



Les Biotechnologies en Auvergne



Octobre 2010



DIRECCTE
AUVERGNE

SOMMAIRE

ÉDITORIAL	1
INTRODUCTION	2
1] - LES BIOTECHNOLOGIES DANS LEUR ENVIRONNEMENT GLOBAL	2
1.1 Genèse d'une filière	2
1.2 Panorama mondial des biotechnologies	5
1.3 Le secteur des biotechnologies en France	6
1.4 Tendances technologiques et enjeux du secteur	8
1.5 Evolution de la conjoncture	10
2] - LES BIOTECHNOLOGIES EN RÉGION AUVERGNE	12
2.1 Historique : du roquefort aux biotechnologies modernes	12
2.2 L'écosystème biotech en Auvergne	12
2.3 Atouts, menaces et contraintes du territoire	16
2.4 État de la coopération régionale au sein de la filière	18
2.5 État technologique de la filière au plan régional	19
3] - TENDANCES ET PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION À VENIR POUR LES BIOTECHNOLOGIES	22
3.1 Les tendances sectorielles actuelles	22
3.2 Prospectives sur la bio-économie en 2015	23
3.3 Scénarii de développement du secteur des biotechnologies	23
3.4 Proposition d'actions collectives à mettre en place	25
CONCLUSION	27
ENTREPRISES VISITÉES PAR LA DIRECCTE	28
BIBLIOGRAPHIE	28
WEBOGRAPHIE	28

ÉDITORIAL

Dans un contexte international marqué par l'explosion de la biologie et biotechnologie, les sciences du vivant jouent un rôle crucial dans la recherche, la mise au point et la production de nouvelles molécules, de nouveaux médicaments... Elles génèrent une nouvelle économie : la bioéconomie.

Un rapport de la cour des comptes (mars 2007) montre que les pays les plus avancés sur le plan des biotechnologies sont ceux qui ont érigé les sciences du vivant au premier rang de leur priorité de recherche.

La France est traditionnellement un grand pays de la biologie, de la médecine et de la pharmacie, qui doit maintenant relever des défis majeurs pour conserver son rang. L'Auvergne est elle-même dotée de quelques beaux fleurons des sciences du vivant et des biotechnologies, qui demeurent toutefois discrets face aux industries plus traditionnelles.

Naturellement, l'étude de ce secteur d'activité auvergnat s'imposait, pour mieux le connaître, cerner ses enjeux, repérer les défis qu'il doit relever, proposer des pistes de réflexion et des actions concrètes, afin que le secteur des biotechnologies et de l'économie de la science soit un nouveau vecteur de développement et de croissance pour l'Auvergne.

Je remercie donc vivement les entreprises régionales et les organisations professionnelles auprès desquelles ont pu être recueillies les informations reprises dans ce diagnostic.

Je souhaite que ce diagnostic sectoriel constitue, en retour, un point d'appui pour les acteurs de la filière.

Serge RICARD
Directeur Régional des Entreprises, de la Concurrence,
de la Consommation, du Travail
et de l'Emploi d'Auvergne

INTRODUCTION

A la fois filière au sens vertical du terme et cluster spécialisé dans un domaine technologique particulier, les Biotechs constituent un axe stratégique de développement économique revendiqué par de nombreux territoires européens et dans le monde, y compris dans les pays émergents.

Aujourd'hui, on estime que 20 % des nouveaux médicaments lancés dans le monde, sont directement issus des biotechnologies et 80 % des médicaments en cours de développement sont issus des découvertes ou des outils biotechnologiques. Mais les biotechnologies ne concernent pas seulement le domaine de la santé humaine : les enjeux pour la santé animale, l'agroalimentaire, l'industrie et l'environnement sont également considérables ; ils peuvent apparaître comme de véritables alternatives de développement durable.

Les perspectives de développement économique sont importantes. La France compte aujourd'hui plus de 800 entreprises de biotechnologies : elle occupe le troisième rang européen.

En Auvergne, le terme Biotechnologie recouvre également des activités économiques très larges, depuis le process de transformation technologique et industriel jusqu'aux domaines d'applications multidisciplinaires (agriculture, santé, beauté, chimie, environnement).

Après avoir dressé un état des lieux et rappelé les principaux enjeux de la chaîne de valeur régionale, ce diagnostic tentera d'apporter des pistes de réflexions dans le but de mettre en œuvre des actions concrètes d'accompagnement de ce secteur.

1] LES BIOTECHNOLOGIES DANS LEUR ENVIRONNEMENT GLOBAL

1.1 Genèse d'une filière

Histoire brève des biotechnologies :

Pour se nourrir, l'homme a eu très tôt recours aux biotechnologies traditionnelles, basées principalement sur la fermentation. Ce n'est que très récemment que les biotechnologies "modernes" apparaissent, en démultipliant leurs applications.

Trois bouleversements sont à l'origine de l'essor des biotechnologies modernes : le développement d'outils moléculaires très performants, l'explosion des connaissances dans le domaine de la génétique et enfin l'accumulation des données biologiques issues de vastes programmes internationaux du séquençage des génomes (cf. tableau).

- 6 000 ans	Boissons alcoolisées (premières fermentations alcooliques)	Biotechnologies traditionnelles basées sur la fermentation dérivée de la microbiologie ou l'enzymologie (caillage du lait)
- 4 000 ans	Bière, pain (levain)	
- 3 000 ans	Fermentation : yoghourt lait et boissons fermentées	
- 400 ans	Vinaigre / confitage des cuirs par fiente de pigeon	
1860	Mendel formule ses lois de l'hérédité	Phase pilote des biotechnologies nouvelles
1870	Pasteur découvre l'origine des pathologies infectieuses, le principe de la vaccination et l'origine des fermentations	
1905	Première utilisation du mot génétique (W. Bateson)	
1919	Première utilisation du mot biotechnologie	
1920 – 1945	Extraits de champignons ou autres micro-organismes : - antibiotiques (A. Fleming – 1929) Médicaments purifiés à partir de plantes ou d'organes : - colchicine (1928) - insuline : pancréas de porc (1920)	
1944	La transformation génétique des pneumocoques est due à l'ADN (Avery, MacLeod et Mac Carthy)	
1953	Découverte de la structure de l'ADN (Watson et Crick)	

1955 – 1970	Découverte des mécanismes moléculaires du vivant (ARN messenger, code génétique) et des outils du génie génétique	Phase pilote des biotechnologies nouvelles
1973	Cohen et Boyer insèrent un gène “étranger” dans une bactérie	
1975	Techniques de production des anticorps monoclonaux (Milstein et Köhler) Naissance des biotechnologies modernes	
1976	Naissance de Genentech	
1980	Carry Mullis découvre la technique dite de PCR ou réaction d’amplification en chaîne par polymérase. Cette technique peut, à partir d’une très faible quantité d’ADN, amplifier de manière exponentielle un fragment d’ADN. Elle révolutionne les pratiques biotechnologiques.	
1980	Création de nombreuses start-up aux USA, quelques-unes en Europe et en France (Transgène) L’industrie pharmaceutique observe avec réserve l’irruption de ces nouvelles méthodes et techniques, mais s’approprie progressivement les outils du génie génétique (surtout aux USA). Peu de mouvement en France.	
1982	Insuline humaine produite par biotechnologie (Eli Lilly)	
1983	Premières plantes génétiquement modifiées - tabacà (Jozef Schell et Marc Van Montagu) Naissance d’Amgen (érythropoïétine)	
1985 – 1990	De nombreuses promesses, rêves ou illusions, ne se concrétisent pas Rachats nombreux ou abandons Arrêt presque total en Europe et en France mais, malgré cela, nouvelles protéines thérapeutiques : interférons, CSF, protéines virales pour vaccins (hépatite B), érythropoïétine, hormone de croissance. Premiers plants de “tabac-Bt”. La chymosine recombinante pour la préparation du fromage est autorisée.	Phase technologique : nouveaux outils diagnostics pour la médecine
1988	Human Genome Project	
1990	Premiers produits pharmaceutiques sur le marché Succès mondial d’entreprises de biotechnologies Restructuration profonde de l’industrie pharmaceutique mondiale	Phase industrielle des biotechnologies
1992	Publication de la Première Carte Physique complète (HGP) du Génome Humain	
1994	Le premier végétal transgénique est mis sur le marché Tomate Flav Sav R	
1995	Première culture transgénique en champs ouverts	Phase industrielle des biotechnologies
1996	Publication de la Première Carte Génétique partielle (HGP) du Génome Humain	
1997	Naissance de la brebis Dolly, premier mammifère cloné	
1997	Publication de la séquence complète du Génome d’Escherichia Coli	
1998	1 ^{er} Brevet délivré sur un animal transgénique	
1998	Craig Venter crée la Celera Genomics	
2000	Publication de la séquence complète du Génome de “Drosophila melanogaster”	
2001	Nombreux produits pharmaceutiques d’origine biotechnologique. Plusieurs milliers d’entreprises dans le monde. Les groupes pharmaceutiques deviennent des intégrateurs très actifs d’innovations issues des biotechnologies. La plus grande partie du génome de l’homme est publiée.	
11 février 2001	Publication de la totalité des séquences génétiques humaines (HGP)	
2007	Première autorisation de culture transgénique en France	

L'évolution des biotechnologies demeure très fortement dépendante de l'avancée de certaines technologies (miniaturisation, informatique...).

Les biotechnologies : définitions

Le terme de "biotechnologie" a été imaginé en 1913 par un ingénieur agricole hongrois Karl EREKY, qui voulait transformer son pays en riche contrée exportatrice de produits agricoles, en utilisant la biochimie comme technologie de transformation des diverses matières.

Dans les années 80, l'OCDE définit les biotechs comme "l'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments de produits ou d'échantillons pour transformer les matériaux vivants (tissus, cellules, protéines...) ou non, ou de leurs composants (gènes, enzymes...) recombinés ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens ou des services". Cette définition recouvre des secteurs très vastes comme l'agroalimentaire, la génomique ou la protéomique.

On distingue cinq principales branches de biotechnologies selon leur champ d'application :

• les biotechnologies **"rouges"** : elles relèvent du domaine de la santé et concernent les procédés médicaux comme la conception d'organismes pour produire des antibiotiques, ou le développement de thérapies géniques à travers les manipulations du génome (matériel génétique d'une espèce).

• les biotechnologies **"blanches"** sont relatives aux processus industriels, comme le développement d'organismes vivants véritables alternatives aux productions chimiques classiques. Les premières utilisations se situent dans le secteur des polymères, des carburants, des dissolvants... et de tout produit à composante chimique.

• les biotechnologies **"vertes"** désignent les applications liées à l'agriculture et à l'agroalimentaire ; c'est le cas du développement des plantes transgéniques pouvant croître dans des conditions environnementales particulières, avec la présence ou l'absence de certains produits chimiques.

• les biotechnologies **"jaunes"** : elles concernent les applications environnementales.

• les biotechnologies **"bleues"** : elles désignent les applications marines et aquatiques ; application très récente.

Enfin citons leurs dérivés : les biotechs "bleu-blanc-rouge" qui relèvent du secteur de la Défense nationale.

Sous le vocable de biotechs sont rassemblées des techniques spécifiques "informées" par le progrès de la microbiologie, de la biochimie, de la biologie cellulaire et moléculaire, de la génétique, du génie chimique, de l'informatique...

- la bio-informatique ; concerne une recherche multidisciplinaire (impliquant biologistes, informaticiens, mathématiciens et physiciens) destinée à résoudre un problème scientifique posé par la biologie,
- les nanobiotechs utilisent des organismes vivants à taille microscopique ; des micromoteurs peuvent ainsi utiliser des bactéries mobiles qui se déplacent en rampant, pour faire tourner un rotor mécanique.

Les Biotechnologies : filière des sciences du vivant ou cluster technologique

La filière des sciences du vivant désigne l'ensemble des acteurs qui acquièrent des connaissances fondamentales, les transforment en applications biomédicales (molécules) ou industrielles, en process industriel, les testent, les fabriquent, pour finalement les mettre à disposition des clients finaux (dont les patients) qui en ont besoin sous quelque forme que ce soit.

Cette filière se subdivise en plusieurs "sous filières" qui s'apparentent à des clusters spécialisés dans un domaine technologique particulier. L'exemple des biotechnologies appliquées au secteur du médicament illustre cette symbiose intra filière.

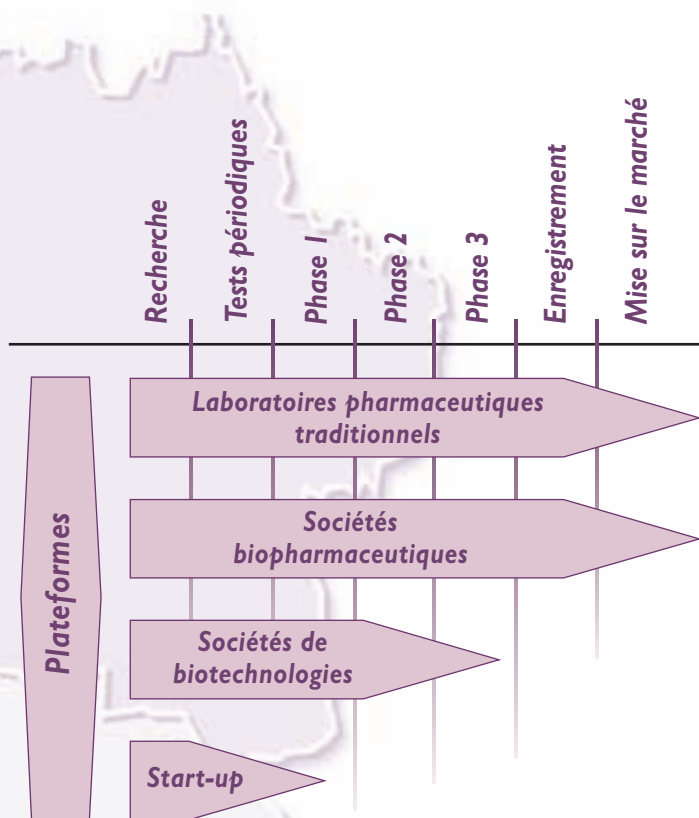
Ainsi, la filière pharmaceutique est donc constituée :

- des grands instituts de recherche publique et des laboratoires académiques,
- des sociétés pharmaceutiques de toutes tailles au travers de leur R&D et de leur activité de production (domaine biomédical) industrielle, chimique, agroalimentaire...,
- des PME de biotechnologies (produits, prestations de services ou mixte),

où les biotechnologies font partie intégrante de cette filière :

- elles sont en effet impliquées dans les activités de recherche des grands instituts et des laboratoires académiques publics, comme notamment l'Institut Pasteur, les laboratoires de l'Inserm ainsi que de leurs spin-off,
- elles sont aussi au cœur des activités de R&D des sociétés pharmaceutiques, quelle que soit leur taille, de la start-up à la "big pharma" traditionnelle ou biopharmaceutique en passant par ce maillon essentiel de la filière des sciences du vivant, la PME (ou société) de biotechnologies.

Ex. : Place des biotechnologies dans la filière des sciences du vivant (filière pharmaceutique).



Ces petites et moyennes sociétés de biotechnologies santé en France sont réparties en trois catégories :

- les PME de "produits" - médicaments d'origine chimique et biologique,
- les PME de "technologies ou prestations scientifiques et technologiques" - fournisseurs de services technologiques et/ou de solutions (imagerie, criblage...),
- les PME "mixtes", des PME "technologies" pouvant mener en interne des recherches pour trouver des molécules "produits" (médicaments, biomarqueurs, dispositifs médicaux...).

