

Synthèse de la Mission d'étude en Caroline du Nord et à Philadelphie

L'émergence des biotechnologies

Aujourd'hui, le secteur mondial des biotechnologies

Le secteur américain des biotechnologies humaines

- **LES CLUSTERS DE BIOTECHNOLOGIES**
- **LE CLUSTER DE RALEIGH/DURHAM**
- **LE CLUSTER DE PHILADELPHIE**

La politique française des pôles de compétitivité

L'émergence des biotechnologies

Depuis les années 50, on a assisté à une explosion des connaissances concernant la structure et le fonctionnement de la cellule et du matériel biologique. Il est devenu ainsi possible d'expliquer, de rationaliser et par voie de conséquence d'améliorer des pratiques empiriques anciennes. C'est la révolution du génie génétique.

Un bref retour en arrière :

Tout commença au milieu du XIX siècle dans le potager du couvent de Brno en Tchécoslovaquie : le moine Gregor Mendel y opérait des croisements de variétés différentes de petits pois. Il s'aperçut génération de petits pois après génération de petits pois, que la transmission de caractères distincts (petit pois à fleurs blanches par exemple ou petit pois fripé...) obéissait à de véritables lois. Ces lois impliquaient l'existence d'éléments autonomes et reproductibles, contrôlant de façon discrète les caractères héréditaires de génération en génération. Chaque caractère est représenté dans l'œuf fécondé par deux- et seulement deux- éléments, l'un provenant du père l'autre provenant de la mère. Personne n'a vraiment réalisé la portée de ces travaux : les résultats ont été publiés dans l'indifférence générale, en 1868.

Les lois dites « de Mendel » ne commencèrent à être reconnues qu'une quarantaine d'années plus tard par quelques chercheurs, pères fondateurs de la biologie moderne :

En 1901, c'est un botaniste de Vries qui s'intéressa aux travaux de Mendel..

Entre 1901 et 1903, Walter S Sutton et Boven associèrent pour la première fois ces éléments au chromosome, qui devient ainsi le support de l'hérédité.

le Danois, Wilhelm Ludwig Johansen, proposa en 1909 le mot de « gène » pour désigner les particules de l'hérédité proposées par Mendel et redécouvertes par De Vries.

En 1915, l'Américain, Thomas Morgan, publie avec Sturtevant, Muller et Bridge « le mécanisme de l'hérédité mendélienne. C'est au cours de la deuxième guerre mondiale puis dans le courant de la deuxième moitié du XX siècle que tout va basculer pour finalement donner naissance au « génie génétique ». En 1935, Max Delbrück étudie le gène par le biais de l'effet que des rayonnements induisent sur celui-ci. En 1941, il fonde le groupe du phage : le bactériophage est choisi comme modèle d'étude du vivant car sa très petite taille l'assimile à un gène pur.

En 1944, on démontre que l'ADN est bel et bien la molécule qui contient les informations transmissibles de génération en génération. Puis, en 1953, une équipe composée d'un chercheur américain, James Watson et d'un chercheur anglais, Francis Crick, révèle le modèle tridimensionnel de la molécule d'ADN, représentée sous la forme d'une double hélice.

La molécule d'ADN est découpée en très grands fragments, un peu comme les tomes d'une encyclopédie. Les gènes sont les pages de ces tomes. Les gènes agissent comme des agents instructeurs aux fins de produire les protéines nécessaires à la construction, au développement et au bon fonctionnement d'un organisme. Tous les organismes vivants, qu'il s'agisse d'une plante, d'un animal ou d'une bactérie disposent au cœur de chacune de leurs cellules d'une chaîne d'ADN, d'un programme qui lui est propre, avec ses spécificités.

Les instructions génétiques- comprendre gènes- dépendent de l'ordre d'enchaînement des molécules qui forment l'ADN. C'est cet ordre que l'on nomme la séquence de l'ADN : il représente l'établissement de l'organisation de la distribution des quelque 3 milliards 500 millions de bases chimiques de quatre nature différentes, A, T, G et C. Certains gènes sont très petits, ils ne comportent que 1000 paires de bases. Le gène le plus grand connu à ce jour comporte 2 millions 300 000 paires de base : il s'agit du gène de la myopathie de Duchenne.

En 1972, des chercheurs (Paul Berg, David Jackson et Robert Symons) découvrent au sein de bactéries, l'existence de toutes petites molécules d'ADN en forme de cercle, qu'ils nommèrent « plasmides ». Les plasmides cohabitent à côté de l'ADN bactérien et se multiplient au fur et à mesure que la bactérie se multiplie. Les plasmides sont le premier outil qui allait permettre d'isoler un gène, de le multiplier et de l'étudier en obligeant la bactérie à utiliser un gène étranger introduit comme s'il était l'un des siens : c'est l'ADN recombiné. La bactérie fabrique alors la protéine qui lui est étrangère mais qui correspond à l'instruction transmise par ce gène étranger introduit.

