (France) et de Saragosse (Espagne) appartiennent à la même organisation. L'ensemble du budget annuel de l'Institut Agronomique Méditerranéen de Chania est subventionné par le gouvernement grec.

L'un des avantages de poids de l'Institut Agronomique Méditerranéen de Chania par rapport à d'autres est que sa compétence dans le développement de la coopération est concentrée au sein de l'Union européenne, dans les pays du bassin méditerranéen et des Balkans, aussi bien en ce qui concerne la formation (diplômes de troisième cycle) de postes exécutifs et académiques dans ces pays que du point de vue de la contribution à leur développement économique via la recherche commune et les projets en développement.

Voici à présent un résumé des activités fondamentales du MAICh²⁹ :

- Le MAICh soutient les objectifs de politique extérieure de l'UE et de la Grèce relatifs aux pays méditerranéens et de Balkans via la création d'intérêts éducatifs et de recherche communs et le transfert des bénéfices liés à ces derniers.
- Le MAICh propose des activités importantes concernant l'enseignement de troisième cycle et de recherche (*master* de sciences) au personnel exécutif des pays du bassin méditerranéen. Sa ca-

²⁹ Internet : <http://www.maich.gr/about/activities/>

pacité dans ces activités spécialisées est cautionnée par les 150 diplômés annuels absorbés par les secteurs publics et privés des pays méditerranéens, et forme la base de la coopération entre eux, l'UE et la Grèce.

- Le MAICH organise des cours spécialisés et des séminaires destinés au personnel exécutif dans son centre et dans des pays tiers de la Méditerranée et de la région des Balkans via la coopération entre le Ministère de l'Agriculture, le Ministère de l'Économie Nationale (DAC) et l'UE (DGI), avec des programmes tels que PHARE-TEMPUS, etc.
- Le MAICH coordonne des réseaux de recherche liés aux thèmes d'actualité des pays européens et/ou méditerranéens.
- Le MAICH participe à la mise en place de programmes de troisième cycle (SOCRATE -ERASMUS).
- Le MAICH contribue très activement à l'implantation de la politique de recherche communautaire en participant de façon active à des actions compétitives de la DGI, de la DGVI, de la DGXI, de la DGXII, de la DGXXIII dans le cadre de consortiums pan-européens. Grâce à ceci, la main-d'œuvre spécialisée est bénéficiaire et on crée des opportunités pour le développement de moyennes entreprises.
- Le MAICH soutient l'implantation de la politique nationale de recherche en participant à des activités lancées par le Ministère du Développement et le Secrétariat Général de la Recherche et de la Technologie, ainsi qu'à des actions de développement d'applications mises en place par les Ministères de l'Économie Nationale (INTERREG), de l'Agriculture et de l'Environnement (LIFE) et l'Autorité Régionale de Crète.
- Le MAICH contribue au développement régional et local via des actions innovatrices mises en place par ECOS-OUVERTURE, des programmes de développement régional, l'article 8 du FEOGA, etc.
- Grâce au programme de coopération euroméditerranéenne (MEDA), le MAICH a disposé de nouvelles opportunités et l'effet multiplicateur de ses activités lui a donné plus d'importance. Le MAICH vient de mettre en place des actions financées par un accord de collaboration entre le CIHEAM et l'UE (DGI) dans le cadre de MEDA.
- Le MAICH crée des sources d'autofinancement pour les analyses en laboratoires, les services de documentation et l'organisation de congrès.

Concernant l'analyse de la relation entre les coûts et les avantages de cet investissement social, on obtient des aides directes qui représentent une augmentation de 80 % de la valeur de la contribution du gouvernement grec. Les avantages indirects sont observés dans l'éducation, la recherche et le développement.

Le projet de coopération du Plan d'Action Régional pour la période 1998-2002, « Conservation et Gestion des Ressources Naturelles Renouvelables » entre l'Union européenne (DGI) et le CIHEAM a récemment été approuvé.

Une étude sur la biotechnologie coordonnée par le MAICH a également été approuvée. L'objectif de cette étude est l'évaluation des ressources humaines et matérielles destinées à des thèmes prioritaires de la région, notamment l'augmentation de la résistance au stress biotique et abiotique, la conservation qui suit la récolte, la bio sécurité et les droits de propriété dans le domaine de l'innovation.

Souhaitant évaluer les ressources humaines et matérielles d'une usine biotechnologique de la région méditerranéenne, en portant une attention toute particulière aux pays non-membres de l'UE, le MAICH a élaboré et distribué un questionnaire sur la biotechnologie. Celui-ci peut être téléchargé, complété et renvoyé au MAICH pour actualiser sa base de données. On a recueilli

des réponses au questionnaire, visité diverses institutions de membres candidats à l'entrée dans l'UE, évoqué des questions liées à l'agriculture auxquelles la recherche biotechnologique peut contribuer et consulté des dirigeants responsables de l'UE et du CIHEAM. Les informations recueillies dans le questionnaire seront intégrées à une base de données électronique et seront accessibles sur Internet.

Le MAICH a formé un groupe de collaborateurs de recherche comprenant les institutions suivantes :

- ICARDA (Syrie)
- AGERI (Égypte)
- AUB (Liban)
- Université de l'Égée (Turquie)
- IPGRI (concrètement, le siège syrien)

L'objectif de ce groupe est de renforcer la recherche relative à la conservation et à la gestion des ressources naturelles du bassin méditerranéen en collaborant activement avec les instituts de recherche de la région qui disposent de connaissances en biotechnologie des plantes.