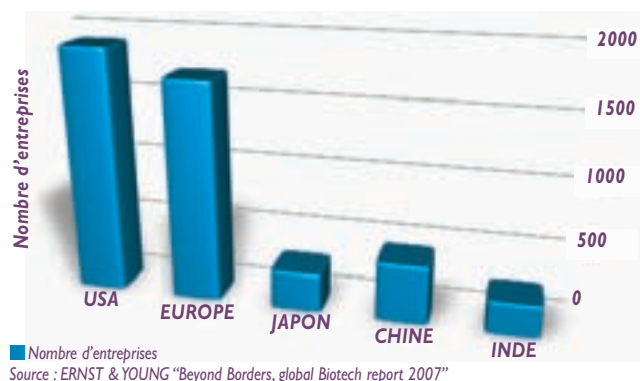
1.2. Panorama mondial des biotechnologies

Les biotechnologies sont devenues essentielles pour certains secteurs de l'économie mondiale (soins de santé et des produits pharmaceutiques, transformation industrielle et production primaire, ou encore énergies de substitution), où elles constituent une rupture technologique dans les différents secteurs applicatifs. Mais c'est sans conteste dans le secteur du médicament que la percée reste la plus significative (ce secteur d'activité "PHARMA SANTE BIOTECH" regroupe la pharmacie humaine et vétérinaire, le diagnostic, le service ainsi que la cosmétologie).

Des implantations mondiales

On recense environ 4 000 sociétés de biotechnologie implantées dans le monde. A eux seuls les USA répertorient 1 830 entreprises (source : Ernst & Young Beyond Borders, global Biotech report 2007) tandis que l'Europe en dénombre 1 976 réparties dans les trois pays leaders : Allemagne, Royaume-Uni et France.

Répartition mondiale des entreprises de biotechnologies

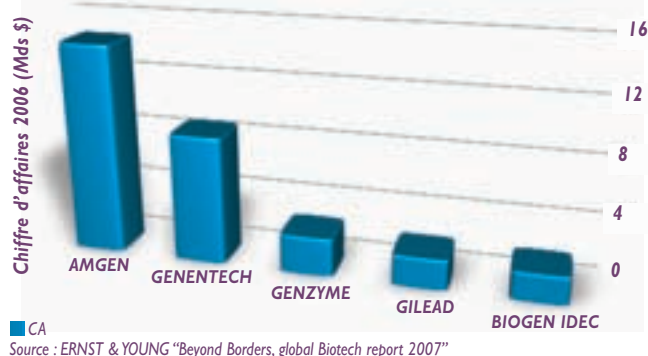


Un marché mondial en fort développement

Les USA, leader mondial des biotechnologies

Le chiffre d'affaires mondial des biotechnologies a connu un grave ralentissement dans les années 2000-2003 (suite au retournement boursier de l'an 2000). Le secteur a renoué avec la croissance pour atteindre en 2006 un CA mondial de plus de 73 milliards de dollars (soit plus 16 % qu'en 2005). Les USA restent les leaders incontestés du secteur avec notamment le "top" des 5 sociétés de biotechnologies dont l'activité est tournée vers la santé humaine.

Top 5 des sociétés de biotechnologies (Source : Les Echos)



Les États-Unis qui impriment la tendance globale, ont connu une croissance certaine (+19,2 % en 2004 pour un CA 2004 de 42,7 milliards de \$ contre 35,9 en 2003), ils sont suivis par le Canada.

Faiblesse des biotechnologies en Europe

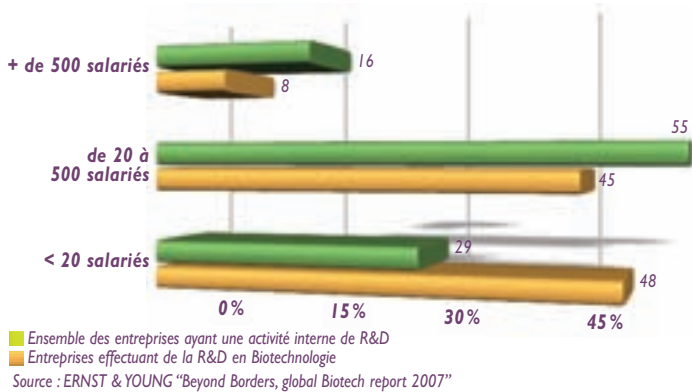
Seule l'Europe voit son volume d'affaires stagner (11,33 milliards d'euros en 2004 qui génèrent 1,56 % de la valeur ajoutée brute). En revanche, l'Australie et le Japon qui sont suivis des pays émergents tels que l'Inde et la Chine, progressent. Ces pays sont dotés de réels potentiels qui devraient leur permettre de devenir des acteurs du marché.

R & D et brevets, piliers du développement

Forts investissements en R&D.

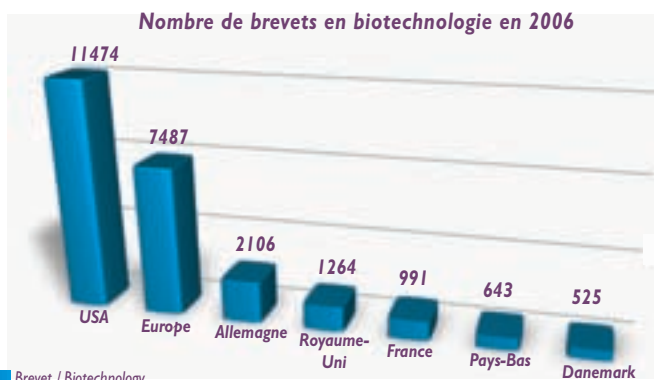
Contrairement aux secteurs traditionnels comme la mécanique, les sociétés de biotechnologie investissent une part importante de leur budget en R&D. Ainsi en 2000 (source : Ernst & Young

Beyond Borders, global Biotech report 2007) c'est plus de 27,8 milliards \$ qui ont été investis dans la R&D, soit 38 % du CA du secteur. L'Europe comptait en 2004, 2163 sociétés de biotechnologies spécialisées, dépensant 7,6 millions d'€ en R&D. Toutefois, l'importance du secteur semble sous-estimée via les statistiques. L'activité de R&D n'est pas l'apanage des grandes entreprises ; les TPE (très petites entreprises de moins de 20 salariés) qui représentaient à elles seules près de la moitié des entreprises actives en biotechnologie (cf. graphique) consacrent plus de 70 % de leur budget à la R&D.



Des dépôts de brevets en hausse.

L'une des résultantes de l'investissement en R&D se traduit par le dépôt de brevet qui a nettement augmenté entre 1996 et 2006. Dans ce domaine les États-Unis détiennent le record des dépôts de brevets (11 474 en 2006) qui proviennent essentiellement de quatre régions (Californie, Boston, New York City et Washington D.C.). L'Europe est le second pourvoyeur mondial (7 487) en matière de brevets. Là encore la France occupe le troisième rang (source OCDE 2009) avec 991 brevets déposés dans le domaine des Biotechnologies.

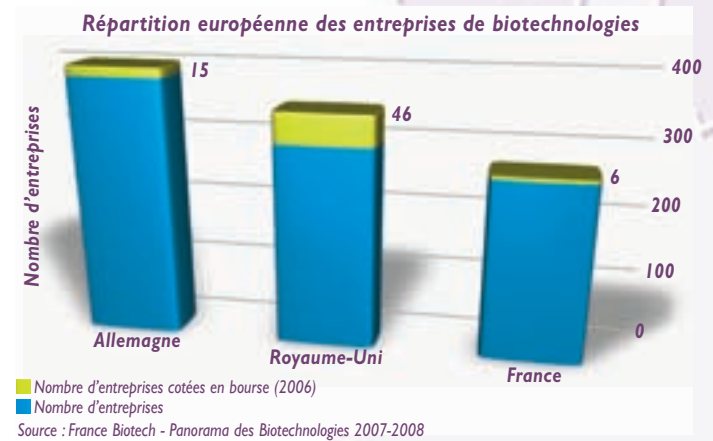


1.3. Le secteur des biotechnologies en France

La France représente à peu près 10 % de l'activité mondiale et occupe le troisième rang européen. Elle compte aujourd'hui plus de 800 entreprises de biotechnologie. On estime le chiffre d'affaires généré à plus de 3 milliards d'euros (donnée OCDE 2008).

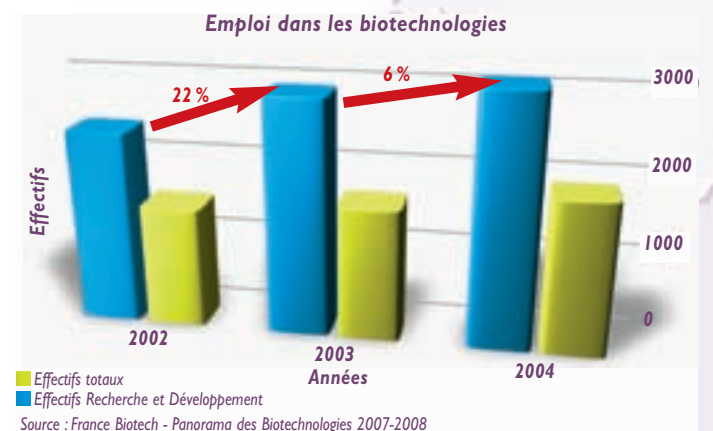
Typologie des sociétés de biotechnologies françaises :

Les entreprises nationales se caractérisent dans leur majorité par des entreprises de petite taille. Souvent issues du transfert de technologies, elles s'implantent naturellement à proximité des campus de recherche, initiant des mini clusters. Trois régions françaises attirent plus particulièrement les entreprises de biotechnologies : Île de France (23 %), Rhône-Alpes (15 %) et l'Alsace (7 %). Ces dernières sont dotées de 3 pôles de compétitivité à vocation mondiale.



Un secteur pourvoyeur d'emplois

Les différentes études menées en particulier par France Biotech et le L.E.E.M. tendent à démontrer que le secteur des biotechnologies est pourvoyeur d'emplois notamment en Recherche & Développement malgré une conjoncture économique défavorable.



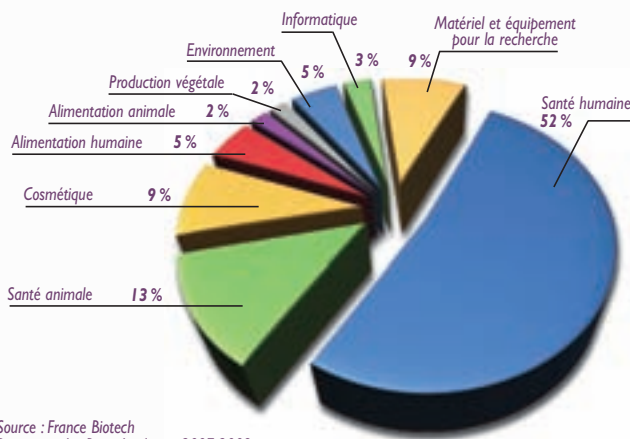
L'enquête 2005 de France Biotech estimait les effectifs des entreprises de biotechnologies à environ 5 000 à 6 000 personnes dont 3 000 à 3 500 chercheurs. Un quart des effectifs est concentré dans les 40 sociétés les plus importantes, comptant entre 20 et 250 personnes au maximum, 75 % de ces PME comptent entre 20 et 50 personnes seulement.

Des activités très diversifiées

Les domaines d'application des biotechnologies sont multiples, cependant l'analyse des familles de produits dans lesquelles les entreprises françaises exercent une activité, confirme une forte orientation en faveur des activités relatives à l'homme et à sa condition :

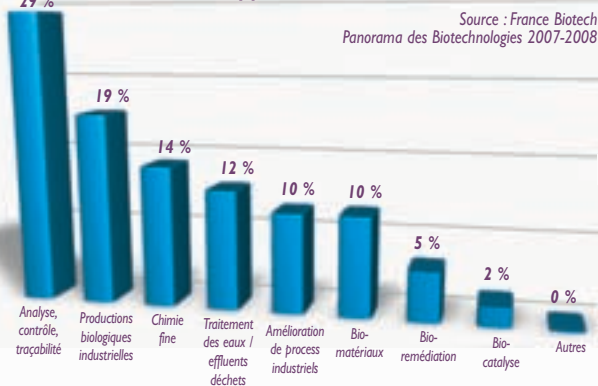
- 52 % des entreprises opèrent dans le domaine de la santé humaine,
- 13 % des entreprises opèrent dans le domaine de la santé animale,
- 9 % dans les cosmétiques,
- 5 % dans l'alimentation humaine.

Les familles de produits des sociétés de biotechnologies



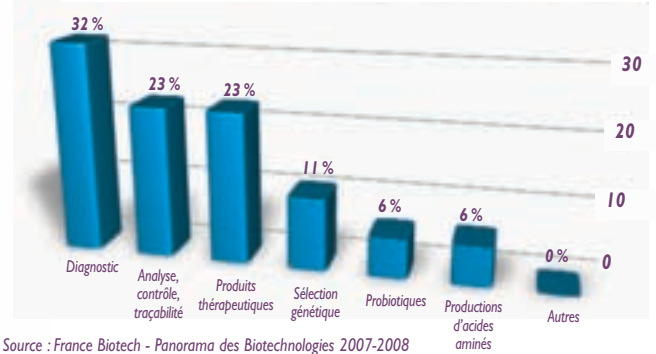
Ces différents domaines d'application peuvent se décliner à leur tour en segments d'activités (cf. graphique) où le contrôle et la traçabilité occupent une part importante.

Segments d'activité dans le domaine de l'environnement et autres applications industrielles

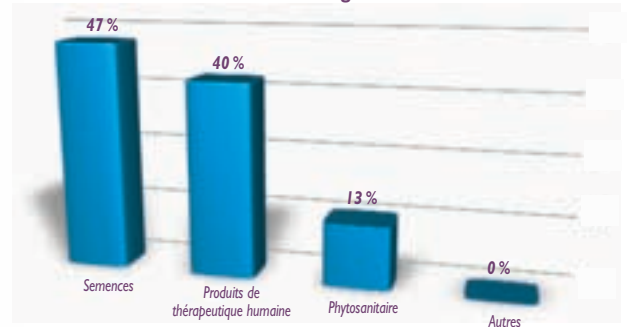


Dans l'industrie minière, "le biomining" constitue une approche biologique d'extraction et de récupération des métaux, utilise les bactéries pour extraire les minerais et les métaux lourds (uranium, titane, thorium, cuivre, chrome) du sous-sol ou des tas de déchets.

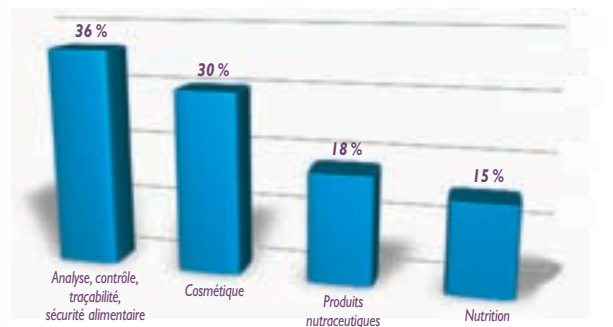
Segments d'activités dans le domaine de l'alimentation animale



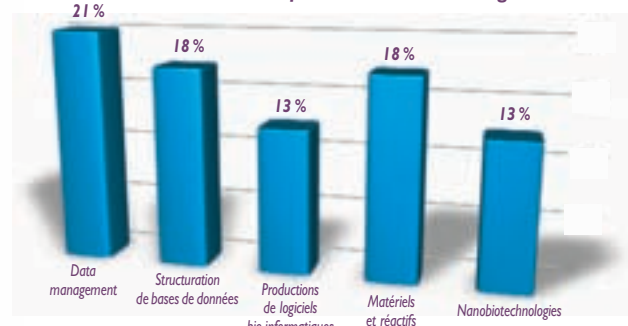
Productions végétales



Nutrition, cosmétique et alimentation humaine



Informatique / Bio-informatique Matériels et réactifs & Nanobiotechnologies



Les autres applications : les biotechnologies peuvent être utilisées dans d'autres secteurs comme :

- la police scientifique,
- le profiling,
- la lutte contre le terrorisme.