Or une bactérie se multiplie à raison d'une fois toutes les vingt minutes : en 24 heures, une bactérie peut donner naissance à 10 puissance 22, c'est-à-dire à près de 10 000 tonnes de bactéries. Si chaque bactérie fabrique environ 1 % de sa matière sous la forme de la protéine intéressante, c'est

ainsi plus de 100 tonnes de protéines qu'une seule bactérie pourra produire en une journée. Si cette protéine est un médicament, la bactérie fabrique pour l'industriel en quelques heures des produits capables de soigner des milliers d'individus. Ont été alors mises au point de nouvelles voies d'obtention de substances jusque là extraite de matériel biologique (insuline, hormone de croissance, interféron...). Ainsi est née la biotechnologie.

La nouveauté induite par le génie génétique ne réside pas dans le fait de modifier la matière vivante : les hommes ont toujours cherché à sélectionner certaines variétés de plantes en les croisant, pour aboutir à trouver les caractères recherchés et à faire en sorte qu'ils se transmettent de génération en génération. Le génie génétique permet de faire beaucoup plus et beaucoup plus vite. C'est là, la vraie rupture et le changement de paradigme induit par la biologie et par ces nouvelles voies de production à partir de matériel biologique ou biotechnologies.

Sous le vocable de « biotechnologies » sont rassemblées des techniques spécifiques relevant des progrès de la biologie cellulaire, de la biologie moléculaire, de la biochimie, du génie chimique, de la génétique, de l'informatique... ***Toutes ces techniques sont parties prenantes d'un procédé biologique, c'est-à-dire qu'elles participent à la production à grande échelle d'un produit d'intérêt commercialisable.***

Qui dit procédé biologique comprend que sous ce terme sont intégrées les progrès les plus récents de la biologie. Les biotechnologies sont nées des succès du génie génétique : elles ont d'abord été axées sur la transformation et l'amplification de l'ADN pour s'étendre à l'étude du génome (génomique et protéomique) mais aussi à tous les aspects du développement et de la production.

Quelques repères :

1972/1974

Première molécule d'ADN recombinant.

Création des premiers OGM. Equipe de Paul Berg. Stanford. Californie.

1976

Fondation aux Etats-Unis, en Californie, de la société Genentech, première société de biotechnologie.

1977

Séquençage de l'ADN

1978/1980

Obtention des premiers OGM d'intérêt industriel (société Genentech)

Obtention de micro-organismes génétiquement modifiés synthétisant l'insuline (1979), l'hormone de croissance (1979) et l'interféron (1980).

1980

Introduction d'ADN étranger dans des cellules végétales

Création de nombreuses start-up de biotechnologie aux Etats-Unis et de quelques-unes en Europe et en France. (Transgène).

1981

Commercialisation des premiers kits de diagnostic utilisant des anticorps monoclonaux

1982

Commercialisation de l'insuline humaine recombinante

Localisation du gène responsable de la myopathie de Duchène

1983

Première plante transgénique : tabac transgénique mis au point en Belgique

Invention de la PCR : réaction de polymérisation en chaîne, technique permettant d'amplifier sélectivement toute séquence d'ADN.

Adoption par les Etats-Unis de l'Orphan Drug Act qui en conférant une exclusivité commerciale de sept ans pour les traitements des maladies orphelines, favorise l'essor des leaders du secteur des biotechnologies ;

Création d'Amgen

1984

Séquençage du génome du virus du SIDA

Création de la banque NBRF, banque américaine généraliste de séquences protéiques créée par la national Biomedical Research Foundation.

1985

L'idée de décrypter les trois milliards de bases du génome humain naît pour la première fois à l'Imperial Cancer Research de Londres.

1986

Commercialisation de l'hormone de croissance recombinante

Puis apparition de nouvelles protéines thérapeutiques : interférons, CSF (Colony Stimulating factor) protéines virales pour vaccins, hormones de croissance, érythropoïétine.

1986

Thomas Roderick (chercheur au Jackson Laboratory) introduit le terme de genomics lors d'une discussion sur le nom d'une nouvelle revue consacrée à l'étude des génomes et pour décrire la discipline scientifique consacrée à cartographier, séquencer et à analyser les génomes.