4.8. BIOTECHNOLOGIE EN ÉGYPTTE

4.8.1. Marché : défis et opportunités

Le gouvernement égyptien prêche une grande importance au rôle du secteur agricole dans l'économie nationale. L'agriculture représente 20 % du PNB et des exportations totales et 34 % de la main-d'œuvre. Ce secteur contribue partiellement aux nécessités alimentaires du pays ; on obtient le reste via l'importation de produits tels que les céréales, la viande, l'huile et autres aliments, ce qui implique une pression pour la réserve monétaire égyptienne.

Le secteur agricole a mis en place de grandes réformes dans son programme de politique économique, notamment :

1. Le retrait graduel des contrôles gouvernementaux concernant les prix de sortie des produits.
2. L'augmentation des prix afin d'entrer en concurrence avec les prix internationaux.
3. Le retrait des subventions sur le produit.
4. Le retrait des contrôles gouvernementaux dans le secteur privé concernant l'importation et l'exportation des récoltes.
5. L'obligation de limitations concernant la propriété d'État de terrain et la vente de terrain au secteur privé.
6. L'ajustement du système de louage de terrains.
7. La limitation du rôle du Ministère de l'Agriculture dans la recherche en matière d'agriculture, de politique extensive agricole et de politiques économiques.

Le gouvernement mène actuellement une politique de privatisation, ce qui a entraîné le transfert de la technologie dans le secteur privé (par exemple, la micropropagation *in vitro* de la pomme de terre sans virus). Ceci prouve la capacité et l'intérêt du secteur privé concernant l'adoption de nouvelles technologies. On a prévu à court terme l'augmentation massive du transfert de technologie, à mesure que les programmes de recherche s'orienteront plus franchement vers les produits.

L'un des principaux objectifs de la biotechnologie en Égypte est la production de plantes transgéniques procurant une plus grande résistance au stress biotique issu des virus pathogéniques, des bactéries, des champignons et des fléaux d'insectes ainsi qu'au stress abiotique, notamment la salinité, la sécheresse et les fortes températures. Ces limitations biotiques et abiotiques sont les principaux problèmes agricoles impliquant des pertes massives de production agricole dans les cultures économiquement importantes pour le pays.

L'AGERI (Institut de Recherche du Génie Génétique Agricole) a été fondé en 1990 au sein du Centre de Recherche Agricole (ARC) afin de promouvoir le transfert et l'application de cette technologie. L'objectif de l'AGERI est l'adoption des technologies les plus récentes disponibles au niveau mondial afin de traiter les problèmes liés au développement agricole (tableau 7).

Tableau 7 : Exemples de plantations actuelles destinées à la recherche génétique des plantes par l'AGERI

Discipline	Pomme t.	Tomate	Coton	Maïs	Haricots	Courges	Blé	Banane	Dattes
Résistance aux virus		X			X	X		X	
Résistance aux insectes	X	X	X	X					
Tolérance au stress		X	X		X		X		
Cartographie génomique et empreintes digitales		X		X					X
Résistance fongique		X		X	X				

4.8.2. Objectifs stratégiques du secteur agricole

Les objectifs stratégiques du secteur agricole égyptien sont :

1. L'optimisation du rendement des cultures par unité de terre et d'eau consommée.
2. Le renforcement de la durabilité des ressources utilisées et la protection de l'environnement.
3. L'élimination des déséquilibres et l'indépendance en matière d'alimentation.
4. L'expansion des échanges avec l'étranger grâce à l'exportation de produits agricoles.

4.8.3. Opportunités permettant d'envisager la biotechnologie moderne³⁰

Ces opportunités sont au nombre de quatre :

1. Produire des plantes transgéniques qui résistent au stress biotique et abiotique.
2. Réduire l'utilisation des produits chimiques agricoles et des pesticides ainsi que leurs risques pour l'environnement.
3. Améliorer la qualité nutritionnelle des cultures destinées à l'alimentation.
4. Réduire la dépendance aux produits agricoles importés (graines).

³⁰ Précisons que selon le point focal égyptien, cette section présente des informations de caractère général et peu spécifiques à l'Égypte.

Le secteur privé a accès à la biotechnologie et a beaucoup investi dans la recherche et le développement technologiques et dans l'expérience auxiliaire nécessaire à la sortie d'un produit sur le marché. La compétitivité des entreprises privées dépend de la propriété de leur R+D et de la protection proposée par les lois de propriété intellectuelle.

Une entreprise privée pourrait s'engager à développer un produit avec un pays en voie de développement pour plusieurs raisons : parce qu'il s'agit d'un problème technique important pour le développement de son propre produit, parce cela représente une opportunité pour donner l'impulsion à ses relations publiques ou parce que cela lui ouvre une fenêtre sur un marché ou une technologie importante.

Les institutions responsables du développement du pays seraient éventuellement intéressées par un travail en collaboration avec des entreprises privées dans le but d'améliorer leur accès aux technologies importantes, de développer des connaissances commerciales et de gestion, d'augmenter leur capacité intellectuelle ou de collaborer avec une entité en mesure de sortir un produit sur le marché.

4.8.4. Pioneer Hi Bred/AGERI : une collaboration entre les secteurs publics et privés

La relation entre l'AGERI, organisme public égyptien, et Pioneer Hi-Bred, entreprise privée américaine, s'est établie sur la base d'intérêts commerciaux communs. L'importance du développement conjoint de la technologie au lieu du transfert technologique est particulièrement pertinente dans la relation entre les deux organisations. Une institution publique peut apporter une contribution significative dans le cadre de cette collaboration. L'AGERI a pu isoler un certain nombre de souches du *Bacillus thuringensis* (Bt) présentant une activité pesticide d'intérêt pour l'entreprise privée. Le 11 janvier 1996, l'AGERI a breveté un bioinsecticide, dérivé du Bt, efficace contre une grande variété d'insectes en Égypte (numéro de brevet, 019797) et le 10 janvier 1997, il a breveté le Bt isolé avec activité spectrale vaste aux États-Unis (numéro de brevet, 5178-3).