La santé humaine : le secteur dominant

Les deux indicateurs suivants démontrent la position dominante des biotechnologies rouges en France. Sur les 14 entreprises françaises cotées en bourse, douze concernent le domaine médical (biotechnologies rouges), une seule œuvre dans le secteur industriel (biotechnologies blanches) ; il s'agit de la société auvergnate Metabolic Explorer.

Reflète le dynamisme de ce secteur ; le pipeline de médicaments en cours de développement (au sein des sociétés françaises et biotechnologies), avoisine les 200 médicaments (dont 45 % en phase de développement clinique). Ces biomédicaments apportent des solutions innovantes avec des médicaments de pointe, dans des pathologies souvent lourdes, sur des traitements ciblés (où échoue la pharmacie de la molécule). Entre 2006 et 2012, ce marché devrait progresser de plus 15,4 %.

Ces entreprises de biotechnologies (médicaments et diagnostic médical) se consacrent majoritairement à :

- la cancérologie (anti-angiogénique) : 7 % des produits thérapeutiques en développement, 16 % des projets dans le diagnostic,

- maladies infectieuses (cellules EBX pour production de vaccins antiviraux) : 11 % et 13 %,
- maladies de système immunitaire (anticorps monoclonaux) : 10 % et 9 %,
- système nerveux central (maladies d'Alzheimer) : 10 % et 8 %.

1.4. Tendances technologiques et enjeux du secteur

1.4.1. Le développement durable au cœur de tous les enjeux du secteur

Du point de vue économique, trois domaines d'application sont à l'heure actuelle prépondérants pour les biotechnologies :

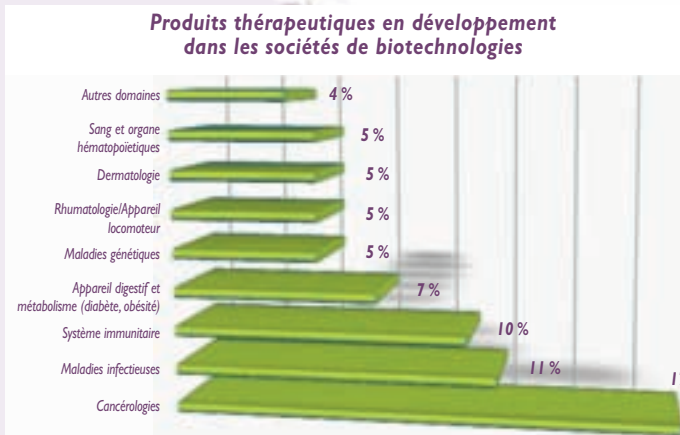
- la production primaire et agroalimentaire,
- l'industrie,
- la santé.

Quelle que soit l'application visée, l'enjeu majeur reste celui du développement durable qui doit répondre aux défis sociaux, économiques et environnementaux des deux prochaines décennies.

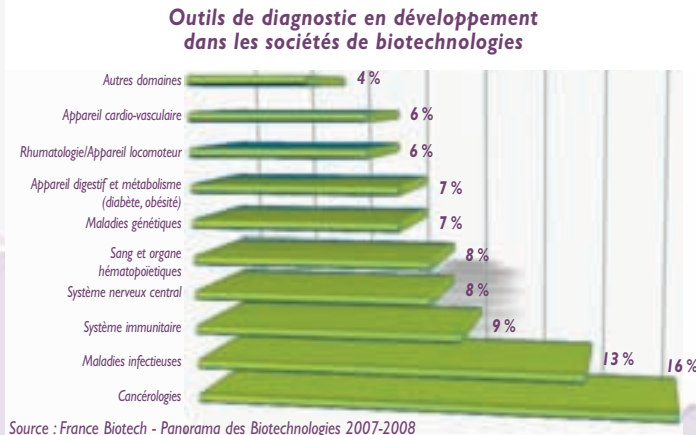
Secteur applicatif	Enjeux	Défis actuels des biotechnologies
Biotechnologies appliquées aux soins de santé Biotechs rouges	<ul style="list-style-type: none">• vieillissement de la population (1/5 Français a plus de 65 ans en 2010).• lutte contre des pandémies (grippe H1N1).• absence de solution thérapeutique pour les 3/4 des 30 000 maladies répertoriées dans le monde.• plan cancer et plan Alzheimer.	Développer de nouvelles solutions thérapeutiques ciblées (amplifier l'innovation pharmaceutique).
Biotechs blanches	<ul style="list-style-type: none">• épuisement des ressources fossiles ↳ la chimie utilise 5 % du pétrole mondial pour 95 % de ses produits.• augmentation des besoins en énergie de la population mondiale.• réchauffement climatique global.• transition de la chimie de synthèse à la biosynthèse.	Remplacer la chimie du pétrole par le raffinage végétal (développer des solutions énergétiques alternatives).
Biotechs vertes	<ul style="list-style-type: none">• accroissement de la population mondiale.• diminution de la surface globale des terres viables.• diminution de la ressource en H₂O.• évolution des conditions climatiques.• nécessité d'une diminution de l'utilisation de la chimie pour les engrais, pesticides, herbicides.• nécessité d'une augmentation de la productivité agricole pour répondre à la demande croissante.	Nourrir toute la population mondiale (accroître les rendements de production agroalimentaire).

1.4.2. Tendances technologiques et mutations du secteur

Vers de nouvelles thérapies



Les multiples disciplines et technologies propres aux biotechnologies françaises, démontrent une prépondérance des entreprises pour des domaines d'excellence comme la découverte des candidats médicaments de pointe : les biomédicaments (30 % des biomédicaments traitent des populations de malades très étroites ou atteintes de déficiences génétiques héréditaires ; ils apportent de plus en plus de solutions innovantes dans des pathologies souvent lourdes), les vaccins, l'immunologie, la protéomique et l'ingénierie des protéines.



Au-delà des traitements ciblés des "thérapies avancées" qui constituent des applications prometteuses, les biotechnologies vont jouer un rôle prépondérant en matière d'outils de diagnostic, de surveillance et de contrôle, dans tous les secteurs applicatifs, plus particulièrement dans le domaine de la santé.

L'ère de la sous-traitance

Confrontés à l'érosion de leur modèle (montée des génériques, difficultés à renouveler les produits, exigences accrues des agences réglementaires... concentration des "big pharma"), les grands groupes pharmaceutiques recourent de plus en plus à la sous-traitance en faveur des sociétés de biotechnologies, qui se doivent de proposer des services toujours plus spécialisés.

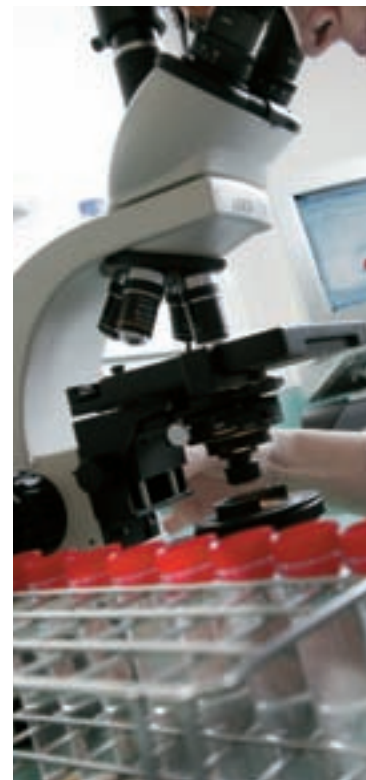
A l'image du secteur automobile ou aéronautique, les grands laboratoires pharmaceutiques se recentrent sur leurs compétences-clés : la découverte et la commercialisation de médicaments. Ils recherchent :

- plus de souplesse,
- à baisser leurs coûts,
- à répartir une partie de leurs risques.

L'externalisation ; des opportunités à saisir

Ainsi le marché mondial du médicament qui devrait atteindre 1 300 milliards de dollars en 2020 ouvre de larges perspectives de développement aux start-up des biotechnologies via des partenariats en particulier sur l'externalisation de :

- la recherche : la découverte des molécules thérapeutiques s'appuie sur des partenariats avec des sociétés de biotechnologie,
- la phase préclinique fait à 94 % appel à des sous-traitants pour réaliser toutes les batteries de tests de toxicologie, métabolisme...
- le développement clinique : (qui représente un marché de 14,4 milliards de dollars) fait appel à des sous-traitants spécialisés les CRO (Clinical Research Organisation) qui offrent une large gamme de services,
- la production : connaît également une tendance à l'externalisation auprès de façonniers.



1.5. Evolution de la conjoncture

1.5.1 Evolution de la conjoncture et développement de nouveaux modèles économiques

La théorie économique ne reconnaît que deux modes de développement : la croissance interne (Les Trente Glorieuses,

1945-1971) et la croissance externe (La Transition, 1971-1989). Dans un environnement complexe en rupture qui se mondialise, il se révèle une troisième voie qui, contrairement aux deux autres (ni totalement endogène, ni totalement exogène) constitue un nouveau modèle de développement des biotechnologies futures : l'Ecosystème d'affaires "Biotech".

Croissance interne

Trente Glorieuses (1945 - 1971)

- expansion continue et prévisible des marchés (offre < demande),
- évolution appréhendable des activités du point de vue technologique réglementaire, géographique, concurrentiel,
- ressources humaines, phases accessibles,
- ère de l'énergie.

Biotechnologies anciennes

(1950 - 1970)

Faible concentration des marchés cibles :

- agriculture,
- zymotechnie,
- pharmaceutique,
- ➔ développement des équipes de recherches. Modèle Landlords - ex : pénétration transversale.

Croissance externe

Transition (1971 - 1989)

- croissance forte et prédictible mais contrastée (offre ≈ demande),
- refonte des systèmes de régulation,
- globalisation économique,
- concurrence internationale,
- ère transitoire énergie/ information communication.

Biotechnologies modernes

(1970 - 1990)

Concentration des marchés cibles :

- transgénique,
- criblage à haut débit,
- cosmétique,
- ➔ 1^{er} transfert de technologie. Modèle Dominators - ex : des big pharma. Emancipation sectorielles.

Alliances stratégiques externes

Rupture

- croissance erratique (offre > demande),
- dérégulation et dérèglementation,
- mutations :
 - technologique (interactions fortes entre diverses technologies),
 - économique (mondialisation des activités, cycles de croissances erratiques...),
 - socioculturelle (montée de nouvelles valeurs autour de l'écologie, du "Bio",
- consommations sociales,
- facteurs politique et géopolitique (montée des pays du BRIC,
- poids des institutions supranationales (CE, FMI, GREENPEACE...).

Biotechnologies futures

(1990 - 2010)

Très forte concentration des marchés cibles :

- génomique,
- protéomique,
- thérapie génique,
- ➔ Emancipation du modèle des startups Nicheplayers). Modèle Keystone - Nouveaux modèles d'affaires "écosystèmes".

Lorsque leur métier se complexifie et s'enrichit, que leurs zones géographiques deviennent multiples, les entreprises doivent expérimenter de nouvelles formes d'organisation et de fonctionnement. Ainsi les modèles économiques liés au secteur des biotechnologies ont évolué en symbiose avec la technologie.

1.5.2. Evolutions réglementaires

Les contraintes législatives représentent un obstacle majeur au développement de ce secteur ; la nature même des activités de la biotechnologie exigeant des contrôles sévères pour garantir la santé publique.

La réglementation (qui vise à garantir la sûreté et l'efficacité des produits), les droits de propriétés intellectuelle et les comportements sociaux, influencent fortement l'économie liée à la biotechnologie. De même, l'aide publique à la recherche viendra réguler et motiver les avancées technologiques.

Dans un contexte de mondialisation, chercheurs et industriels travaillent de pair pour mettre au point un nouveau procédé, médicament ou thérapie. Dans cette compétition et, en raison des enjeux économiques et éthiques inhérents au secteur des biotechnologies, les états et les institutions internationales cherchent à encadrer la recherche. Une réglementation émerge peu à peu, qui reste quelquefois ambiguë et incomplète (ex. réglementation sur les cultures transgéniques...).

Le secteur souffre du manque d'harmonisation et globalement de l'image négative générée par les OGM (organismes génétiquement modifiés), qui peut atteindre tous les domaines d'application. Par exemple le moratoire de l'Union Européenne sur la production industrielle de plantes transgéniques a freiné les recherches dans ce domaine. Or sans OGM, pas de fabrication d'insuline pour soigner les diabétiques !

1.5.3. De nouvelles technologies à venir

Les technologies modernes permettent deux évolutions majeures, l'une vers l'infiniment petit (micro et nanotechnologies), l'autre vers l'infiniment loin (télécommunication, multimédia) qui modifieront le marché du diagnostic de demain.

Il s'agit :

- d'une évolution de l'instrumentation vers la performance, la miniaturisation et la réduction des coûts,
- d'une modification de l'incidence des distances avec les techniques de télésurveillance.

Il est probable qu'à moyen terme ces voies soient explorées parallèlement :

- la première à des fins de recherche pour optimiser les stratégies de diagnostic,
- la seconde pour la réalisation en routine des diagnostics.

Les nanobiotechnologies

Les nanotechnologies correspondent au développement et à l'exploitation pratique de structures et de dispositifs à l'échelle nanométrique (entre 1 et 100 nanomètres).

Portées par l'engouement actuel des entreprises pour les avancées scientifiques à l'échelle nanométrique et par les efforts des différents gouvernements occidentaux pour la recherche dans ce domaine, les biotechnologies ouvrent de nouvelles voies d'innovation où les nanobiotechnologies constituent aujourd'hui un domaine de recherche à part entière. Elles représentent à ce jour plus d'un tiers des applications et recherches en nanotechnologies ; ainsi, sur 600 sociétés spécialisées en nanotechnologies, plus de 100 relèvent des nanobiotechnologies.

Applications envisagées des nanobiotechnologies dans l'industrie et l'alimentation :

<p><i>Industries pharmaceutiques, biotechnologies et biomédicales</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • nouveaux médicaments basés sur des nanostructures • systèmes de diffusion des médicaments qui ciblent des endroits précis dans le corps (vectorisation) • matériaux de remplacement biocompatibles avec les organes et les fluides humains • kits d'autodiagnostic pouvant être utilisés à domicile • outils de diagnostic in vitro et in vivo • senseurs pour des laboratoires qui tiennent sur une puce (Biopuces et biocapteurs) • matériaux pour la régénération des os et des tissus.
<p><i>Alimentation</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • développement de nouveaux ingrédients alimentaires • contrôle alimentaire • analyse bactérienne de l'eau

Les nanotechnologies et axes de recherche actuels en France

En France, les nanotechnologies sont une priorité. La mise en place du Réseau national de Micro-Nano Technologies (RMNT) en 1999 et la création d'un réseau de grandes centrales technologiques (situées à Grenoble, Toulouse, Lille et Paris) en 2003 ont permis la collaboration entre laboratoires publics et entreprises et le lancement de nombreux projets de recherche. Dans le domaine du diagnostic, **Biomerieux** a créé en mai 2001 **Apibio**, en partenariat avec le **CEA**. Grâce à l'utilisation des micro et nanotechnologies, l'entreprise a pour but de développer de

nouveaux tests de diagnostics et systèmes analytiques basés sur la biologie moléculaire dans le domaine des maladies infectieuses, de l'oncologie et du contrôle des procédés industriels.