1987

Mise au point d'un nouveau vecteur le YAC, Yeast Artificial Chromosome, permettant de cloner des fragments d'ADN 20 fois plus grands que ceux obtenus par les plasmides.

Publication de la première carte génétique du génome humain.

Apparition des technologies des puces à ADN.

L'office américain des brevets autorise la brevetabilité des « organismes vivants multicellulaires, non naturels, non humains, incluant les animaux ».

1988

Brevet (USA) accordé à « Oncomouse », souris transgénique commercialisée par Dupont de Nemours pour l'étude du cancer.

Début du programme de cartographie du génome humain : création de HUGO, Human Genome Organization, agence publique de coordination du projet de séquençage du génome humain ;

1989

Identification du gène de la mucoviscidose

Création de la société Genset.

1990

Premier essai de thérapie génique

Création du premier Génethon.

Les NIH présentent au Congrès américain le projet HGP : Human Genome Project, qui vise à séquencer entièrement le génome humain et à identifier l'ensemble des gènes humains.

Craig Venter entreprend une approche par EST en ne décryptant que les parties codantes du génome : elle consiste au séquençage systématique des grandes séries de clones d'ADN pris au hasard et lus partiellement, les EST pour réduire le temps et les coûts. Ces EST correspondent ainsi à autant d'étiquettes permettant la localisation ultérieure de ces gènes.

1992

Premier vaccin transgénique commercialisé en Europe.

1994

Approbation de la commercialisation de la Nutropin, hormone de croissance recombinante

1996

Maïs transgéniques commercialisés aux Etats-Unis.

1997

Dolly : brebis clonée par transfert de noyau

Création du Genoscope, centre national de séquençage à Evry.

1998

France : premier pays à autoriser la culture d'OGM

Réussite de la culture de cellules embryonnaires humaines.

2000

Séquençage du génome de la drosophile

Décryptage complet du chromosome 21 du génome humain.

2001

Séquençage du génome humain

2002

Séquençage du génome de deux variétés de riz asiatiques.

Annonce du décryptage presque complet du génome de la souris.

La société Gene Bridges obtient un brevet pour sa technologie permettant de cloner des gènes de toutes tailles

2003

Décryptage complet du chromosome 14 du génome humain.

La révolution technologique liée au génie génétique a vraiment commencé en 1977, date à laquelle apparaissent deux techniques de séquençage : la méthode enzymatique de Sanger et la méthode chimique de Gilbert qui se révélera trop toxique. Les biotechnologies forment donc un secteur jeune, dynamique, mondial constitué en un peu moins de trente ans et cependant en passe de remodeler l'industrie pharmaceutique mondiale au regard de ses axes de recherche et de sa stratégie.

L'acquisition des connaissances génétiques et génomiques produites par l'étude bioinformatique des données issues du séquençage d'une part et par l'utilisation et l'affinement des techniques de biologie moléculaire d'autre part, ouvrent en effet, d'immenses perspectives au secteur des biotechnologies dans le domaine de la santé, en particulier pour ce qui concerne :

- les tests de diagnostic
- la mise au point de nouveaux médicaments par détection de cibles d'intérêt ;
- la maîtrise de la toxicité des médicaments
- la pharmacogénétique : hérédité et réponses pharmacologiques
- la thérapie génique
- les vaccins....

Aujourd'hui, le secteur mondial des biotechnologies

- Le chiffre d'affaires consolidé de toutes les entreprises de biotechnologie à travers le monde a progressé de 17% entre 2003 et 2004 pour atteindre 70 milliards de dollars.
- 20 nouveaux médicaments issus de la biotechnologie ont été autorisés aux Etats-Unis, contre 9 en Europe. (pour l'année 2003, les chiffres étaient respectivement de 18 et 9).
- Le secteur occupe 196 574 personnes à travers le monde pour 4511 sociétés.
- En 2004, aux Etats-Unis, 16,8 milliards de dollars ont été investis dans le secteur des biotechnologies. En Europe, le montant total des investissements s'élevait à 4,2 milliards de dollars. Le montant du capital risque américain était de 3,6 milliards de dollars, le capital risque européen avoisinant lui 1,2 milliards de dollars.
- 80 % du capital risque investi et 80 % du chiffre d'affaires global du secteur étaient entre les mains de sociétés américaines. Plus de 50 % des entreprises de biotechnologie à travers le monde sont implantées aux Etats-Unis.
- L'Europe compte 1878 entreprises de biotechnologie dont 359 cotées en bourse. 28 sociétés américaines, 17 asiatiques et 9 européennes sont apparues sur les marchés boursiers en 2004.
- Le nombre de produits en phase ultime de développement augmente de façon significative. Cette évolution générera une augmentation de produits « biotech » en 2005 et 2006.
- Le Japon, l'Inde et la Chine se révèlent être des pôles de croissance pour les entreprises de biotechnologie.