L'AGERI dispose également d'installations de biocontention et d'un groupe de scientifiques formés. Il est de même en mesure de fournir un accès au marché local égyptien et, d'un point de vue plus large, au marché du Proche-Orient. Ces deux marchés sont suffisamment développés pour être attractifs. En échange, Pioneer Hi-Bred a proposé une technologie et des connaissances précieuses pour l'AGERI en matière de marketing, de normes et de questions légales.

L'AGERI a donc mis en place cette collaboration avec Pioneer Hi-Bred grâce à une subvention de R+D de l'organisme américain USAID afin d'obtenir :

1. La recherche et la formation des scientifiques de l'AGERI relatives à la méthodologie liée à la biotechnologie agricole chez Pioneer / Iowa.
2. Le développement potentiel du produit : Pioneer a pu évaluer certaines nouvelles protéines de Bt et des gènes brevetés par l'AGERI.

Il s'agit d'un accord quadriparti : Pioneer (USA), AGERI (Égypte), ABSP/MSU (USA) et USAID (Le Caire et Washington DC). Pioneer et l'AGERI ont fourni leurs moyens à l'effort de recherche et de formation.

Les découvertes effectuées seront partagées et les droits de brevet respecteront les termes de l'accord USAID. Pioneer Hi-Bred sera l'unique propriétaire de ses gènes Bt et de son plasma germinal et l'AGERI, l'unique propriétaire des ses gènes Bt. L'AGERI a subventionné dans un accord indépendant des accords de transfert de matière pour Pioneer Hi-Bred afin d'évaluer la toxine Bt. On a également tenu compte de l'éventualité d'un développement commercial du maïs. Il s'agit d'un des exemples de collaborations parrainées par USAID.

4.8.5. BIOGRO/AGERI : une association commerciale

Un second modèle de recherche présentant une application commerciale a été élaboré via une interaction entre les scientifiques de l'AGERI et l'Université du Wyoming, qui ont collaboré dans le cadre d'études de recherche sur le Bt ces six dernières années. Les efforts de recherche ont permis le développement d'un pesticide biologique basé sur une combinaison extrêmement puissante de Bt isolé du delta du Nil. Cette combinaison est particulièrement efficace contre une grande variété d'insectes : lépidoptères (mites), coléoptères (scarabées) et diptères (moustiques). L'une des importantes caractéristiques additionnelles de cette souche est qu'elle est capable de tuer les nématodes.

L'AGERI a traité avec succès la fabrication de son premier biopesticide, l'Agerin, basé sur la bactérie insecticide *Bacillus thuringiensis*. Agerin est capable de protéger une vaste gamme de produits agricoles importants, de contrôler un certain nombre de pesticides significatifs du point de vue biomédical et dispose d'un potentiel de ventes à l'échelle mondiale.

Afin de respecter ses engagements liés à l'application et à la commercialisation à grande échelle des résultats de recherche pour les agriculteurs, l'AGERI a créé une entité commerciale, BIOGRO International, en collaboration avec un investisseur privé. Cette entreprise est responsable de la commercialisation des résultats de recherche de l'AGERI et pourra vendre les produits de l'institut. Ceci est essentiel pour garantir le réinvestissement des recettes des ventes de produits dans l'institut afin de soutenir le prolongement de ses activités.

BIOGRO a également prévu de collaborer avec l'Unité des Services de Génie Génétique (GESU) créée par l'AGERI dans le but de négocier des accords commerciaux au bénéfice de l'institut et de BIOGRO. BIOGRO permettra également la libre circulation des informations et des produits liés au génie génétique de l'institut pour leur commercialisation.

L'AGERI donne la priorité à la collaboration avec le secteur privé, qui recevra des informations détaillées sur la R+D dans le domaine du génie génétique et de la biotechnologie en Égypte via la distribution de bulletins et de rapports, par le biais de représentants du secteur privé participant à la conception de produits de R+D et grâce à la représentation du secteur privé dans le comité directeur de l'AGERI.

En tant qu'entreprise faisant partie des leaders en matière de génie génétique agricole dans l'ouest de l'Asie, le nord de l'Afrique et le Proche-Orient, l'AGERI planifie le partage de ses connaissances et de son expérience avec d'autres dans le cadre de la Coopération Technique entre Pays en Voie de Développement. Il organisera dans ce but des ateliers et des séminaires spécialisés. L'institut propose également ses conseils professionnels dans le domaine de la biologie moléculaire et du génie génétique agricole.

4.8.6. Rôle des centres CGIAR

Les centres CGIAR pourraient étendre leurs activités et en retirer de grands avantages dans les domaines cités ci-dessous, ceci afin de prêter assistance à des instituts nationaux concernant les applications de la biotechnologie moderne :

Biosécurité

- Établir des liens régionaux afin de partager les données de biosécurité et de mettre les informations en commun.
- Mettre en place une formation et une orientation sur les thèmes d'évaluation des risques.
- Améliorer la formation technique des revues de biosécurité avant publication.
- Arriver à un consensus entre les nations à propos des protocoles et des directives de biosécurité.
- Prêter assistance dans le domaine du développement de médias et de documents d'information afin de sensibiliser plus fortement le grand public.

Collaboration R+D

- Renforcer la collaboration CGIAR/NARS en R+D biotechnologique.
- Établir des programmes d'utilisation et de gestion de la technologie.