Les nanotechnologies restent des technologies transversales, c'est-à-dire applicables à tous les secteurs de la biotechnologie, c'est principalement le domaine de la santé qui bénéficie actuellement de ces techniques innovantes. Cependant, les nanobiotechnologies intéressent plus largement tout le secteur de l'environnement et des sciences de la vie. Elles constituent un enjeu de développement économique important pour la France.

LES BIOTECHNOLOGIES MODERNES

Face à des problèmes planétaires comme le changement climatique et ses effets sur l'utilisation des sols, la production alimentaire et la santé humaine, les biotechnologies modernes devraient apporter les moyens, par de nouvelles ruptures technologiques, de relever ses défis. Elles pourraient également modifier durablement la façon dont l'économie fonctionne dans le monde.

2] LES BIOTECHNOLOGIES EN RÉGION AUVERGNE

Région de tradition industrielle et agricole, l'Auvergne dispose depuis longtemps d'une filière agroalimentaire importante couvrant bien l'ensemble des activités de l'amont à l'aval - de la semence au produit alimentaire élaboré.

2.1 Historique : du roquefort aux biotechnologies modernes

Dans l'immédiat après guerre, la "Société des Caves de Roquefort" créée à Aurillac (Cantal) une filiale, "L'Auvergne Laitière", qui va se spécialiser dans les techniques de culture d'une souche, la LCR 35. Rapidement son intérêt thérapeutique est démontré ; les probiotiques ⁽¹⁾ sont nés.

Les laboratoires Lyocentre, puis une unité de production sont créés (1954). Cette usine fera "souche" elle donnera naissance par scission à deux nouvelles sociétés, Lallemand et Biovitis.

Limagrain, quatrième semencier mondial, est le leader de cette filière non seulement par sa taille, mais aussi par sa position amont, qui lui donne les moyens d'influencer les évolutions technologiques et les innovations produits dans les métiers en aval.

L'Auvergne compte également une présence importante des industries de la santé, notamment à travers des implantations de grands groupes internationaux tels que MSD ou Aventis.

L'outil de recherche et de formation a également joué un rôle déterminant dans l'émergence et le développement des biotechnologies en Auvergne.

Pour combiner tout ce potentiel, un homme visionnaire, entrepreneur et fédérateur, le professeur Michel Renaud qui, dès le milieu des années 90, incitait ses doctorants à créer leur propre entreprise pour poursuivre et valoriser leurs travaux de recherche dans les biotechnologies, a joué un rôle déterminant. La majorité des PME biotechnologiques locales est issue de ses initiatives ou de son soutien. Il est également à l'origine de la création du Biopôle de Saint-Beauzire.

2.2 L'écosystème biotech en Auvergne

L'histoire des Biotechnologies est récente, sa déclinaison industrielle et économique encore plus. Limagrain en constitue la racine mère, aujourd'hui de jeunes pousses prometteuses sont venues la rejoindre à compter des années 2000.

2.2.1 Typologies des entreprises de Biotechs

On recense en Auvergne près d'une trentaine d'entreprises de biotechnologies modernes qui emploient près de 700 personnes. Elles génèrent en 2006 un chiffre d'affaires de 65 millions d'euros. Les entreprises auvergnates œuvrant dans les biotechnologies sont majoritairement représentées par des PME (effectif < 250 personnes) et surtout des TPE (effectif < 20 personnes). Généralement on retrouve ces sociétés référencées sous les codes NAF suivants : 244 C et 731 Z "recherche et développement en sciences physiques et naturelles".

• De jeunes PME : ≤ 10 ans

L'engouement des années 90 pour les nouvelles technologies, les progrès des travaux de séquençage du génome humain, ainsi que la loi du 12/7/1999 encadrant la possibilité de création d'entreprise par les chercheurs, ont favorisé l'essor du secteur des biotechnologies en Auvergne. Ainsi une vingtaine de start-up se sont créées dans les années 2000. La majorité des chefs d'entreprise de biotechnologies modernes sont eux-mêmes d'anciens chercheurs qui ont souhaité valoriser le fruit de leur recherche en créant leur propre société.

On peut aisément établir une corrélation entre l'âge de l'entreprise et son effectif, qui s'étoffe au fur et à mesure que la star-up se développe.

• Des PME très innovantes qui investissent sur du personnel hautement qualifié

Ce secteur de pointe en forte évolution investit de manière très importante dans la Recherche et le Développement. Cet investissement s'effectue tant à travers les hommes (matière

(1) Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries ou levures), ajoutés comme compléments à certains produits alimentaires, comme les yaourts ou les céréales par exemple, exerçant un effet théoriquement bénéfique sur la santé de l'hôte.

grise) que l'acquisition de matériel innovant. Contrairement à l'industrie traditionnelle, le nombre de cadres ingénieurs, docteurs chercheurs est relativement élevé (la plus petite start-up "intégrée" a, a minima, un docteur PhD⁽²⁾). L'axe recherche est prépondérant ; il représente 60 % des effectifs. Le fondateur de l'entreprise lui-même possède (le plus souvent) un profil scientifique et de fait dispose de compétences techniques et de relations fortes avec le monde académique (dont il est bien souvent issu).

Dans ce profil de société de biotechnologies où la recherche demeure le moteur du développement, il devient aussi important pour l'entreprise d'attirer des ressources humaines compétentes que d'avoir accès à des sources de financement (la priorité initiale). A mesure que les sociétés prennent de l'expansion, elles doivent impérativement bâtir une infrastructure de ressources humaines pour poursuivre leur croissance.

• Fiscalité : JEI et CIR comburant de la recherche

Les entreprises de biotechnologies ont su largement utiliser l'arsenal fiscal mis en place ces dernières années par l'État, pour pouvoir mieux financer leur développement.

Le statut de JEI (Jeunes entreprises Innovantes qui ont moins de 8 ans d'existence) : près de 80 % des des entreprises auvergnates du secteur bénéficient ou on pu bénéficier du statut de JEI, réalisant au passage une économie de près de 20 % sur leur masse salariale. Ces économies ont été aussitôt réinvesties en R&D (personnel) pour la majorité des entreprises, ou dans des nouveaux équipements.

Ce statut fiscal mis en place le 1^{er} janvier 2004, permet aux entreprises françaises de se situer parmi les pays les moins chers du monde (devant le Canada, les USA, le Royaume-Uni).

- Le C.I.R. (Crédit Impôt Recherche) : dynamisme de leur recherche oblige, les entreprises du secteur abondent toutes au C.I.R. (Crédit Impôt Recherche). A noter également, que les sociétés qui exercent pour partie une activité de prestation de R&D ont toutes obtenu l'agrément C.I.R., qu'elles utilisent dans leurs démarches commerciales.

• Un modèle économique "trépied"

L'échantillon d'entreprises de Biotechs auvergnates permet d'établir une distinction entre les :

- sociétés Biotechs "produits" qui ont pour vocation la mise au point de nouveaux produits (médicaments) qu'elles souhaitent commercialiser.
- sociétés Biotechs "service" qui ont pour vocation de développer de nouvelles applications pour le compte d'autres sociétés de Biotechs ou autre.

Pour assurer leur pérennité et financer leur développement, la majorité des entreprises rencontrées développent un modèle économique hybride, qui combine les deux :

- développement de produits "propres",
- commercialisation de technologies sous forme de licence,
- prestations de services (comme des prestations intellectuelles (recherche à façon), analytiques, formation...). Cependant toutes accordent une part prépondérante aux travaux de R&D, source de revenus à court terme (valorisation) ou d'investissement pour le futur (ce capital sera pris en considération par les investisseurs potentiels). Si les savoir-faire mis en œuvre sont très variés, les entreprises privilégient toujours les prestations de R&D qui leur assureront un retour pécuniaire (vente de la prestation) tout en augmentant les acquis scientifiques de la société.

• Un capital ouvert aux capitaux risqués

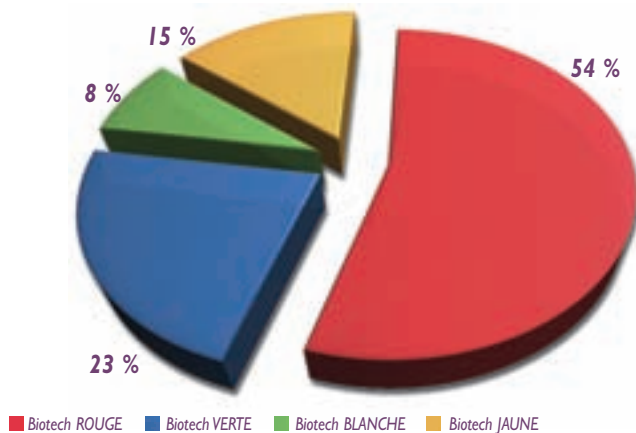
Lors de la création de l'entreprise, le capital social se constitue par les apports personnels du créateur et de ses proches : le "love money". Puis rapidement et, contrairement à l'industrie traditionnelle, le créateur va devoir recourir à une ouverture de son capital (capitaux risqués), via des investisseurs, en réalisant son premier tour de table (en matière d'amorçage). Pour poursuivre son développement, l'entreprise devra successivement, à chaque franchissement d'une étape-clé, réaliser un nouveau tour de table. Ainsi l'entreprise peut aller jusqu'à l'entrée en bourse si un besoin important de capitalisation se fait sentir (notamment pour conquérir de nouveaux marchés). Peu d'entreprises de Biotechnologies (11) ont atteint ce stade en France, et une seule en Auvergne : Metabolic Explorer.

Les chefs d'entreprise rencontrés déplorent la difficulté à "accrocher" des investisseurs potentiels, ce qui limite le développement des entreprises : taille critique, accès et positionnement durable sur les marchés internationaux.

(2) Docteur qui possède un doctorat de recherche (Ph.D.) ; diplôme de 3^e cycle qui requiert la rédaction d'une thèse de doctorat.

• Des secteurs d'activités très variés

Répartition des entreprises de biotechnologies par secteur, en Auvergne



Le profil des Biotechs auvergnats suit le modèle national ; ainsi les entreprises de Biotechnologies liées aux secteurs pharmacie-santé (y compris cosmétologie et nutraceutique) dominent le territoire, en nombre d'entreprise. Néanmoins, c'est pour son volet biotechnologies vertes (Limagrain, Biogemma) que la région Auvergne est reconnue.

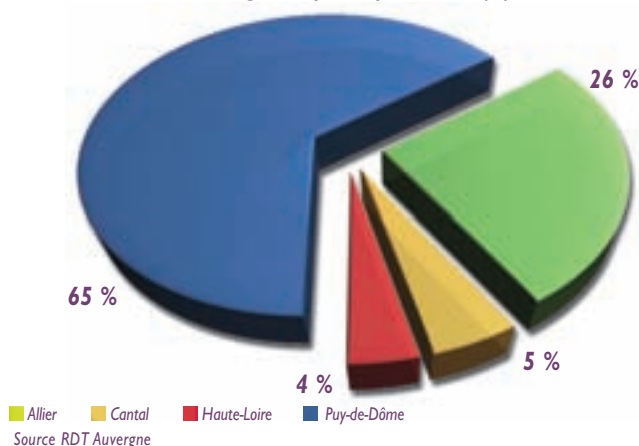
Des activités concentrées géographiquement

Au fil de l'histoire, certains territoires se sont spécialisés dans un secteur des biotechnologies. Ainsi le Cantal (la région Aurillacoise) s'est forgé une notoriété dans la production de probiotiques, alors que le Puy-de-Dôme, grâce à la présence de Limagrain et de l'Inra, est mondialement connu dans le domaine des agrobiotechnologies.

Quant au Biopôle de Saint-Beauzire, bénéficiant de la proximité des unités de recherches académiques (pharmacie et médecine) et de son incubateur Busi, il se crée une notoriété dans le secteur pharma-santé ; il concentre la majeure partie des sociétés de biotechnologies auvergnates.

Le département de l'Allier cultive son image historique de "beauté et forme" grâce à la cosmétologie et la nutrition.

Répartition des entreprises de biotechnologies auvergnates par département (%)



Source RDT Auvergne

2.2.2. Organisation du secteur des biotechnologies en Auvergne

• Les clients

En général, la famille de biotechnologies à laquelle appartient une société de biotechnologies conditionne la nature de sa clientèle.

Les clients des entreprises de biotechnologies sont principalement constitués par de grands groupes issus du secteur de la santé, comme les grands laboratoires pharmaceutiques médicaux de diagnostics ou de recherche ou plus directement certains établissements de soins.

De même, les PME qui œuvrent dans la cosmétologie sont les fournisseurs de principes actifs pour des sociétés de renommées internationales, comme L'Oréal ou Estée Lauder. Cette remarque s'applique également aux sociétés de biotechnologies qui proposent des spécialités nutritionnelles ou des alicaments. Dans ce cas de figure, les clients seront autant des industries agroalimentaires (pour lesquelles l'aliment santé devient un argument marketing fort) que le secteur de la pharmacie.

Ainsi, certaines sociétés dont le savoir-faire se positionne à la frontière de plusieurs secteurs d'activités très différents, pourront diversifier la cible de leurs clients.

Dans le domaine de l'environnement où les biotechnologies jouent un rôle de plus en plus important (procédés de recyclage, biorémédiation...), les entreprises possèdent un portefeuille de clients beaucoup plus diversifiés, où les grands comptes sont moins omniprésents mais diffus et plus concentrés sur le territoire national.

Il est clair que les biotechnologies en Auvergne ne constituent pas une filière (au sens de Durkheim)⁽³⁾ évoquant une certaine linéarité allant de la production de base en amont à un réseau commercial fondée sur une famille bien déterminée de produits transformés. Transversalité oblige, le modèle auvergnat s'apparente plus au concept de "système productif" fondé sur la proximité de produits ou de technologies appartenant à des filières différentes et impliquant des partenariats entre entreprises de différents secteurs ainsi qu'une organisation beaucoup plus interdisciplinaire de la R&D.

Les entreprises du secteur des biotechnologies raisonnent en termes d'écosystème dans lequel les clients sont perçus comme des partenaires dont le but commun est de répondre aux attentes du client final. Les fournisseurs et l'ensemble des parties prenantes interagissent.

Dans cet écosystème, l'espace des projets ne se limite pas à une géographie administrative, mais peut aller même au-delà des frontières nationales.

(3) Regroupement de compétences d'activités complémentaires capables de s'organiser en une chaîne de valeurs regroupant l'ensemble des compétences permettant de satisfaire les besoins d'un marché.