Source : Burrill and Company. State of the Biotechnology Industry. The Biotech Meeting. Laguna. October 10, 2005.

Le secteur américain des biotechnologies humaines

Le secteur biopharmaceutique mondial, qui représente 75 % du secteur des biotechnologies a connu jusqu'en 2001 une croissance soutenue affichant sur la période 1995/2001 une progression en valeur de 20% par an en moyenne. Entre 1995 et 2002, les sociétés de biotechnologie américaines ont contribué à plus de la moitié de la croissance de ce secteur. La suprématie des Etats-Unis se mesure en outre par le nombre de brevets déposés par les sociétés de biotechnologies américaines, nombre qui a doublé entre 1996 et 2002. (3897 brevets déposés en 1996/ 7703 brevets en 2002. *Source : US Patent and Trademark Office*).

Les sociétés européennes ont déposé 1000 brevets pour l'année 1996 et 1775 brevets en 2002. *Source : INPI. Le secteur des biotechnologies humaines. Etudes. Les Echos. 2003.*

Le secteur des biotechnologies humaines est jeune : le premier produit issu des biotechnologies, l'insuline recombinée a été autorisée par la FDA en 1982. Les premières créations de sociétés ont eu lieu aux Etats-Unis dans le courant des années 70 avec Genentech, Biogen, Hybritech, Centocor... Aujourd'hui, encore, les dix premières sociétés de biotechnologies (classement établi en fonction de leur capitalisation boursière) sont américaines : avec Amgen, Genentech, Genzyme, Invitrogen.... (*Source : Viropharma Inc and the Biotech Industry. Entretien avec M de Rosen. Octobre 2005*)

Le « top ten » des entreprises de biotechnologies est massivement situé dans le cluster de Californie San Francisco/Los Angeles/San Diego.

LES CLUSTERS DE BIOTECHNOLOGIES

L'industrie américaine des biotechnologies est principalement concentrée dans neuf grandes régions urbaines : Boston, Los Angeles, New York, San Diego, San Francisco, Seattle, Washington/Baltimore, Philadelphie et Raleigh/Durham. A elles seules, ces neuf zones ou « biotech clusters » ont élargé ces dix dernières années, pour un peu plus des trois cinquièmes des crédits des NIH (National Institute of Health, équivalent américain de l'INSERM) et ont déposé un peu moins de deux tiers de tous les brevets touchant à l'activité du secteur des biotechnologies. Elles ont aussi récolté 90 % du capital risque investi dans le secteur de la biopharmacie.

Chacune de ces zones a développé ses activités spécifiques : New York et Philadelphie sont les centres historiques de l'industrie pharmaceutique américaine. Boston et San Francisco représentent incontestablement, le cœur même de l'industrie américaine des biotechnologies. La zone de Boston, reçoit d'ailleurs 1,4 milliards de dollars par an des NIH, alors qu'en moyenne, les huit autres zones ne bénéficient *que* de 800 millions de dollars. Avec une croissance ultra rapide dans les dix dernières années induite par l'installation de nouvelles entreprises, San Diego, Seattle et Raleigh/Durham se posent en « challengers » des clusters établis. Washington/Baltimore et Los Angeles sont des cas particuliers : le cluster de Washington/Baltimore abrite les sièges d'organismes commerciaux et légaux oeuvrant dans le domaine des Biotech. Le cluster de Los Angeles héberge quant à lui la plus importante société de Biotech américaine : Amgen.

Les activités de biotechnologie se sont implantées dans ces zones, car elles pouvaient bénéficier des infrastructures de recherche existantes dans le cadre de centres médicaux de très grande réputation ainsi que de capitaux tant publics que privés nécessaires à la création de start-up spécifiquement dédiées au développement des activités de biotechnologies. Aucun cluster ne peut décoller et monter en puissance sans une combinaison réussie de ces deux facteurs. Le dosage du mélange est variable selon les clusters : si chacun des neuf clusters américains héberge un ou plusieurs centres de recherches médicales reconnus, les fonds récoltés sont investis différemment et aboutissent à des concentrations différentes entre activités de recherche et activités de commercialisation.

L'innovation pharmaceutique américaine est soutenue par des financements publics massifs : plus de 84% du financement de la recherche médicale provient du budget du « département of Health and Human Services » (HHS) relayé par les « National Institute of Health » (NIH). Entre 1998 et 2004, les engagements budgétaires du HHS dans le domaine de la R&D ont doublé passant de 13.9 à 28.1 Milliards de dollars.