Gestion de la propriété intellectuelle

- Augmenter la sensibilisation concernant la propriété intellectuelle et ses éléments fondamentaux (registres, marques, brevets, licences, protection de la variété de plantes, droits d'obtention des plantes).
- Établir des politiques de propriété intellectuelle et institutionnelles.
- Créer la capacité et le développement des ressources humaines dans le domaine du transfert de technologie et des droits de la propriété intellectuelle.

4.8.7. Autres centres

L'AGERI joue un rôle important dans la promotion de la biotechnologie en Égypte, même s'il n'est pas le seul organisme égyptien montrant de l'intérêt pour le sujet. En effet, le Centre National de Recherche, les universités ainsi que divers centres de R+D, particulièrement dans l'industrie pharmaceutique, mettent en place des activités et ont connu quelques succès dans le domaine de la biotechnologie. Cependant, cette étude ne présente pas d'informations sur ces derniers.

4.9. BIOTECHNOLOGIE EN CROATIE³¹

4.9.1. Programme Croate pour l'Innovation et la Technologie

Le Programme Croate pour l'Innovation et la Technologie, basé sur des systèmes économiques optimaux, a dû considérablement s'adapter dans certains domaines aux traditions et à l'économie croates. Voici les principes fondamentaux de ce programme :

- Faciliter la recherche et le développement de nouvelles technologies, de nouveaux produits, procédés, services et marchés ne disposant pas d'opportunités dans l'économie croate.
- Proposer des opportunités aux personnes, particulièrement à celles qui disposent d'un diplôme supérieur, capables de s'engager personnellement dans la création d'un futur centre technologique d'intérêt.
- Intégrer tous les centres de recherche (institutions d'enseignement supérieur, mais également institutions publiques, économiques et individuelles ou infrastructures et Installations existantes) et créer de nouvelles institutions dans le cadre d'une activité de recherche planifiée proposant des solutions technologiques faisables et patentées.
- Constater, avec pour base l'expérience des pays développés, que la création de centres technologiques et de parcs technologiques pour la recherche et le développement est un facteur positif dans le contexte croate. Il s'agit du seul et unique moyen permettant de réduire la différence entre les divers pays dans le domaine du développement technologique.
- Créer l'environnement et l'infrastructure nécessaires au soutien de la création de petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances.
- Établir un système efficace permettant de favoriser la création de nouvelles technologies, de nouveaux produits, procédés, services et marchés.
- Effectuer des changements au niveau des procédés ou de la façon de penser et arriver à une attitude qui permettra l'intégration croate dans la conception, la création et la production de nouveaux produits et procédés et de nouvelles technologies telles que la biotechnologie, la microtechnologie et les technologies de l'information et de la communication.
- Réussir à conjuguer les efforts de tous les acteurs qui doivent et peuvent contribuer à l'atteinte d'un objectif commun, le développement technologique de la Croatie.

4.9.2. Centre d'Innovation et des Affaires Croate (BICRO)

Le Centre d'Innovation et des Affaires Croate (BICRO) est une institution officielle créée par le gouvernement de la République de Croatie et placée sous la juridiction directe et dans le système de soutien financier du Ministère, via le cofinancement des coûts d'exploitation (frais généraux) mais sans celui-ci concernant le développement.

Cette politique technologique a donné au BICRO un rôle très important dans l'application d'un programme de création et de développement de petites et moyennes entreprises basées sur

³¹ Selon les observations du point focal croate, cette section serait plus complète si elle présentait une liste des projets et des activités biotechnologiques mis en place par le Centre d'Innovation et des Affaires Croate (BICRO) ainsi que, plus généralement, le pays et les industries faisant l'objet de ces projets et initiatives.

les connaissances. Il s'agit plus spécifiquement de missions liées à la supervision financière et professionnelle de la création, du développement et de la formation finale de ces petites et moyennes entreprises. Ceci implique prêter une assistance totale pendant la création de ces entreprises, soit : proposer un conseil et réaliser une analyse du plan d'entreprise, un projet d'investissement, une stratégie d'affaires et un développement de l'organisation. Il faut en outre fournir les ressources financières nécessaires et identifier les collaborateurs nationaux et internationaux pendant la création, le finissage et le marketing des produits. BICRO propose des services similaires à ceux proposés aux petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances aux entreprises de transfert, d'amélioration de la technologie et aux entreprises innovatrices. Le gouvernement de la République de Croatie fournit de façon continue des ressources financières dans ce but. On espère que les communautés régionales et locales ainsi que les entités économiques intéressées participeront au cofinancement. Afin d'appliquer cette fonction, le BICRO se repose sur les Centres d'Innovation Technologique ainsi que sur d'autres institutions publiques et privées et présente un cadre pour la création d'un réseau ouvert et flexible d'institutions destiné au développement de petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances.

4.9.3. Instruments politiques visant l'innovation et la technologie

Cette politique technologique propose une aide de l'État destinée au développement de petites et moyennes entreprises. Ses produits finaux sont les progrès économiques et d'entreprise ainsi que les résultats d'une recherche scientifique déterminée. Concrètement, les instruments de la politique technologique se traduisent par des mesures qui peuvent et pourront être modifiées ou élargies en fonction du progrès économique et des nécessités du pays concerné :

- normes liées aux petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances,
- Conseil de Technologie du Ministère,
- financement de projets scientifiques et de technologie développée et de recherche,
- financement d'institutions à l'infrastructure technologique,
- soutien financier pour la création, le développement et le fonctionnement des petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances,
- promotion de l'initiative d'entreprise basée sur les connaissances,
- éducation et formation en accord avec les nécessités du secteur de l'entreprise,
- appui des associations d'entreprises de connaissances,
- appui des activités inventives et innovatrices traditionnelles.