Vers un écosystème d'affaires "biotech"

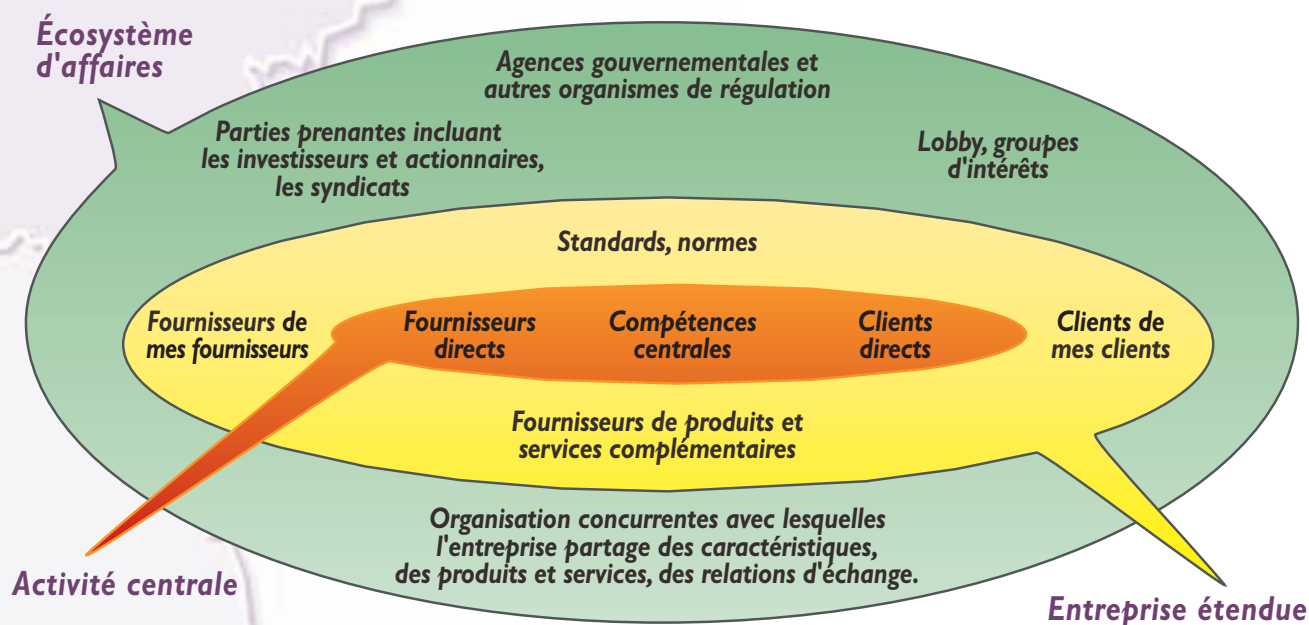
Définition

Écosystème d'affaires : "l'ensemble des relations (verticales, horizontales et transversales ; directes ou non ; formalisées ou non) entre acteurs hétérogènes guidés par la promotion d'une

ressource commune et d'une idéologie qui entraîne le développement de compétences partagées" (compétences écosystémiques - Gueguen et Al. 2004).

Panorama des biotechnologies

Xavier Parisot (adapté de Moore (1996) par Gueguen et Torrès (2004))



• Les fournisseurs

Globalement, le secteur des biotechnologies fait appel à des fournisseurs essentiellement composés d'entreprises de fabrication d'équipement mécanique, plastique, textile ou électronique. Il s'agit souvent d'activités de hautes précisions spécifiques par la nature des matériels ou des matériaux élaborés, dans des conditions sanitaires drastiques (salle blanche...).

Plus en aval sur la filière santé-pharma on retrouve des prestataires de services de proximité qui interviennent de façon récurrente pour réaliser des analyses microbiologiques, ou encore élaborer des lots cliniques...

Le segment de la cosmétologie, voire celui de la nutrition santé, se voient confrontés à la difficulté de l'approvisionnement en produits certifiés d'origine biologique qui ne se trouvent pas forcément sur le territoire.

• Développement commercial et position à l'export

Les marchés liés aux biotechnologies, sont généralement des marchés de niche, nécessitant une très forte expertise.

Les biotechnologies dites "produits" n'ont pas accès rapidement au marché. Elles se consacrent à la recherche au cours de leurs

premières années d'existence (tout en commercialisant des prestations de services). Il semble donc opportun pour le chef d'entreprise d'effectuer lui-même une partie de ses démarches commerciales ; c'est donc lui qui rencontrera le client, de façon à bien cerner le marché, les attentes du client, et ainsi à détecter, voire anticiper, les évolutions ou mutations des projets.

De l'avis de l'ensemble des PME rencontrées, l'export est considéré comme un vecteur de croissance économique important et indispensable quel que soit le secteur d'activité. Cependant, aujourd'hui cette voie de développement n'est pas encore suffisamment exploitée par les PME, pour des raisons structurelles (faute de moyens financiers, humains...). Les principaux marchés ciblés sont :

- l'Europe,
- les USA,
- l'Asie,
- les pays émergents.

Exception faite des multinationales comme Limagrain qui possèdent des implantations dans le monde entier, les PME restent ancrées sur le territoire national. Cependant, elles envisagent à long terme un déploiement sur l'international par croissance externe.

• **Les concurrents**

A l'échelle du territoire, peu d'entreprises sont concurrentes, elles jouent la carte de la complémentarité afin de consolider ensemble leur offre commerciale. En revanche, la concurrence internationale, européenne et américaine, s'accroît. Dans certains domaines applicatifs en lien avec le secteur de la santé, les entreprises ont découvert une concurrence prégnante des pays émergents issus du BRIC et, en particulier, de l'Asie, avec la Chine et l'Inde.

limitées par les capacités des nouvelles technologies de l'informatique. Aussi des besoins sur des profils "particulier" qui mixent des doubles compétences techniques (exemple : informatique et une spécialisation en génomique) sont fréquents.

Les chefs d'entreprises semblent préoccupés par la pénurie de main d'œuvre compétente dans certaines disciplines, (à l'échelon des cadres), comme le réglementaire, le juridique, le marketing, la finance, les activités cliniques ou encore les systèmes de distribution.

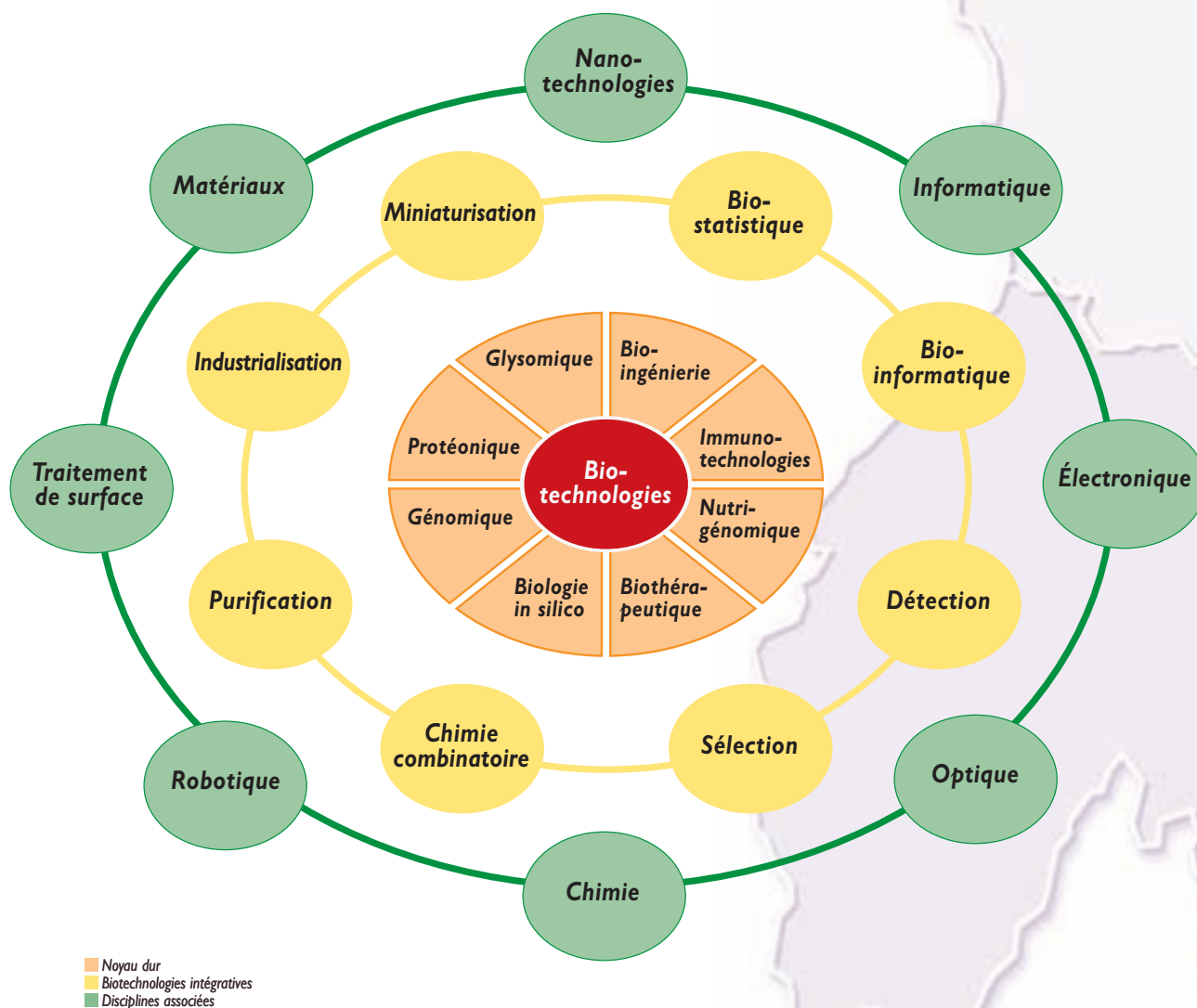
Les difficultés s'accroissent pour les chefs d'entreprises auvergnats dès lors que le profil recherché est très pointu et qu'il faut l'attirer en Auvergne, car la région souffre d'une image austère : peu attractive, et enclavée. L'emploi du conjoint est le troisième frein rencontré par les recruteurs, lors de l'embauche d'un cadre de haut niveau. Aussi il n'est pas rare de rencontrer des entreprises qui emploient des "célibataires géographiques" à mi-temps en favorisant le télé travail, dans la mesure du possible. A l'inverse, certaines sociétés jouent du manque d'attractivité de la région pour tester la réelle motivation des cadres engagés.

2.3. Atouts, menaces et contraintes du territoire

Ressources humaines, démographie et territoire

Les entreprises de biotechnologies sont pourvoyeuses d'emplois très spécialisés et de haut niveau. Les pyramides des âges au sein de ces entreprises restent assez jeunes et présentent un exemple de parité homme / femme.

Dans ce milieu, les connaissances et les compétences requises évoluent en permanence et continueront d'évoluer très rapidement,



Les formations locales

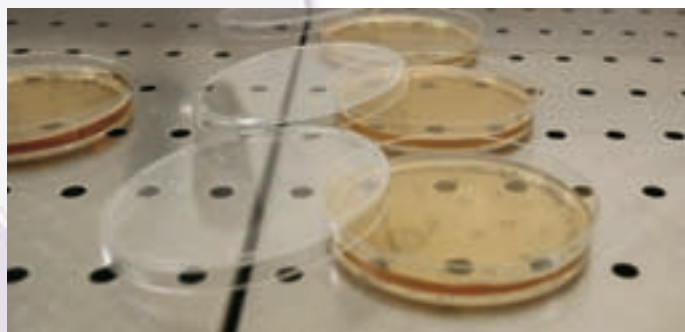
Une étude du LEEM (2006) dénombre en Auvergne 14 formations initiales spécifiques aux biotechnologies (portant uniquement sur les biotechnologies ou intégrant dans leur programme une partie considérable sur le sujet), allant de bac+2 (IU. et BTS) à bac+8.

La région offre des formations diplômantes de haut niveau via :

- ses écoles d'ingénieurs (Polytech Clermont ex. CUST, ENSCCF et ENITA),
- ses universités : Blaise Pascal et l'Université d'Auvergne
- ses facultés de Médecine et de Pharmacie.

Cette offre de formation est à mettre en cohérence avec le nombre d'entreprises de biotechnologies implantées en région. Ces dernières, bien que assez satisfaites par les formations proposées, souhaiteraient voir se développer des doubles expertises renforçant les disciplines traditionnelles des sciences du vivant par les sciences de l'ingénieur.

Les sociétés de biotechnologies sont confrontées à des défis majeurs en terme d'innovation ; elles doivent maîtriser de nombreuses disciplines (cf. diagramme ci-contre), il est donc nécessaire que les structures de formations s'adaptent, voire anticipent, les nouveaux besoins, comme la bioinformatique, la biostatistique, tout en confortant des enseignements plus classiques comme la réglementation, les brevets..., le management des hommes et de l'entreprise.



La recherche

La formation locale s'adosse également sur des pôles de recherches relativement actifs en matière de sciences du vivant et de biotechnologies. Des unités prestigieuses, comme l'INRA situé à Theix (28 unités de recherches qui en fait l'un des premiers INRA français), l'INSERM, le CEMAGREF, le CRNH, ou encore le CNRS contribuent aux développements des biotechnologies en Auvergne.

Sachant que le CNRS (20 %) et l'INSERM (14 %) sont les deux principaux déposants de brevets en France en matière de biomédicaments, suivis par les Universités (13 %), que le brevet peut être considéré comme un bon indicateur de l'innovation, l'Auvergne dispose donc d'un outil de recherche significatif et reconnu.

Logistique, infrastructures, échanges avec l'extérieur

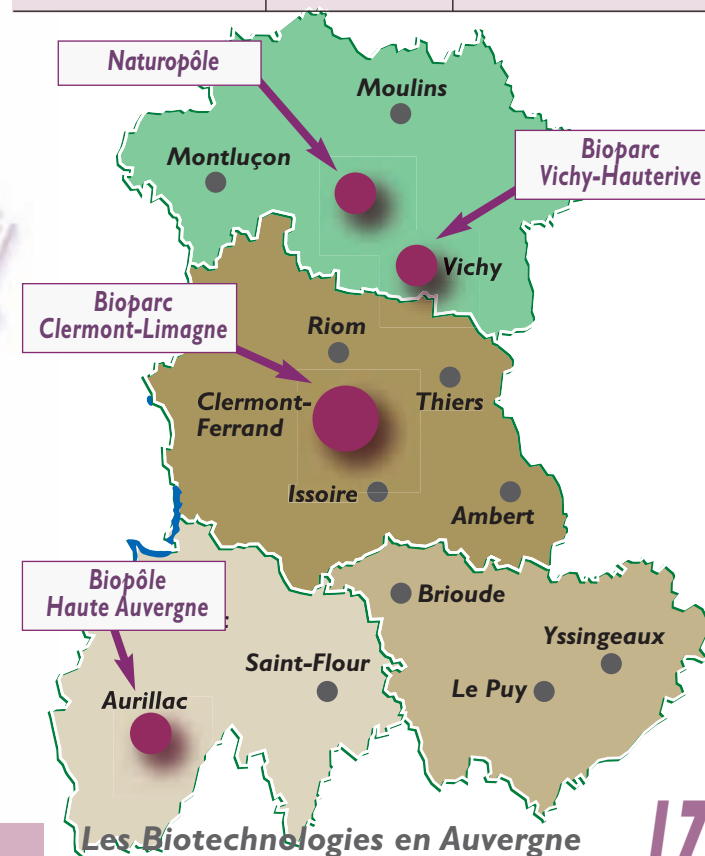
Les entreprises de biotechnologies ne résonnent pas leur écosystème à l'échelle d'un territoire régional, elles ont l'obligation de se créer des réseaux nationaux à minima. Si les start-up possèdent un seul site de production, les entreprises plus mûres ou les grandes entreprises se doivent d'avoir des accès aisés hors région vers l'international. L'infrastructure en général et les moyens de transport (avion et train) qui irriguent l'Auvergne sont perçus comme une faiblesse régionale, pénalisant le développement de certaines entreprises (tant pour leurs propres besoins que pour l'accueil des clients européens). Ainsi certaines entreprises réfléchissent aujourd'hui à mettre en commun des moyens de transports rapides (exemple : avions privés) pour pallier ces carences. La logistique est également jugée pénalisante.

A l'inverse et, au cas particulier près, la présence d'une animalerie au sein de l'université a contribué à la création d'une entreprise localement.