Cependant, la clé de voûte de l'édifice cluster semble résider dans la capacité à mobiliser du capital risque sur de nouveaux investissements en biotechnologie. Les zones de Pittsburgh et Cleveland qui abritent chacune des centres de recherche prestigieux n'ont pas réussi à attirer du capital risque et à encourager suffisamment l'esprit local d'entreprise pour se hisser au rang de biocluster. Le facteur temps joue un rôle très important dans la capacité à attirer du capital risque: un investissement dans le secteur des biotechnologies ne produit réellement ses fruits qu'une dizaine d'années plus tard. Cela permet d'apprécier l'effort prodigieux réalisé en termes d'investissement par Raleigh/Durham, San Diego et Seattle. Chacune de ces zones possédait au début de l'aventure cluster un centre médical de recherches universitaire des plus prestigieux. Pré requis obligatoire, auquel s'est ajouté pendant plus de dix ans un investissement de 800 millions de dollars/an du NIH dans chaque zone et un flux ininterrompu de capital venture de 750 millions de dollars/an. Les plus grands fonds d'investissement en biotechnologie des Etats-Unis ont leur siège dans ces trois régions : ce fut un atout supplémentaire dans l'alchimie du succès.

LE CLUSTER DE RALEIGH/DURHAM

Le mot de cluster est utilisé en anglais pour désigner un assemblage, une agglomération de choses de la même espèce : c'est un terme générique qui se traduira en français par le mot grappe s'il s'agit de raisins, par le mot essaim s'il s'agit d'abeilles, par le mot bouquet s'il s'agit de fleurs...

Les clusters de biotechnologies sont donc des lieux agglomérant des activités se rapportant à la même science, la biologie et utilisant la même technique, le travail sur le vivant, que ce soit par les cellules souches, le clonage, le séquençage, la production de lots cliniques...

Le raisonnement économique qui sous-tend la constitution de clusters est d'atteindre une masse critique suffisante au niveau d'un état, capable d'interagir avec l'environnement extérieur qu'il soit américain ou mondial. Cette idée est aussi la traduction économique des données géographiques américaines : immensité de l'espace, urbanisation le long des côtes Est et Ouest, différences entre les états du Nord et du Sud...

Une deuxième idée, enracinée dans l'histoire économique américaine forgée à l'aune de la « grande dépression » est de favoriser l'innovation, seule garante d'une croissance à long terme, génératrice d'emplois, de cohérence sociale et source de compétitivité.

La constitution d'un cluster est donc un acte volontaire, expression d'une culture spécifique et d'un choix raisonné. Le cas particulier du cluster de Raleigh/Durham en est une illustration exemplaire.

La naissance des clusters de biotechnologie

L'acte de naissance des clusters a été signé en 1980 lorsque l'Etat fédéral a mis en place le *Stevenson Wylder Act* (loi qui impose aux laboratoires fédéraux la mission de favoriser les transferts de technologie) et le *Bayh Dole Act* (loi qui permet la valorisation de l'innovation par les centres de recherche). Parallèlement à ce cadre réglementaire, le secteur des biotechnologies a littéralement explosé dans le même temps sous l'effet de la conjonction de quatre facteurs :

- l'arrivée sur le marché des premiers produits issus des biotechnologies
- la montée en puissance du capital risque et des capitaux issus des fonds de pension
- l'augmentation conséquente des subventions de l'état fédéral à la recherche médicale.
- un changement d'orientation de la recherche académique américaine vers une culture plus entrepreneuriale.

La Caroline du Nord était à la fin des années soixante, un état pauvre du Sud des Etats-Unis, dont les ressources provenaient essentiellement de la culture du tabac, du coton et de la fabrication de meubles.

Le 9 janvier 1959, est fondé sous l'impulsion d'entrepreneurs, de chercheurs et d'industriels le « Research Triangle Park » (RTP). En 60 jours ceux-ci avaient réussi à lever 2 millions de dollars. Le triangle formé par les 2000 acres du parc possède à chacune de ses extrémités une université mondialement reconnue : Duke University, North Carolina State University et University of North Carolina Chapel Hill. Le RTP était destiné à valoriser cette pépinière de talents et ce potentiel créatif.