Financer les projets et la recherche scientifiques et de développement technologique c'est, en résumé, financer la création d'un produit croate présentant un fort pourcentage de travail intellectuel. L'augmentation des ressources financières donnerait aux investisseurs croates les moyens de participer à l'amélioration des technologies existantes et à l'introduction et à la création de nouvelles technologies, de nouveaux produits, procédés, services et marchés. Le financement est canalisé par le Ministère, comme mécanisme de contrôle de l'orientation de la technologie et du progrès et l'indépendance et la liberté de la recherche sont totalement garanties. Le Ministère coopère étroitement avec l'Institut Technologique de Recherche et de Développement et accepte les recommandations de ce dernier en ce qui concerne la distribution de fonds destinés à la recherche aux organismes de recherche scientifiques enregistrés.

Financer des institutions à l'infrastructure technologique, c'est soutenir directement le développement et le fonctionnement de ces institutions via le cofinancement des coûts nécessaires liés à la recherche. Cette assistance est obligatoire, particulièrement dans le contexte d'une économie fragile. Ce cofinancement est par ailleurs un mécanisme de contrôle des institutions qui relève du Ministère et traite de la limitation des activités dirigées dans la recherche, la technologie et la création, le développement et le fonctionnement des petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances. L'Institut Technologique de Recherche et de Développement, ainsi que les employés des institutions qui dépendent d'organisations plus importantes, disposent d'un type de financement spécial. Comme nous l'avons vu auparavant, l'ensemble de leurs activités est financé par le Ministère. Ce type de financement exige une autorisation spéciale du Ministère, comme il est stipulé dans le Décret sur la création de l'Institut Technologique de Recherche et de Développement.

L'aide à la création, au développement et au fonctionnement des petites et moyennes entreprises basées sur les connaissances est une nouvelle initiative, même si le gouvernement de la République de Croatie a approuvé cette mesure le 18 mars 1998. Il s'agit d'un instrument, d'une mesure de politique technologique utilisé par la Croatie pour s'intégrer le plus directement possible dans l'économie basée sur les connaissances.

Cette mesure fournit un soutien réel aux projets d'entreprise basés sur les nouvelles technologies et les nouveaux produits. Les résultats de la recherche scientifique et de développement sont appliqués via l'activité de production des entreprises. Ces ressources financières soutiennent leurs projets, leur développement et leur formation finale. Cependant, la logique économique ne réside pas uniquement en l'introduction et la création de nouvelles technologies, de nouveaux produits, procédés, services et marchés mais également en l'amélioration des technologies, produits, procédés, services et marchés déjà existants. Un certain pourcentage des ressources financières garanties et prévues est utilisé à ces fins, c'est-à-dire alloué aux activités de centres technologiques externes aux entreprises. De plus, les idées innovatrices individuelles sont également financées avec ces ressources ; effectivement, l'innovateur ne dispose généralement pas des moyens d'entreprise lui permettant de créer son entreprise et de fabriquer un prototype. Les deux derniers types de financement, les améliorations innovatrices et les solutions prototypes, ont occupé une place importante lorsque les communautés locales et régionales ont dû faire face aux problèmes des entreprises locales. Ce sont donc ces communautés qui sont réellement chargées, conjointement au gouvernement, de financer le développement de la technologie. Les ressources destinées aux aides et précédemment citées proviennent des budgets de l'État, des administrations locales et régionales et des entités économiques intéressées.

L'aide financière directe de l'État est notamment utilisée dans le cadre de prêts directs, de fonds non récupérables pour les projets, de prêts garantis ou d'autres types d'aide directe. Afin de garantir l'efficacité des instruments de soutien public à la présentation et à la création de nouveaux produits et de nouvelles technologies, on a créé des instruments financiers spécifiques, par exemple divers types de fonds d'investissement tels le fonds de capital de lancement ou le fonds de capital à risques. Les procédures et la manipulation des ressources ainsi que la création de fonds, qui inclura si nécessaire d'autres institutions de la région, seront régulées par des normes distinctes. Enfin, ajoutons que le BICRO prépare ces projets de lois et les soumet à l'administration de l'État et qu'il dispose de la compétence judiciaire pour appliquer les instruments de la politique technologique.

4.9.4. Fondation Biotechnique (Faculté de Technologie Alimentaire de l'Université de Zagreb)

La Fondation Biotechnique a été constituée en 1996 à l'occasion du quarantième anniversaire de la Faculté de Technologie Alimentaire et de Biotechnologie, grâce aux efforts de cette Faculté et de l'industrie. L'objectif de la fondation est de promouvoir la biotechnologie, les technologies alimentaires et la nutrition ainsi que la protection de l'environnement. Ses instruments fondamentaux sont les bourses, les prix et le soutien financier aux meilleurs étudiants et jeunes chercheurs.

La mission effectuée par les experts en qualité du traitement alimentaire, en évaluation nutritionnelle, en application de méthodes biotechnologiques dans l'industrie alimentaire et pharmacologique ainsi qu'en protection de l'environnement s'est avérée d'une importance extrême.

L'industrie, via ses fonds et l'appui financier, promeut directement l'éducation de futurs experts. La Fondation Biotechnique recommande aux entreprises membres de la Fondation d'engager les étudiants et les chercheurs les plus créatifs ou de collaborer avec eux. La Fondation récompense sous forme économique les seuls étudiants excellents dont la créativité a été constatée au cours de leurs études et qui ont contribué à l'amélioration économique en Croatie.

Les membres fondateurs de la Fondation Biotechnique sont : Belupo, Coca Cola - Amatil, Daruvarska, Buzetska, Karlovačka, Pliva, Podravka, Vindija et Zagrebačka.