Les appuis territoriaux

En Auvergne, comme dans bon nombre de régions françaises, les entreprises de biotechnologies ont eu tendance à se regrouper sur des parcs thématiques. Il en existe 4 répartis dans 3 départements :

Bioparc	Lieu	Thème
Bioparc Clermont-Limagne	Saint-Beauzire (63)	Technologies du vivant
Bioparc Vichy-Hauterive	Hauterive (03)	Santé beauté forme et biomédical
Naturopôle	Gannat (03)	Végétal et produits naturels
Biopôle de Haute-Auvergne	Aurillac (15)	Industries agroalimentaires et filière lait



S'ils ne constituent pas encore totalement des clusters, en revanche, ils facilitent la création et l'implantation d'entreprises innovantes au sein de la région, grâce à un accompagnement personnalisé depuis l'incubation jusqu'aux premières années d'activités. Ainsi "BUSI" (basée sur le Biopôle Clermont-Limagne), l'un des tout premiers incubateurs créés en France accueille des entreprises innovantes en cours de développement, centrées sur le domaine du vivant.

Outre l'hébergement, ces jeunes sociétés peuvent bénéficier d'un accompagnement privilégié en terme d'assistance scientifique, technologique, commerciale, financière et juridique. À leur sortie de l'incubateur, les start-up choisissent bien souvent de s'installer définitivement sur le biopôle.

En Europe on rencontre plusieurs pôles économiques dédiés aux biotechnologies. Ces bio clusters regroupent des laboratoires, des centres de recherche, des entreprises, des structures d'aide au développement (associations, incubateurs), des organismes dédiés à la formation. Ils sont le résultat d'une volonté politique forte d'afficher une ambition en matière de biotechnologies.

Suivant ce modèle, la région Auvergne a souhaité mettre en place une politique forte en faveur des biotechnologies. Outre des capacités d'accueil à proximité des laboratoires et des universités (ZAT : Zone d'Accueil Temporaire), la région a institué des dispositifs spécifiques de soutien qui viennent étayer le développement des entreprises dès les premières années de sa création ou ante création.

JEREMIE-Auvergne a ainsi en charge, via un soutien au capital amorçage et démarrage dédié aux entreprises innovantes, d'accompagner la montée en charge progressive de la dynamique innovation en Auvergne, en suivant les orientations prescrites par la "Stratégie régionale de l'innovation d'Auvergne".

Une cellule de valorisation spécialisée dans les biotechnologies détecte et propose aux financeurs les projets les plus prometteurs, afin de favoriser l'essaimage et le transfert de technologie, issus des centres de recherche publics.

La relation avec la population

Sujet de controverses par excellence, les biotechnologies ne sont pas toujours perçues favorablement par le grand public.

La culture des OGM demeure un sujet de fortes polémiques (maïs transgénique), occultant la problématique de la transgénèse en général. Ce sont les secteurs des biotechnologies vertes (agrofournitures et alimentation) qui souffrent le plus d'une mauvaise image de marque, contrairement aux autres secteurs d'activités qui bénéficient d'une relativement bonne acceptation et ce, d'autant que la culture d'un MGM (micro-organisme génétiquement modifié) peut sauver la vie d'un être humain.

Cette opposition est d'autant plus prégnante⁽⁴⁾ dès lors qu'on aborde le délicat sujet des nanotechnologies et que les

explications scientifiques demeurent trop éloignées des débats philosophiques qu'elles soulèvent.

La problématique de l'acceptation des OGM (la fabrication puis de la culture des OGM en pleins champs) demeure un sujet sensible en région Auvergne. Des sociétés de biotechnologies ont périéclité, d'autres se disent prêtes à s'expatrier (aux USA) pour pouvoir poursuivre leur recherche et leur développement.

2.4. État de la coopération régionale au sein de la filière

Contrairement aux secteurs industriels traditionnels, comme l'automobile ou l'aéronautique, les entreprises du secteur des biotechnologies ont su tisser un réseau de coopération partenariale autour d'elles. L'une de leur principale caractéristique réside dans leur capacité à établir des relations interentreprises très importantes, tant au niveau intra que inter sectoriel ; les clients sont avant tout des partenaires.

Dès leur création, les entreprises de biotechnologies s'entourent d'un réseau de partenaires conséquents qui croît avec l'âge de la société. Ils sont issus majoritairement de la recherche académique (de nombreuses études universitaires conduisent à la création de spin-off afin de réaliser la mise en œuvre industrielle) puis du monde industriel. En Auvergne, on constate une évolution vers le partenariat intra et intersectoriel, dès lors que les activités sont complémentaires technologiquement, pour le secteur d'application ou pour le client.

Conséquence, une filière "Douleur" vient de se créer. Elle est constituée principalement par les sociétés Nucléica, Aphis Pharmaceutical, ANS Biotechs, ainsi que les équipes du professeur Alain Echalié.

Dans le domaine de l'environnement (et sous l'impulsion des pouvoirs publics) une association E2IA est née. Elle regroupe des acteurs complémentaires entre eux et issus de secteurs différents :

- des biotechnologies : Biobasic Environnement,
- des TIC : Numtech,
- bureau d'études : Sols Solutions,

dont l'objectif commun est de proposer une gamme complète de prestations dans le secteur des traitements des sols, avec une dimension européenne.

Autre caractéristique de ce secteur, la coopération inter-entreprise ne se limite pas aux frontières régionales, mais va bien au delà. La vision partenariale des chefs d'entreprise est à minima nationale, voire européenne. Il faut y voir la conjugaison de deux phénomènes :

- la "camaraderie" académique,
- la création des pôles de compétitivités qui promeuvent et financent partiellement la R&D collaborative, notamment à l'international.

(4) Lors du débat sur les nanotechnologies, organisé en 2009 par la Commission Nationale du Débat Public (CNDP), une personne affirmait dans la salle : "pour faire un débat, nous n'avons pas besoin de nous adresser à des experts. Les nanotechnologies ne sont pas des affaires d'experts, mais une affaire sociale, politique, philosophique".

En Auvergne, le pôle “Céréales Vallée” incarne cette tendance pour le secteur des biotechnologies vertes et blanches.

Dans le secteur des biotechnologies rouges, les entreprises auvergnates tissent des liens étroits avec leurs homologues des pôles “Alsace Biovalley” ou “Lyon Biopôle” qui traitent des thématiques similaires ; les compétences locales sont complémentaires.

L'analyse du secteur des biotechnologies en Auvergne, met en évidence un développement conséquent de la filière, sur l'amont c'est-à-dire la Recherche (fondamentale et appliquée), et ce, quel que soit le secteur. En revanche l'aval (la production et la distribution aux clients) reste déficitaire, exception faite d'une partie du secteur des biotechnologies vertes. La présence historique de Limagrain et de ses filiales a permis de développer la majorité des maillons d'une filière depuis la ressource jusqu'aux industriels qui vont transformer les produits sur le territoire (Bruggën, Jacquet), via un modèle d'intégration verticale.

On peut donc considérer que seul le cluster “biotechnologie alimentation/nutrition” est bien représenté en région. Tous les ingrédients sont réunis depuis l'amont jusqu'à l'aval : recherche, formation bioacteurs industriels.

Ce cluster offre le plus grand dénominateur commun avec l'ensemble des acteurs des biotechnologies, en région Auvergne.

Les acteurs des biotechnologies relevant d'autres secteurs ambitionnent à leur tour de pouvoir construire, à défaut d'une filière, un cluster technologique reconnu internationalement. Ainsi le Cantal se “spécialise” sur les probiotiques, alors qu'une “plate-forme antalgique” se construit sur Clermont-Ferrand pour ce qui relève des biotechnologies rouges.

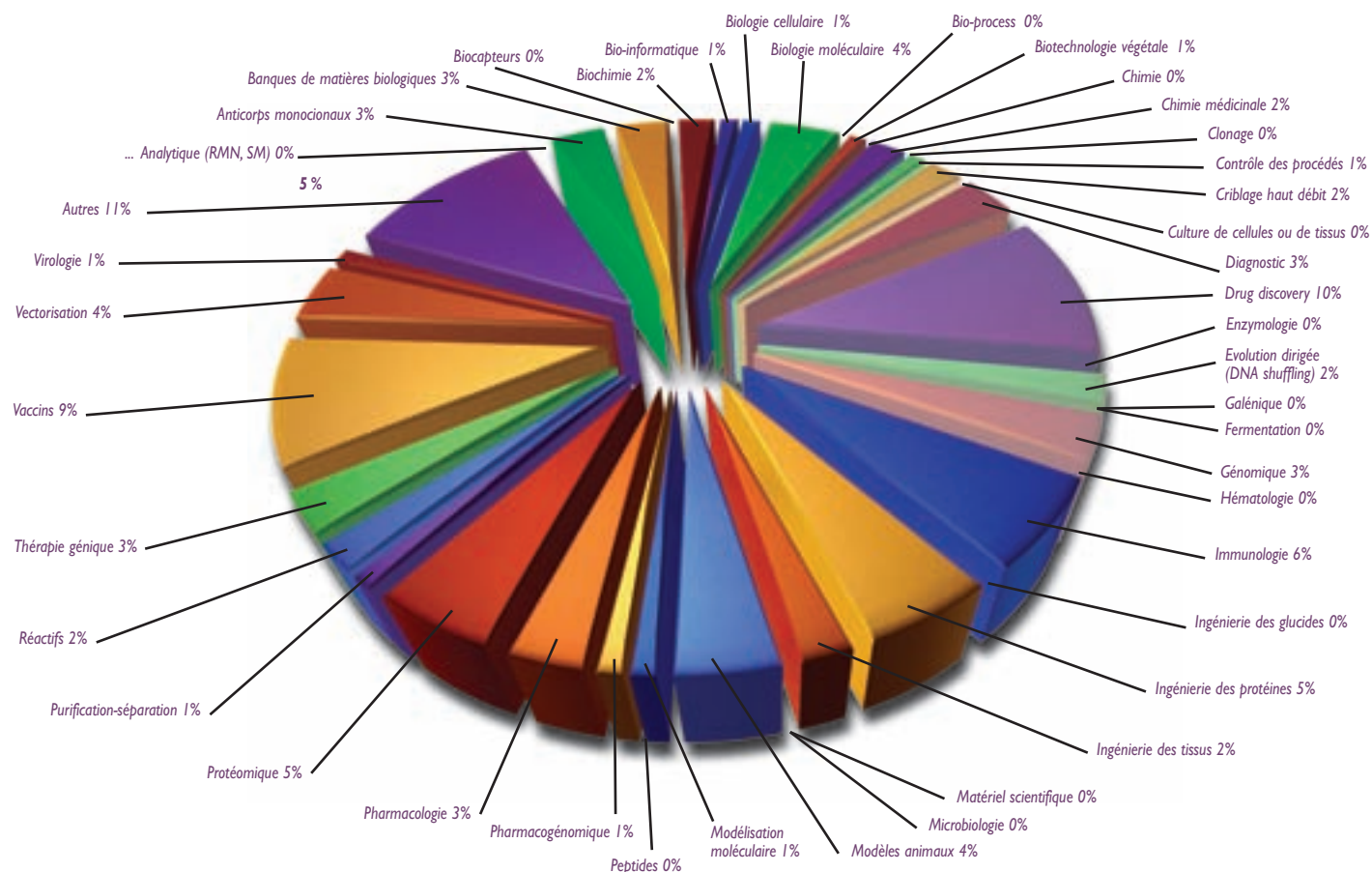
A défaut de filière, au sens vertical du terme, l'Auvergne rassemble des maillons technologiques des biotechnologies qui doivent interagir avec d'autres acteurs du secteur pour compléter la chaîne de valeur.

2.5. État technologique de la filière au plan régional

2.5.1. Évolutions technologiques du secteur :

Les différents secteurs des biotechnologies font appel à de multiples disciplines et technologies comme le criblage haut débit, la vectorisation, la bio-informatique... Toutes les entreprises rencontrées s'emploient à déployer en interne les dernières avancées scientifiques pour rendre leur R&D plus efficace et engendrer la rupture technologique qui permettra de prendre une avancée sur les concurrents.

Diversification technologique des entreprises de biotechnologies



La panoplie des technologies utilisées au sein des entreprises auvergnates est très diversifiée. L'échelon national peut être considéré comme une homothétie du développement technologique local. Toutefois, en Auvergne, un accent particulier est mis sur les technologies liées à la biologie végétale, compte tenu de l'activité des sociétés telles que : Delbard, Michelin, Biogemma ou Limagrain.

2.5.2. La capacité d'innovation, un enjeu majeur de développement du secteur

L'espace central (Auvergne) se distingue des autres régions françaises par le niveau de sa recherche en matière de génomique végétale et de nutrition humaine. Près de 1500 chercheurs sont employés dans les laboratoires publics et privés pour favoriser la recherche en matière de :

- génomique végétale (cartographie du génome, amélioration génétique des végétaux, qualité et stabilité en fonction des conditions environnementales),
- nutrition humaine (métabolisme protéine-énergétique, biodisponibilité des micro-nutriments),
- santé humaine (interactions génétiques et cellulaires, neuro-psycho-pharmacologie...).

Pour partie, les fruits de ces recherches conduisent à la création de spin-off afin de réaliser la mise en œuvre industrielle.

La capacité d'innovation des entreprises est "boostée" par les relations partenariales établies avec leurs clients, considérés comme des partenaires industriels. Les pôles de compétitivité et en particulier le modèle des appels à projets de type FUI, exacerbe ce mode de fonctionnement en réseau, pour des entreprises qui possèdent une tendance naturelle à tisser des liens avec le monde de la recherche académique (CUST, INSERM, INRA...), en France ou à l'étranger.

2.5.3. Capacité à protéger ses innovations

Comme vu précédemment, le modèle économique "hybride" développé par ces entreprises est bâti pour permettre de développer la Propriété Intellectuelle (PI) de la société et de la renforcer. La R&D demeurant la raison d'être de ces sociétés ; l'ensemble des entreprises déposent des brevets. Ainsi le portefeuille PI s'accroît avec l'âge de l'entreprise.

Selon leur stratégie, les chefs d'entreprises choisissent, soit d'exploiter les brevets qu'elles déposent, ou au contraire, d'utiliser le brevet qu'elles ont en licence, soit de licencier une partie de leurs brevets (pour assurer un revenu). Le brevet est devenu un moyen de financer la recherche propre à l'entreprise.

Les sociétés auvergnates de biotechnologies sont particulièrement dynamiques dans ce domaine.

Si la PI est résolument placée au cœur de la stratégie de ces entreprises, la veille (défensive voire offensive) demeure un outil de travail pour développer les entreprises, protéger leur patrimoine (matériel et immatériel). Dans ce secteur sensible, certaines entreprises régionales sont d'ailleurs victimes de tentatives hostiles à leur égard.

2.5.4. Les biotechnologies et le développement durable : vers une économie plus responsable

En 1913, à la naissance des biotechnologies modernes, ces dernières revêtaient déjà la dimension développement durable, puisque l'idée initiale, au début du XX^e siècle, consistait à utiliser les biotechnologies pour mieux nourrir (qualitativement et quantitativement) les populations, tout en développant une économie pourvoyeuse d'emplois.

Depuis lors, quel que soit le secteur d'application et plus que jamais, les enjeux du développement durable sont mis en avant et deviennent un moteur de développement. Un leitmotiv prégnant revient : "nourrir toutes les populations, tout en préservant l'environnement, en diminuant la consommation d'intrants et d'eau". Ainsi les biotechnologies remplissent la règle des 3P (People, Planet et Profit) :

- impact social concrétisé par la création d'emploi,
- réduction de l'impact environnemental par l'énergie.
- impact économique grâce à la réduction des coûts de production et l'augmentation des revenus au travers de nouveaux produits et procédés à haute valeur ajoutée.