Le chemin fut long : ce n'est réellement qu'en 1965 avec l'installation au sein du RTP d'IBM et de l'Institut National des Sciences de la Vie que démarra la réputation et l'attractivité du cluster de Caroline du Nord. S'y installèrent par la suite dans les années 70 des firmes telles que Glaxo Wellcome, Nortel Networks, Sony Ericsson... Le tournant des biotechnologies a été pris dans le début des années 80 avec la création du North Carolina Biotechnology Center, (NCBC), premier centre de ce genre au monde, qui par son activité a réussi à attirer près de 125 entreprises de biotechnologies à l'aide du fonds de capital risque d'un montant de 26 millions de dollars. D'autres structures relayent et complètent les actions du NCBC : le Conseil pour le Développement Entrepreneurial (CEO) qui en 2000 par exemple a levé 2

milliards de dollars en capital risque pour 170 entreprises de Caroline du Nord (dont la moitié situées dans le RTP).

Le cluster de Raleigh/Durham a connu une phase d'investissements tant publics que privés extrêmement soutenue ces 20 dernières années : il faut noter que de 1995 à 2001, le capital risque investi dans la zone de Raleigh Durham a été de 26 millions de dollars en 1995, 37 millions en 1996, 50 millions en 1997, 34 millions en 1998, 86 millions en 1999, 117 millions en 2000, et 50 millions en 2001. (*Source : chiffres Price Waterhouse 2001*).

La Caroline du Nord a clairement décidé de continuer cet effort d'attractivité, en aidant largement les universités à développer des centres de recherche et de production de biotechnologies : la North Carolina State University recevra 36 millions de dollars pour équiper un centre de production de biotechnologies sur son campus tandis que la North Carolina Central University recevra 19 millions de dollars pour bâtir un centre de recherches et de formation en « bioprocessing ».

L'état de Caroline du Nord en se concentrant sur la formation des personnels employés dans le secteur des biotechnologies et en augmentant la formation en mathématiques et en sciences des étudiants compte user de cet investissement en recherche et en formation pour gagner encore en attractivité : à l'horizon 2013, ce sont 48000 personnes qui devraient être employées dans le secteur des biotechnologie et en 2023, 125000. Après deux décades d'investissements financiers massifs, la Caroline du Nord joue la carte de la formation. C'est une orientation dans laquelle sont engagés la plupart des clusters établis : les biotechnologies de demain nécessiteront toujours des investissements financiers importants, mais aussi du personnel hautement qualifié capable de mener à bien la révolution thérapeutique du futur..

Aujourd'hui :

L'Etat de Caroline du Nord alimente un fonds incitatif de subvention de 450 millions de dollars

La North Carolina Bioscience Organisation a levé un fonds de 4.5 millions de dollars pour subventionner des investissements en équipements ;

Plus de 131 sociétés sont implantées dans le Research Triangle Park de Caroline du Nord (87 sociétés de biotechnologies, 23 laboratoires pharmaceutiques)

Environ 1100 start-ups/spin-offs se sont créés à partir de structures ou des aides apportées par les centres du RTP.

Le nombre d'emplois dans les biotechnologies s'élève à 20400.

1000 brevets ont été déposés par les entreprises du RTP entre 1995 et 2000.

Sources :

- *Rapport Little. Juillet 2004. « Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique »*
- *Rapport de la Brookings Institution. « Signs of life : the growth of biotechnology centers in the US ». 2004.*
- *Research Triangle park: "preparing for the next 50 years." Rick Weddle. President Research Triangle Park of North Carolina.*

Les chiffres parlent d'eux-mêmes et font la réputation du cluster de Caroline du Nord : il est classé comme troisième cluster de biotechnologies après ceux de Boston et de San Francisco et à égalité avec le cluster de Philadelphie. La performance est d'autant plus remarquable que le cluster de Caroline du Nord ne possédait pas au départ de base historique dans le domaine de la pharmacie à l'instar de Boston ou de Philadelphie ou une avance particulière dans le domaine de la recherche en biotechnologie puisque les pionniers en la

matière travaillaient sur la côte Ouest dans la région de San Francisco (Université de Stanford avec l'équipe de Berg).

Quels sont les ingrédients de ce succès ? Les divers entretiens menés avec des personnalités impliquées dans le développement des biotechnologies dans le cluster de Raleigh/Durham sont compilés dans le tableau ci-après.