La Fondation Biotechnique a été enregistrée en 1997 conformément à la loi sur les Fondations ; elle porte le numéro n° 11 du Registre des Fondations du Département croate de la Justice. La Fondation est régie par le comité directeur, et le reste de la structure comprend un Comité de Directeurs Honoraires, un Directeur Général et le Secrétaire. La Fondation ou ses services ne disposent pas d'employés permanents.

La Fondation fonctionne grâce aux dons de ses fondateurs. En fonction des quantités données, les fondateurs appartiennent à différentes catégories : donateur permanent, donateur honoraire, donateur ou adhérent.

Les dons adressés chaque année à la Fondation forment la base des fonds dont elle dispose. Ces fonds, qui augmentent chaque année, sont destinés à des prix, à des bourses et au soutien économique. Tous les dons et toutes les activités de la Fondation sont régulés par des actes légaux spécifiques et entraînent de nombreux avantages et privilèges.

Chaque année, la direction planifie le budget de la Fondation pour les bourses, les prix et le soutien économique aux étudiants. Les entreprises donatrices de la Fondation sont informées de cette activité. De même, tous les étudiants sont tenus au courant des dispositions des bourses, des prix et du soutien économique via un concours public. En tant que coorganisatrice de rencontres scientifiques, la Fondation est autorisée à donner un prix récompensant les résultats de la recherche du meilleur jeune chercheur ; ces résultats sont par la suite appliqués à l'industrie.

Contact :

Tél. : +385 (1) 4605136

Fax : +385 (1) 4605065

E-mail : zaklpbf@mapbf.pbf.hr

Pierottijeva 6

HR-10000 Zagreb

Croatie

5. L'INNOVATION DU FUTUR : LES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

D'entre tous les pays méditerranéens, la France est peut-être la nation qui dispose de l'industrie biotechnologique la plus développée, ce qui au niveau administratif se traduit par une plus grande attention aux problèmes et perspectives de cette industrie. Pour cette même raison, la France a également été le premier pays méditerranéen à mettre en place une planification visant des objectifs à moyen et long terme dans ce secteur et à créer un Comité Consultatif pour son suivi.

Lors de la présentation de ce Comité consultatif des ressources biologiques, le Ministre de la Recherche, Roger-Gérard Schwartzberg, déclarait³² :

« Le Ministère de la Recherche a soigneusement analysé la question des ressources biologiques. Le travail accompli en France nous vaut, à juste titre, une reconnaissance internationale qui permet à notre pays d'apparaître comme pionnier de l'organisation des centres de ressources biologiques dans le monde. Je suis donc heureux de vous recevoir ici, pour que nous examinions ensemble comment concevoir et promouvoir ces centres de ressources et achever de convaincre la communauté internationale de la justesse de notre démarche, scientifique et éthique. »

« Il importe de définir des règles afin que les ressources biologiques soient utilisées de la manière la plus sûre et la plus efficace, que les échanges nationaux et internationaux soient organisés et régulés, et que la France puisse conserver un avantage concurrentiel. C'est pourquoi nous avons décidé de procéder à la création de Centres de Ressources Biologiques (CRB) pilotés par un Comité Consultatif, qui se voit attribuer différentes missions »³³.

Ce chapitre décrit de façon plus détaillée les raisons qui ont poussé la France à créer ce comité et les répercussions éventuelles de cette organisation sur le développement de la biotechnologie dans les autres pays du bassin méditerranéen.

5.1. IMPORTANCE DES RESSOURCES BIOLOGIQUES

Les ressources biologiques représentent un enjeu majeur pour au moins quatre raisons :

- Elles constituent un patrimoine, par leur richesse et leur diversité. Ce réservoir de gènes que constituent les collections doit être conservé et protégé.
- Elles sont un objet d'étude exigeant des conditions de recueil, de conservation et d'accessibilité rigoureuses.
- Elles soulèvent d'importantes questions juridiques, s'étendant au niveau international, et ne peuvent évidemment pas être considérées comme une simple marchandise, particulièrement en ce qui concerne la traçabilité et la biodiversité.

³² Internet : <http://www.recherche.gouv.fr/discours/2001/ccrbiod.htm>

³³ Paris, 22 février 2001.

- Elles sont à l'origine d'innovations biotechnologiques en matière agroalimentaire et de santé.

5.2. CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

Jusqu'à présent, ces collections d'organismes (cellules microbiennes, végétales, animales et humaines) et leurs éléments (fragments de tissus, acides nucléiques, protéines, etc.) étaient disséminés dans différentes installations : centres de recherche, laboratoires ou hôpitaux. Y avoir accès était difficile, le résultat était incertain et leur utilisation n'était pas contrôlée. Il fallait donc regrouper ces collections ainsi que leurs organismes dans des Centres de Ressources Biologiques chargés de les acheter, de les valider, de les étudier et de les distribuer. Afin de mettre en place ces opérations dans des conditions optimales, 4 paramètres étaient à prendre en compte :

- **Rigueur scientifique** : la recherche et l'étude des réseaux de gènes impliqués dans la fonction et la dysfonction cellulaire et du tissu exigent des ressources biologiques d'origine et de qualité garanties.
- **Sécurité** : la diversité et l'apparition non-contrôlée de collections peuvent entraîner des risques pour la santé et l'environnement (par exemple, dissémination d'agents pathogènes).
- **Exigences éthiques** : s'il existe un cadre législatif et régulateur de l'utilisation scientifique des collections, celui-ci n'est pas appliqué à 100 % (particulièrement en ce qui concerne les ressources biologiques d'origine humaine).
- **Régulation économique** : on constate actuellement la présence d'échanges non-contrôlés ainsi que des pertes irréversibles. Des normes spécifiques d'accès aux collections biologiques favoriseraient le développement scientifique et celui des applications industrielles rationnelles.