Le développement durable trouve des déclinaisons dans l'ensemble des secteurs applicatifs des biotechnologies.

Ces objectifs de développement durable sont portés par le pôle de compétitivité "Céréales vallée", et au delà dans tous les secteurs applicatifs des biotechnologies vertes (avec Limagrain et l'INRA comme locomotives).

Cette préoccupation constitue également la colonne vertébrale du secteur des biotechnologies blanches qui recherchent et proposent des solutions alternatives aux énergies fossiles non renouvelables pour l'industrie pétrochimique (carburant de troisième génération, production d'acides aminés par voie biochimique), ou encore production de polymères biodégradables.

Ainsi au sein du Pôle de compétitivité "Céréales Vallée", des industriels de l'extrusion plastique et des "semenciers" s'associent pour élaborer des emballages techniques en polymères biodégradables, au sein de projets collaboratifs.

L'intérêt manifeste dans le Développement Durable, des applications des biotechnologies peut être illustré sur l'exemple d'Éthanol :

- pour réduire les émissions de gaz polluants,
- pour préserver les ressources naturelles.

En cycle complet, production, transfert et consommation :

- 1 litre d'essence = 3,1 kg de CO₂,
- 1 litre d'éthanol (production chimique) = 2,3 kg de CO₂,
- 1 litre d'éthanol (production biotechnologique) = 15 g de CO₂.

Quant au secteur des biotechnologies dites "rouges", elles se donnent comme objectif d'anticiper le vieillissement des

populations, tout en leur apportant une qualité de soins mieux ciblés, en proposant des réponses sur les maladies comme le cancer, la maladie d'Alzheimer...

Ainsi il apparaît que les biotechnologies sont "génétiquement" programmées pour répondre aux enjeux du développement durable.

2.5.5. Matrice SWOT des biotechnologies

Swot des biotechnologies en Auvergne

FORCES

- Implantations historiques de laboratoires (Limagrain, INRA) et de pharmas (Riom),
- Implantation du Biopôle de Saint-Beauzire,
- Naturopôle de Vichy,
- Assez bonne structuration du soutien au développement,
- Volontés politiques fortes en faveur des Biotechnologies,
- Formation locale de bon niveau et pluridisciplinaire (CUST, ENITA).

FAIBLESSES

- Activités des entreprises Biotech très disparates,
- Développements très coûteux, risqués et longs (> 10 ans). Gestion de P.I. (propriété intellectuelle) délicate,
- Secteur très jeune et sous-capitalisé,
- Frilosité des capitaux risqués,
- Start-up - taille critique,
- Absence de coopération entre les acteurs locaux,
- Absence de plate-forme régionale ou de plateaux techniques,
- Faible présence à l'international.

OPPORTUNITÉS

- Externalisation de la R&D (pharma) vers les PME Biotech,
- Marchés (de niche) - parfois vierges et émergents - internationaux à forte demande et en croissance,
- Développement fort du marché de la nutraceutique et de la cosmétique,
- Fin de la protection des blockbusters,
- Tradition nationale de forte exportation de médicaments,
- Mutation forte dans les industries pharma traditionnelles vers Biotech,
- Présence de 2 pôles de compétitivités (Céréales Vallée et Innoviandes),
- Création de fonds de soutien aux entreprises (Jeremie).

MENACES

- Concurrence et avance considérable des États-Unis, de l'Allemagne, d'autres européens,
- Emergence rapide de l'Asie et de l'Inde,
- Délocalisation vers les pays de l'Est, y compris pour les activités de recherche,
- Rachats par des entreprises/investisseurs étrangers,
- Blocages pour raisons d'éthique (image négative OGM),
- Législation.

3] TENDANCES ET PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION À VENIR POUR LES BIOTECHNOLOGIES

3.1 Les tendances sectorielles actuelles

Biotechs rouges

L'industrie pharmaceutique mondiale est en pleine mutation, entraînant une refonte de sa chaîne de valeur historique, sous l'impulsion d'un recours accru à l'externalisation [production CRO (Contract Research Organization), R&D interne] et du développement des biotechnologies.

Pour préserver son chiffre d'affaires, elle réoriente sa stratégie vers des médicaments de spécialités vendus à prix élevé (alors que les blockbusters⁽⁵⁾ sont axés sur les pathologies de masse). Dans ce climat ce sont les sociétés de biotechnologies qui vont contribuer le plus souvent à la première mise sur le marché d'un nouveau produit. Elles constituent le relais d'innovation de l'industrie pharmaceutique vers les thérapies ciblées : les biotechnologies permettent de réaliser un diagnostic plus précoce, plus précis de la maladie → choix de la molécule en fonction du profil génétique et métabolique du patient → administration plus précise et spécifique du principe actif.

Le marché biopharmaceutique croît de 15 % par an. En 2011 il devrait atteindre 14 % du marché pharmaceutique total, quadruplant ainsi les besoins en production de ces molécules dans les conditions GMP (Good Manufacturing Product). Ce qui pourrait faire émerger de nouvelles CMO (Contract Manufacturing Organization) et CRO - firmes de recherche sous contrat - et développer ce marché de plus de 16 % par an.

Les technologies pour la santé, situées à la croisée de mondes technologiques totalement différents : TIC, pharmacie et biotechnologie, matériaux et ingénieries, constituent un secteur particulièrement intéressant et porteur. L'interface entre les briques technologiques de ces trois univers est vectrice d'innovation à tous les stades du système de santé : prévention, dépistage, diagnostic, action thérapeutique et son suivi. Trois groupes technologiques sont particulièrement liés au développement des biotechs :

- l'imagerie fonctionnelle,
- l'ingénierie tissulaire,
- le diagnostic in vitro (+ 6,1 % en 2009).

Quant au diagnostic moléculaire, il croît très rapidement de 20 % par an.

Biotechs vertes

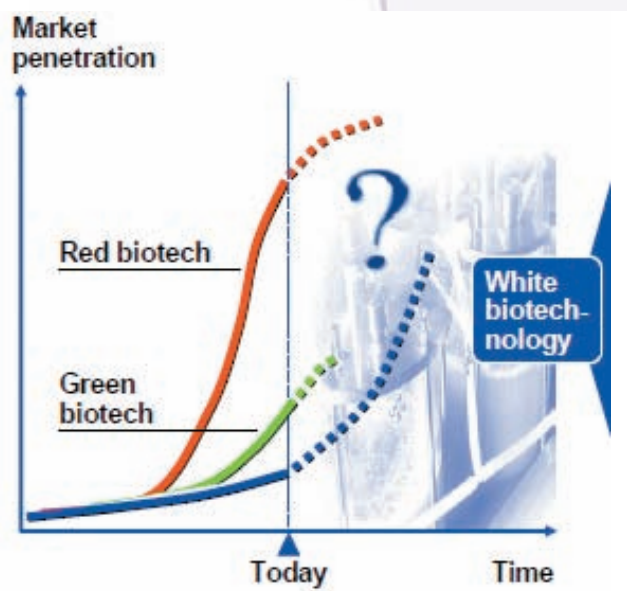
Malgré une version souvent polémique des biotechs agricoles, ces dernières s'intègrent souvent parfaitement à la réflexion actuelle de la société quant à l'impact de nos modes de vie, à la fois sur la

santé humaine, animale et sur l'environnement. Le marché s'ouvre à des produits dits "alternatifs" comme les stimulateurs de défenses naturelles dont le futur est de remplacer les produits phyto-sanitaires conventionnels condamnés par un durcissement de la réglementation. Promus à un bel avenir, ils sont confrontés cependant à des difficultés techniques liées à leur formulation.

Biotechs blanches

Les biotechs sont d'ores et déjà largement utilisées dans de nombreux procédés industriels. En cumulé, les marchés cibles pour les biotechs représentent un potentiel gigantesque.

D'après Mc Kinsey la pénétration des biotechs dans l'industrie chimique (1 323 milliards d'euros en 2004) atteint 6 à 12 % en 2010 et peut atteindre 60 % pour la chimie fine.



Source : Mkinsey - février 2009 "White biotechnology"

A titre d'exemple, le marché des biocatalyseurs permettant d'obtenir des substances (jusqu'à obtenues par des processus chimiques très lourds) devrait passer de 50 milliards d'euros (en 2005) à 160 milliards d'euros dès 2010 !

Dans la même mouvance, la cosmétique et la nutrition santé surfent à leur manière sur la vague "environnement-nature-santé". Cet argument marketing très prégnant bénéficie par ricochet aux biotechs. Les produits d'origine naturelle apportent cette caution et nécessitent donc d'avoir recours à des procédés d'extraction et de purification biotechnologiques, ayant une image plus "nature" que les procédés chimiques.

Au niveau réglementaire un cadre beaucoup plus strict conduit à valider scientifiquement les allégations portées par les compléments alimentaires ou autres aliments santé. Cette validation comparable à celle utilisée par les médicaments s'appuie sur le même type de compétences biologiques, ouvrant la possibilité d'un accroissement de l'offre de service en biotechs.

(5) Médicament stratégique générant un très important chiffre d'affaires > 1 milliard d'euros

Les différents segments de marché	Taille	Évolution	Domaine applicatif
Pharma	+++	+	Toxicologie
CMC - CRO	+	++	Validation d'activités
Diagnostic	++	++	Diagnostic (pré-symptomatique)
Agrobiotech	+	++	Extraction - Purification
Biotech industries	+++	+++	Moléculaire

Le tableau ci-dessus synthétise les tendances et les positionnements possibles pour les acteurs industriels des biotechnologies auvergnates.

Les biotechnologies offrent un relais de croissance important pour de nombreux secteurs industriels. Chaque segment de marché peut trouver en Auvergne un acteur des biotechnologies capables de lui apporter une réponse innovante comme outil de recherche, mais également pour l'obtention de molécule d'intérêt ou pour la détection ou l'évaluation.

Leur très forte intégration dans les différentes chaînes de valeur les rendent indissociables des activités connexes (instrumentation imagerie, TIC...).

3.2 Prospective sur la bioéconomie en 2015

L'OCDE a mené une étude prospective sur la bioéconomie à l'horizon 2015 d'où il ressort :

- la moitié de la production mondiale de grandes cultures alimentaires, fourragères et industrielles sera assurée par des variétés mises au point à l'aide d'une ou plusieurs biotechnologies, dont la modification par génie génétique, mais aussi l'intragenèse, la recombinaison aléatoire de gènes et la sélection assistée par marqueurs (SAM),
- un nombre croissant de cultures commercialisées disposeront de plusieurs caractères agronomiques et qualitatifs nouveaux,
- des biotechnologies **sans transgénèse** seront mises en œuvre pour améliorer le cheptel laitier et à viande,
- en revanche la modification par génie génétique devrait permettre de créer des variétés animales capables de produire des molécules à haute valeur ajoutée pour la pharmacie,
- enfin, dans le secteur de la santé, les nouvelles connaissances acquises en biotechnologies seront appelées à jouer un rôle dans le développement de nouveaux médicaments.

Ces nouveaux débouchés pour les biotechnologies pourraient générer de nouveaux types de modèles économiques, en particulier dans le domaine de l'industrie (actuellement très concentré et capitalistique) :

- un modèle collaboratif consistant à partager la connaissance et à réduire les coûts de la recherche. Il peut concerner tous les domaines applicatifs des biotechnologies vertes et blanches,
- un modèle intégrateur, permettant de créer et de pérenniser des marchés. Il pourrait se développer plus particulièrement dans les biotechnologies de la santé pour gérer la complexité de la médecine prédictive et préventive, grâce au biomarqueurs, mais aussi à la pharmacogénétique.

Dans les secteurs en pleines mutations, comme la santé, la distinction entre secteur pharmaceutique et le secteur biotechnologique ne sera plus pertinente. La pharmacogénétique évoluera à un rythme accéléré, influençant la conception des essais cliniques et des prescriptions.

De même, dans l'industrie chimique, la part des produits biochimiques, dans l'ensemble de l'industrie chimique pourrait passer de 1,8 % (en 2005) à 10-12 % en 2012.

3.3 Scénarii de développement du secteur des biotechnologies

En croisant les tendances sectorielles constatées avec l'étude prospective sur la bioéconomie, l'Auvergne devrait connaître un fort développement de son économie liée au secteur des biotechnologies, dans les cinq prochaines années, en particulier si les acteurs des TIC mettent leur savoir-faire au service des biotechnologies.

Des développements économiques potentiels

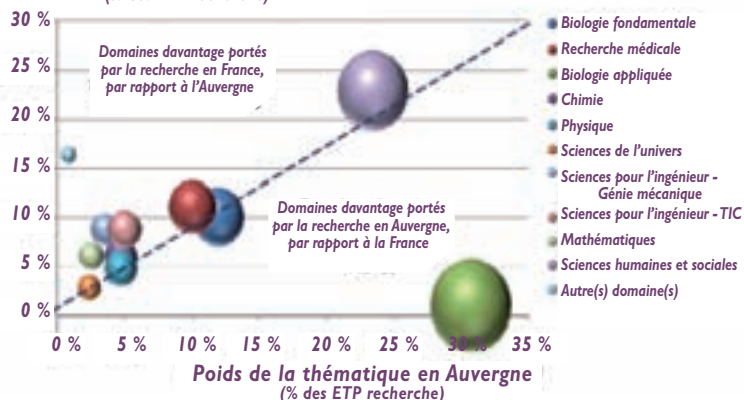
• Vers un cluster Santé-nutrition central

L'Auvergne seule ne peut rivaliser en termes de biotechnologies liées au domaine de la santé avec ses régions voisines et/ou possédant un pôle de compétitivité dans ce domaine (Lyon biopôle, Alsace Biovalley...).

Néanmoins pour se renforcer et accroître sa notoriété dans ce domaine, elle peut s'appuyer entre autres sur :

- sa base biotechnologies végétales et industrie agroalimentaire,
- le niveau de sa recherche en nutrition.

Poids de la thématique en France
(% des ETP recherche)

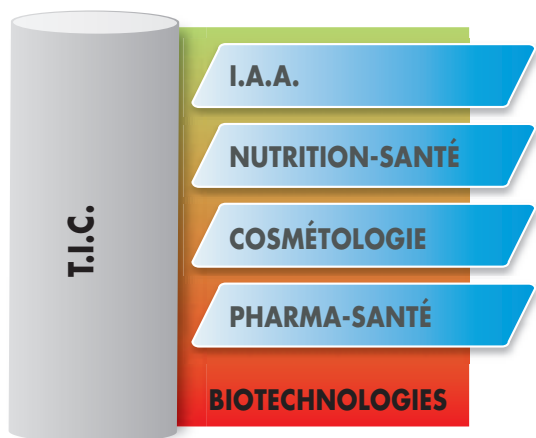


Source : étude Stratégie régionale de l'Innovation en Auvergne en 2009

Le croisement de ces technologies devrait favoriser l'émergence d'une filière biotechnologie dirigée vers différents secteurs applicatifs :

- pharma-santé,
- nutrition-santé,
- IAA (utilisant prioritairement les céréales),
- pharma-cosmétologie.

In fine, ces différents secteurs peuvent se compléter et permettre de créer un écosystème auvergnat :



• **Vers un cluster Ecotechnologie**

Dans le domaine de l'environnement, le glissement progressif depuis une offre "package" associant solutions techniques et services associés (ingénierie, maintenance, automatisation, etc.) devrait se confirmer sur l'aval de l'industrie. Néanmoins, un développement de l'approche préventive, en complément des techniques curatives de fin de chaîne, dynamiserait très fortement le "cluster environnement" auvergnat, lui procurant une avance concurrentielle.