PERSONNALITES CONSULTEES	Les ingrédients du succès
Yves RIBEILL. CEO Scynexis	<p>La présence de Glaxo Welcome qui en fusionnant avec Smith Kline a libéré du personnel de talent qui pouvait être aisément recruté.</p> <p>La possibilité de faire appel aux conseils d'avocats grâce aux structures mises en place dans le RTP</p> <p>Les contacts possibles et faciles avec des capital risqueurs</p> <p>L'atout du network présent dans le RTP : scientifiques,informaticiens,managers, avocats...</p> <p>Les possibilités de production et de distribution</p> <p>La culture américaine du risque enseignée quasiment dès l'école primaire et sa contrepartie l'acceptation de l'échec</p> <p>La valorisation des biotechnologies en tant que secteur essentiel pour l'économie de l'état de Caroline du Nord</p>
Robert McMAHAN. Conseiller du gouverneur de Caroline du Nord pour la Science et la Technologie Directeur du Conseil de la Science et de la technologie de Caroline du Nord	<p>La volonté de l'Etat de Caroline du Nord</p> <p>La pépinière de talents scientifiques et la présence de trois universités de renom</p> <p>La mise en place de partenariats public/privé</p> <p>La présence d'IBM</p> <p>La création du premier Centre de Biotechnologies associant toutes les parties prenantes.</p> <p>La possibilité d'attirer des chercheurs de talent par la mise en place d'une politique d'attractivité</p> <p>La présence d'un centre financier important en Caroline du Nord à Charlotte</p> <p>La volonté de ne pas se reposer sur ses lauriers mais d'aller de l'avant : prochaine étape les nanotechnologies</p> <p>L'investissement dans la formation à tous les niveaux : on enseigne la PCR dans les collèges de Caroline du Nord. 16 universités en Caroline du Nord. 58 collèges.</p> <p>La possibilité donnée à de très petites sociétés de trouver l'équipement nécessaire à</p>

	leur développement.
Robert McMAHAN. Intervention dans une conférence sur le SBIR Small Business Innovation Research Program	La focalisation sur une nébuleuse de petites entreprises synonymes de créativité Laisser le marché décider du succès ou non des start-up Aider les start-up au moment de leurs phases critiques de développement dans la phase 1 à hauteur de 100000 \$ et dans la phase 2 à hauteur de 750000 \$
Leslie ALEXANDRE. Présidente du Centre de Biotechnologie de Caroline du Nord	La politique volontariste de l'Etat qui s'inscrit dans la durée. L'engagement pour la formation L'enracinement de l'engagement pour les biotechnologies dans un partenariat entre tous les acteurs concernés. Dans le Board du centre on trouve des professeurs, des agriculteurs, des universitaires, des managers...
Steven BURKE. Directeur scientifique du Centre de Biotechnologie de Caroline du Nord.	Une pensée large et innovante à l'image du secteur des biotechnologies Avancer sur une base tripartite : science / investissement/ culture L'imagination doit inspirer le secteur des biotechnologies afin d'aborder, de résoudre des problèmes et de prendre des risques
Rick WEDDLE. Président de la Fondation du Research Triangle Park.	La prise en compte du facteur temps lors de la mise en place du RTP. L'Etat de Caroline du Nord a investi dans la durée. La présence d'universités prestigieuses La qualité de vie en Caroline du Nord Une bonne communication autour du secteur des biotechnologies Un investissement de l'Etat fédéral dans chaque étape de progrès : fort investissement pour les nanotechnologies.
Mark CROWELL. Responsable du développement économique et du transfert de technologie de l'Université de Caroline du Nord. Chapel Hill.	La présence de grandes compagnies : IBM Glaxo Smith Kline. La présence d'universités prestigieuses valorisées par la formation et le développement du RTP, d'où les transferts de technologie.
Robert TABER. Directeur de l'Office pour la science et la technologie du centre médical de Duke.	La pépinière de talents La qualité de vie en Caroline du Nord L'ouverture sur l'extérieur : relations de partenariat avec Singapour, avec l'université de Pékin. La qualité de l'enseignement en Caroline du Nord L'investissement actuel de la Caroline du

	Nord dans la « biomanufacture ».
Eric BOUVIER. Président de Biomérieux. Etats-Unis	<p>La possibilité de développer des relations avec les chercheurs des universités du RTP.</p> <p>La qualité de vie</p> <p>Le fait de pouvoir tester l'innovation pour une entreprise française : l'innovation ne s'installe que si elle est acceptée sur le territoire américain.</p> <p>Le fait de se servir de la situation du cluster de Raleigh comme d'une tête de pont pour des activités sur tout le territoire américain à cause des infrastructures de commercialisation et de distribution présentes dans le RTP.</p>

De cet inventaire se dégagent au-delà de la « douceur de vivre » en Caroline du Nord quelques axes fondateurs :