Les Centres de Ressources Biologiques se sont transformés en infrastructures stratégiques pour la biotechnologie. La garantie de qualité et de traçabilité est indispensable, particulièrement si l'on prend en compte le nombre élevé de possibilités proposées par l'analyse du génome et les études du post-génome : identification des gènes d'intérêt, modélisation, applications diagnostiques et thérapeutiques, biodiversité et maladies émergentes).

Afin de garantir le respect de toutes les procédures, les Centres de Ressources disposant de ressources biologiques humaines obéiront à un charte déontologique qui entrera prochainement en vigueur. Celui-ci régule l'origine des prélèvements et les informations correspondantes, le conditionnement, la transformation, la conservation, la distribution et/ou la cession des échantillons biologiques, la propriété intellectuelle et la valorisation et enfin, les relations entre les différents Centres de Ressources Biologiques.

Le Ministère de la Recherche nommera CRB (Centre de Ressources Biologiques) les Centres de Ressources souscrivant au code déontologique. C'est donc un ensemble cohérent qui sera organisé par le Comité Consultatif, également chargé d'établir des contacts avec les principaux organismes de recherche.

5.3. LE COMITÉ CONSULTATIF

Le Comité Consultatif des Ressources Biologiques a été créé afin de répondre aux attentes des communautés scientifiques, médicales et industrielles. Le budget alloué au Comité pour 2001 émanait du Fonds de la recherche et de la technologie et atteignait 3,81 millions d'euros.

Ce budget est géré par une équipe formé par le Ministère de la Recherche, des représentants des principaux organismes de recherche français, trois associations caritatives (l'AFM, la Ligue nationale contre le cancer et l'ARC) et le programme franco-allemand EUROPROTEOME. D'autres membres, notamment les ministères de la Santé et de l'Agriculture, compléteront par la suite cette équipe.

Voici les deux missions du Comité Consultatif :

- **Établir un réseau national des Centres de Ressources Biologiques** visant la garantie de la qualité et la traçabilité des collections. Le Comité effectuera un suivi des projets et favorisera l'utilisation des collections via la création de consortiums formés d'organismes publics de recherche, d'associations caritatives et d'industries biotechnologiques.
- **Superviser les appels de propositions** pour la désignation et le financement des CRB faisant partie du réseau en coordination avec les organismes de recherche qui superviseront les projets. L'INSERM a déjà annoncé un nouvel appel à la concurrence destiné à favoriser les projets de recherche monocentriques ou multicentriques impliquant la création d'une nouvelle cohorte ou l'utilisation d'une ou plusieurs cohortes existantes et le rassemblement de données cliniques et biologiques (tissus, cellules et acides nucléiques). Les projets devront être exécutés sur trois ans, et 2,1 millions d'euros ont été dégagés pour 2001 ; cet argent a émané à parts égales de l'INSERM et du Ministère de la Recherche.

Ce dispositif a permis d'établir une procédure d'évaluation et d'accréditation des CRB. Il a également favorisé le développement d'infrastructures (stockage et base de données), l'évaluation des coûts de fonctionnement des collections patrimoniales, l'obtention des ressources humaines et financières nécessaires, sachant que près de 200 collections peuvent être concernées et enfin, la coordination d'activités au niveau national, dans le but d'augmenter la qualité et l'efficacité et de proposer une meilleure visibilité internationale, ce qui est un point essentiel.

5.4. CONTEXTE INTERNATIONAL

Les Centres de Ressources Biologiques prennent tout leur sens dans le cadre international. Lors de la réunion de Tokyo, les 17 et 18 février 1999, l'OCDE, à la demande de certains pays, notamment la France, a décidé de mettre en place une recherche visant à étudier les conditions nécessaires au soutien des CRB. Le rapport de l'étude a recommandé un système d'accréditation nationale, l'harmonisation des standards et des règlements, la transparence et la mise en place d'un vaste réseau de CRB à l'échelle mondiale.

En raison de sa solide position éthique et de ses collections de référence à la qualité internationalement reconnue, la France a joué un rôle central dans cette discussion multilatérale.

Pour toutes ces raisons, la France a été choisie pour superviser la coordination de la mission de l'OCDE dans les Centres de Ressources Biologiques. Cette mission exige l'observation et le contrôle des points-clé suivants :

- les engagements internationaux en vigueur ou en phase de négociation dans ce domaine devront être respectés,
- les États exerceront leur responsabilité par le biais de systèmes d'accréditation appropriés,

- les ressources d'origine humaine devront recevoir un traitement spécifique,
- les centres des pays n'appartenant pas à l'OCDE pourront participer,
- la qualité et la traçabilité devront être rigoureusement observées,
- la France restera la référence scientifique.

En outre, il ne faut pas oublier la grande responsabilité qu'implique trouver un juste milieu entre la circulation excessivement libre des échantillons biologiques, qui peut mener au pillage des ressources naturelles ou au non-respect des fondements de notre conception de la personne humaine et de trop graves entraves à la connaissance, limitant nos chances de nouvelles avancées, par exemple dans le domaine de la santé.