Dès lors que E2IA maîtrisera les procédés de traitements des odeurs à ciel ouvert couplés avec l'indentification des dispersions de polluants atmosphériques en milieu ouvert, l'Auvergne deviendra acteur reconnu en matière d'écotechnologies.

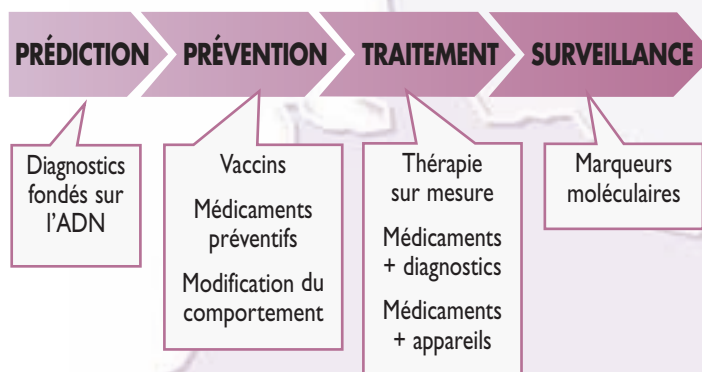
• **Vers l'usine cellulaire : nouvelle ère industrielle**

Sous réserve d'une bonne communication sur les usines cellulaires, d'un financement accru au profit des biotechnologies liées aux secteurs de l'agrobiotechnologie, et des biotechnologies industrielles, le croisement entre agrobiotechnologie, biotechnologie blanche et l'industrie chimique traditionnelle (qui connaîtra un nouveau modèle de développement) devrait permettre de :

- capter la valeur ajoutée du marché des commodités chimiques, et des énergies renouvelables,
- ouvrir la voie sur des marchés pour de nouveaux matériaux polymères.

• **Vers l'écosystème technologies pour la santé bien-être**

Cependant, l'approche filière de production empêche d'imaginer les véritables ruptures à venir. C'est l'interaction des différentes disciplines : TIC / pharmacie / Biotechnologie/ matériaux et ingénierie qui devrait générer un écosystème productif "technologies pour la santé" basé sur l'imagerie moléculaire, poser les diagnostics précoces puis, dans un second temps, traiter des pathologies par des thérapies ciblées établies sur mesure pour chaque patient (cf. schéma suivant).



Dans ce contexte, l'Auvergne pourrait faire valoir ses atouts (niveau scientifique élevé, main d'œuvre bien formée... et une société déjà implantée sur ce secteur), et se porter candidate pour accueillir l'implantation d'un site de bioproduction de lots cliniques aux normes GMP (6), qui fait actuellement défaut à la France (elle possède seulement trois sites de production biopharmaceutique), voire un site de bioproduction de lots commerciaux.

(6) Good manufacturing pratic (bonnes pratiques de fabrication).

Scénario catastrophe

Les apports économiques des biotechnologies dans le domaine de la production primaire et de l'industrie sont certains dans un avenir proche. Cependant, l'avenir étant influencé par la qualité de la gouvernance, dont relève la coopération internationale, et par la compétitivité technologique, si d'aventure des obstacles scientifiques difficiles à surmonter et une mauvaise conception de la réglementation se conjuguait, alors la capacité des biotechnologies industrielles à concurrencer les technologies dites conventionnelles, en serait fortement limitée.

Par exemple une diminution rapide du prix de l'électricité renouvelable, conjuguée avec une percée technologique dans le domaine des batteries, pourrait donner naissance à un véhicule électrique plus performant que les systèmes de transports utilisant des biocarburants de seconde voire de troisième génération. Il en va de même dans le domaine de la santé par la résistance du public vis-à-vis des systèmes de soins intrusifs.

Si une communication malencontreuse sur les OGM ou les MGM (micro-organismes génétiquement modifiés) venait en outre à percuter la sensibilité du grand public, elle pourrait entraîner un rejet systématique et définitif des biotechnologies et ce, quel que soit le secteur applicatif.

L'occurrence de ces scénarii pourrait entraîner la chute des fleurons des biotechnologies auvergnates.

3.4 Propositions d'actions collectives à mettre en place

Pistes de réflexions pour des actions en faveur des biotechnologies

Il est aisé de constater que les biotechnologies sont un terreau fertile au partenariat et au transfert de technologie. Les pouvoirs publics doivent favoriser ces échanges par le biais d'actions incitatives en faveur des PME. Par exemple, les appels à projets (du type pôles de compétitivité) peuvent servir de levier pour stimuler dès l'amont le partenariat entre recherche fondamentale, recherche clinique, et industrie et aider à la valorisation des produits, des procédés et services innovants et ainsi favoriser l'émergence de petites sociétés très spécialisées et créatrices d'emplois, in fine.

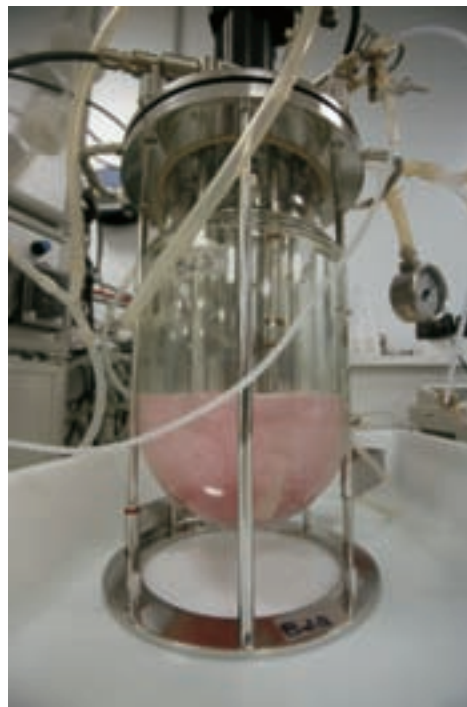
Au-delà de l'aide individuelle à l'innovation (apanage d'OSEO) qui vient soutenir les PME aux différents stades de leur développement, les pouvoirs publics se doivent d'accompagner les entreprises de biotechnologies dans leur conquête de l'international.

Cette démarche passe inévitablement par le regroupement ou des alliances entre plusieurs entreprises dont les activités sont complémentaires. Ces regroupements doivent leur permettre d'atteindre la taille critique et leur donner de la visibilité à l'international (à minima européenne).

Ainsi, à l'échelle de l'Auvergne, il semblerait pertinent de se pencher sur l'appui de ces mini "clusters", pour favoriser leur essor.

Propositions d'actions collectives

La DIRECCTE pourra également intervenir en soutien financier sur des actions collectives abordant les thématiques suivantes :



- **appui au développement et à la structuration des groupements d'entreprises issues des biotechnologies.**

Le tableau de la page suivante reprend ou propose la constitution de certains bioclusters technologiques (il n'est nullement question ici d'imposer aux chefs d'entreprise, mais plutôt de favoriser le regroupement de certaines sociétés autour de thématiques communes). Chaque cluster⁽⁷⁾ pourrait ainsi constituer une brique technologique pour bâtir une réelle filière biotechnologique auvergnate :

- **action de promotion** des différentes filières des biotechnologies régionales (filiale antalgiques - médicaments, filière probiotiques - nutrition, cosmétologie...), tant à l'échelon national qu'international,
- **actions commerciales à l'export** - renforcement des compétences commerciales sur des marchés export, participation à des salons internationaux, pour des PME R&D...
- **sensibilisation - accompagnement** et anticipation des futures **réglementations**, notamment celles relatives aux allégations nutritionnelles de santé...
- **mutualisation de moyens - de production, de personnel (temps partagé),**
- **actions de communication et d'information du grand public** (démystification des biotechnologies).

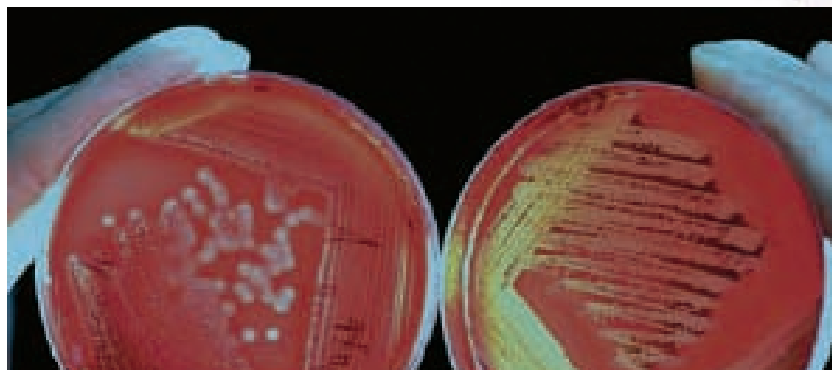
(7) Cluster : on utilise le terme de "cluster" pour désigner un lieu (géographique) présentant une **concentration** au-dessus de la moyenne de sociétés **industrielles** et d'organismes de **recherche et d'enseignement supérieur**, opérant dans un domaine particulier à un niveau de **classe internationale** ou visant à le devenir rapidement ; chaque domaine étant renforcé par la présence d'un **capital risque** et l'**appui de l'État** et des collectivités territoriales. L'ensemble de ces acteurs partageant une **vision commune** de sa dynamique de croissance et de sa stratégie d'innovation (communauté d'intérêt).

Thématique	Acteurs	État d'avancement
Cluster environnement	Biobasic environnement, Biovitis, Numtech, Sols Solution	21A
Cluster antalgique	ANS Biotech, Aptys Pharmaceutical, Neuronax...	Analgésia Partnership
Cluster aliment santé : probiotique	Lallemand, Lyocentre, Imaxio...	IRP (Institut Régional du Probiotique)
Cluster aliment santé : nutraceutique	LPH, Greensweet, Nutraceutics, Limagrain, Ferlux, Europhartec, Lyocentre, Setubio, Vilmorin...	Nutravita
Cluster cosmétologie		(à construire)
Cluster chimie		(à construire)
Cluster chimie végétale		(à construire)

Actions collectives en cours

Consciente des enjeux économiques de ce secteur pour la région Auvergne, depuis trois ans, la DIRECCTE Auvergne a initié un certain nombre d'actions en faveur des PME de biotechnologies régionales afin de commencer à structurer le tissu :

- E2IA : groupement d'entreprises du secteur de l'environnement,
- JEM : élaboration / structuration d'un événement national rassemblant les "jeunes entreprises du médicaments" en Auvergne.
- Appel à projet "Clusters d'Excellence" (en partenariat avec le Conseil régional d'Auvergne) : sur le modèle des pôles de compétitivité, labellisation de trois regroupements d'entreprises de biotechnologies, afin de favoriser l'innovation collaborative (production de deux projets collaboratifs par an).



CONCLUSION

La stratégie de Lisbonne vise à faire de l'Europe à l'horizon 2010 une zone économique compétitive basée sur la connaissance. Les biotechnologies représentent l'un des principaux piliers.

Force est de constater que les biotechs sont depuis plusieurs décennies l'objet de progrès spectaculaires. Ceux-ci suscitent des espoirs thérapeutiques et des ambitions économiques susceptibles de bouleverser les pratiques médicales et le développement de différentes branches de secteur d'activité.

Les activités générées par les biotechnologies sont dites diffusantes : elles interviennent de manières diverses dans de très nombreux secteurs industriels. Leurs applications sont appelées à se développer tant quantitativement que qualitativement, dans tous les secteurs clés de l'industrie.

Et si les biotechs blanches, vertes et grises sont en passe de concurrencer les biotechs rouges en France, en Auvergne c'est le secteur des biotechs vertes qui conserve le poids économique le plus important. Cependant, les biotechs traditionnelles demeurent d'actualité, voire sont porteuses d'avenir, grâce au phénomène "bio" dans les cosmétiques et la nutrition en particulier. Dans l'industrie, les nombreux avantages des biotechs qui apparaissent comme une véritable alternative aux énergies fossiles, pourraient dans les prochaines années, conférer à la région une nouvelle base économique.

Enfin l'innovation de collaboration qui anime la filière santé auvergnate constitue une opportunité stratégique à saisir, afin de permettre les synergies déjà engagées.

L'essor important dans tous ces domaines est le fruit de recherches approfondies qui s'amplifient encore aujourd'hui. On peut donc prédire sans risque de se tromper, que les biotechnologies n'en sont qu'à leur début et que des ruptures technologiques de grande importance se produiront. Elles trouveront leurs origines dans la biologie systémique et surtout la biologie de synthèse.

Ces développements peuvent mettre en cause notre conception de la vie. Il arrive que les applications de ces découvertes soulèvent des controverses entre scientifiques, philosophes, ainsi que des appréhensions de l'opinion publique. Aussi, les développements actuels doivent s'accompagner d'une réflexion sur le sens du mot progrès, afin que la "nature puisse tout et fasse tout" pour donner de nouvelles solutions à l'homme grâce aux techniques développées par les biotechnologies.

ENTREPRISES VISITÉES PAR LA DIRECCTE

Société	Dép.	Bioparc / Ville	Production	Secteur des biotechnologies dominant
ANS BIOTECH	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles	
APTYS PHARMACEUTICAL	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
BIOBASIC ENVIRONNEMENT	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Ingénierie, études techniques	
BIOVITIS	15	Saint-Antoine-de-Chaumeil	Fabrication d'autres produits alimentaires	
CYCLOPHARMA	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
GREENTECH	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
GREENSWEET	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
IMAXIO	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Recherche-développement en biotechnologie	
LABORATOIRE LYOCENTRE	15	Aurillac	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
LABORATOIRE THEA	63	Clermont-Ferrand	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
LALLEMAND	15	Saint-Antoine-de-Chaumeil	Fabrication d'autres produits alimentaires	
LIMAGRAIN	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Culture de céréales (à l'exception du riz), de légumineuses et de graines oléagineuses	
METABOLIC EXPLORER	63	Biopôle / Saint-Beauzire	Recherche-développement en biotechnologie	
NEURONAX	63	Clermont-Ferrand	Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles	
ORGANON	63	Riom	Fabrication de préparations pharmaceutiques	
SETUBIO	03	Bioparc Vichy / Hauterive	Activités spécialisées, scientifiques et techniques diverses	
ULICE	63	Riom	Recherche-développement en biotechnologie végétale	

BIBLIOGRAPHIE

Les alliances stratégiques : Anis Bouayad - édition Dunod

Panorama des biotechnologies en France : édition 2006 France Biotech

OSEO, bilan 2006 : innovation technologique et secteur d'application

White biotechnology : Mackinsey (février 2009)

Beyond Borders : global Biotech report 2007 - ENRST & YOUNG

Formation : **Les biotechnologies** : Xavier PARISOT - organisé par le RDT Auvergne (20/11/2008 & 7/07/2009)

Colloque des JEM : organisé par les Jeunes Entreprises du Médicament (11/04/2008)

WEBOGRAPHIE :

<http://www.biotechnology-europe.com>

<http://www.biotech.education.fr>

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

<http://www.genopole.org>

<http://www.leem.fr>



*“Les biotechnologies en Auvergne”
est une publication de la
Direction Régionale des Entreprises,
de la Concurrence, de la Consommation,
du Travail et de l’Emploi d’Auvergne*
Rédacteur : Isabelle LEGROS
Réalisation : Pôle 3E
Publication : BONGO



DIRECCTE

AUVERGNE

**Direction Régionale des Entreprises,
de la Concurrence, de la Consommation,
du Travail et de l'Emploi d'Auvergne**

Pôle 3E (Emploi, Entreprises, Economie)
21, allée Evariste-Galois - 63174 Aubière cedex
tél. : 04 73 34 91 00 - fax : 04 73 34 91 39

Diagnostic achevé en octobre 2010.

Tous nos remerciements aux personnes
et services ayant contribué à la réalisation de cette étude.