Cette question affecte des thèmes particulièrement significatifs, notamment la révision des lois de bioéthique et la possibilité de breveter des inventions liées à des organismes vivants ; il faut donc trouver un juste milieu entre le caractère universel du patrimoine de l'humanité et le fruit des inventions humaines, que nous devons évaluer à leur juste valeur.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES DE RÉFÉRENCE

- MUÑOZ, E. (1994). *Una visión de la Biotecnología : Principios políticos y problemas*. Madrid (Espagne): Ed. Fondo Investigación Sanitaria.
- BU'LOCK, J. (1991). *Biotecnología básica*. Saragosse (Espagne) : Acribia, S.A.
- SAYLER, G. S. ; SANSEVERINO, J. ; DAVIS, K. L. (1997). *Biotechnology in the Sustainable Environment*. New York (États-Unis) : Plenum Press.
- BULL, A. T. ; HOLT, G. ; LILLY, M. D. (1982). *Biotecnología. Perspectivas y tendencias internacionales*. Espagne : Editorial Academia, S. L.
- AKHTAR, M. 2000. « Biopulping : History and biological optimization ». *Conference Environmental Technology for the Future*. Stuttgart (Allemagne). (Workshop 3)

LISTE DE SITES WEB

The Biotechnologic Gateway

<http://strategis.ic.gc.ca/SSG/bo01376e.html>

Site canadien qui parle de l'industrie biotechnologique mondiale en termes généraux. Ce site propose de nombreuses informations sur les produits et les services liés à tous les aspects de la biotechnologie. Vous y trouverez les programmes gouvernementaux, les services, les brevets ainsi que d'autres thèmes de l'industrie biotechnologique canadienne. Le site donne également une vision globale des utilisations de la biotechnologie, de l'éthique et de certaines applications de production plus propre dans l'industrie (du papier, chimique, textile, alimentaire, énergétique, métallurgique et minière). Ce site est géré et entretenu par le secteur des sciences de la vie de l'industrie canadienne.

Biotecnológica

<http://www.biotecnologica.com>

Biotecnológica est un site de ressources sur la biotechnologie en espagnol ; il propose des articles, des bases de données d'entreprises, des centres et une bibliographie, un bulletin de nouvelles, des liens ainsi qu'un forum de discussion.

BIO-WISE Biotechnology at work

<http://www.biowise.org.uk/>

BIO-WISE est un programme du gouvernement du Royaume-Uni qui facilite l'amélioration de la compétitivité de l'industrie du pays via l'utilisation de la biotechnologie et qui soutient le dévelop-

pement de l'industrie des fournitures biotechnologiques. BIO-WISE pratique entre autres activités le conseil, propose des publications gratuites sur les bénéfices de la biotechnologie, prête assistance aux entreprises qui participent à des programmes biotechnologiques, organise des présentations sur les opportunités biotechnologiques, propose des informations et aide les entreprises de fournitures biotechnologiques.

EuropaBio (The European Association for Bioindustries)

<http://www.europabio.org>

EuropaBio est une association de bioindustries qui représente près de 40 membres multinationaux et 13 associations nationales (soit un total de 500 PME) liés à la recherche, au développement, aux essais, à la production, au marketing, aux ventes et à la distribution de produits et de services biotechnologiques dans le domaine de la santé, de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement.

The European Association for Higher Education in Biotechnology (HeduBT)

<http://www.eurodoctor.it/index.html>

Cette association accorde des diplômes de doctorat et de master en biotechnologie en reconnaissance de la qualité exceptionnelle des lauréats, sur le territoire européen. L'étudiant en doctorat ou master récompensé aura acquis ces connaissances poussées via des cours d'ingénierie, de gérance, d'informatique, d'économie de droit international et d'éthique biotechnologique.

European Integrated Pollution Prevention and Control Bureau

<http://eippcb.jrc.es/pages/FActivities.htm>

Site web qui propose des renseignements sur les secteurs industriels, les personnes et les institutions liées à la production plus propre, les informations utilisées dans ce domaine et les documents de référence. Vous trouverez ici entre autres services les documents des MTD (*meilleures techniques disponibles*) pour chaque secteur industriel.

France Biotech

<http://www.france-biotech.org>

France Biotech est une association créée dans le but de stimuler et de donner l'impulsion au développement de l'industrie biotechnologique en France. L'objectif de cette association est de préparer le terrain pour la révolution des sciences de la vie et de créer un environnement propice au développement d'une industrie biotechnologique française forte.

Academic Info

<http://academicinfo.net/biotech.html>

Academic Info est un répertoire de thèmes Internet qui prétend devenir une importante ressource éducative pour la communauté académique.

Les biotechnologies dans l'alimentation et l'agriculture (FAO)

<http://www.fao.org/biotech/index.asp?lang=fr>

Le FAO (Organisation des Nations-Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture) a été fondée en 1945 dans le but d'élever le niveau nutritionnel et la qualité de vie ainsi que d'améliorer la productivité agricole et les conditions de vie des populations rurales. Ce site propose un glossaire des termes de la biotechnologie et du génie génétique.

Biotechnology Information Directory Section

<http://www.cato.com/biotech/>

Ce site web propose 1 000 adresses d'entreprises, d'instituts de recherche, d'universités, de sources d'information et de dictionnaires biotechnologiques, de développement pharmaceutique et d'autres domaines associés. Son contenu insiste particulièrement sur le développement et la livraison des produits et sur les services.

Le Centre Bioinfo

http://dmoz.org/World/Espa%1ol/Ciencia_y_tecnolog%eda/

Le Centre Bioinfo propose des informations sur la biotechnologie, notamment des définitions, des commentaires sur ses antécédents, des descriptions des domaines de la biotechnologie et du volume d'affaires des entreprises du secteur.

Por qué Biotecnología - Le portail de la biotechnologie en espagnol

<http://www.porquebiotecnologia.com>

Site web argentin sur la biotechnologie qui insiste sur la diffusion des informations au grand public. Il présente entre autres les thèmes et les questions biotechnologiques fondamentaux, un glossaire, les activités et les nouveautés liés à la biotechnologie.