- des éléments culturels spécifiques à la culture américaine qui sait encourager le risque mais aussi accepter et valoriser l'échec.
- des éléments incontournables, des conditions nécessaires mais non suffisantes : un centre ou des centres universitaires prestigieux, un investissement en capital public et privé massif, répété sur une période minimale de dix ans et une politique de formation intensive.
- des éléments stratégiques spécifiques à chaque zone : la mise en place d'une politique d'attractivité, les partenariats entre parties prenantes, les modalités des prises de décision, le soutien aux petites entreprises, le maintien d'une vision forte, les limites posées à l'intervention étatique, le dosage entre acteurs, la présence de grosses compagnies, la composition de la nébuleuse de start up ou de spin off entre unités de recherche, unités de production, de services...
- des éléments fédérateurs portés en premier lieu par l'Etat fédéral avec la mise en place d'un cadre réglementaire adéquat et d'une communication autour des progrès et promesses des biotechnologies, diffusés ensuite à tous les échelons de la société.

LE CLUSTER DE PHILADELPHIE

Historiquement, Philadelphie et ses alentours, le « Greater Philadelphia » sont le berceau de l'industrie pharmaceutique américaine : Wyeth a été fondé à Philadelphie, ainsi que Johnson and Johnson... Les « Big Pharma » y sont installées aujourd'hui, comme BristolMyers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer...mais aussi des entreprises de biotechnologies en pleine maturité comme Céphalon.

Au total 300 entreprises de pharmacie, de biotechnologie, de production de matériel médical sont présentes dans le cluster de Philadelphie. 53 000 personnes y sont employées. Les centres de recherche et les universités sont prestigieux : Princeton University, Drexel University, University of Pennsylvania (Penn State)...

Le cluster de Philadelphie (étendu au New Jersey et au Delaware) est un cluster presque « naturel » ce qui n'a pas empêché cependant un fort investissement en capital risque : 432 millions de dollars en 2000, contre 200 millions de dollars en 1985.

Source : rapport de la Brookings Institution. Ibid. cité.

Les laboratoires de produits pharmaceutiques subissant de fortes pressions avec une productivité en baisse de leur recherche développement, avec une concurrence accrue des génériques ont tendance à se rapprocher des sociétés de biotechnologies par un système d'alliances, d'intégration ... offrant ainsi la possibilité à des entreprises innovantes de se développer.

En 1993, on recensait 69 collaborations Big Pharma/ Biotech, chiffre qui n'a pas cessé de croître régulièrement pour atteindre 229 collaborations en 1999, 373 en 2000, 425 en 2001 et 502 en 2004. *Source : Burrill Report. Ibid. Cité*

Ces collaborations, quelles que soient les formes qu'elles prennent, alliances, prises de participations, partenariats sont cruciales dans le développement des sociétés de biotechnologies. En effet, les coûts de développement des médicaments sont de plus en plus chers, 1,1 milliard de dollars pour lancer un nouveau médicament sur le marché durant la période 1995/2000, 1,7 milliard de dollars pour la période 2000/2002.

Les Big Pharma concentrées dans le cluster de Philadelphie sont lancées dans ce modèle de développement en fonction d'axes thérapeutiques définis. Ainsi Wyeth dans sa stratégie d'entreprise est à la recherche d'alliances avec des entreprises de biotechnologies innovantes. Le pendant de cette stratégie est de pratiquer une politique de réduction des coûts fixes au sein de la compagnie dans toutes ses implantations.

Ipsen dans le cluster de Boston a pratiqué cette politique en co-finançant le démarrage d'Octagen, situé à Emory University. Atlanta avec un fonds de capital risque et des subsides de l'université.

Les trois patrons français respectivement à la tête de Wyeth, Viropharma et Ipsen considèrent l'investissement dans les biotechnologies comme incontournable pour la croissance de l'industrie pharmaceutique et la mise sur le marché de nouveaux produits.

A plusieurs conditions :

- Pour Jean-Pierre Moreau (Ipsen), l'industrie des biotechnologies manque de personnel qualifié de niveau technicien. C'est ce qui explique en partie l'implantation d'usines de biotechnologie en Irlande puisque le gouvernement irlandais avait fait le pari de former des techniciens en biotechnologies dans les années 80.
- Les alliances Big pharma /Biotech ne peuvent être prises en charge financièrement par les seules Big Pharma : or, la compétition entre sociétés de biotechnologies est sévère : un des fonds importants de capital risque de Boston reçoit environ 1000 projets par an. Les managers des sociétés de biotechnologies doivent donc pouvoir défendre et vendre leurs projets et donc ne pas hésiter à se transformer en « quasi représentants de commerce », attitude qui va de pair avec une culture de la prise de risque.

- Les collaborations établies avec les universités permettent d'identifier la valeur scientifique des projets de biotechnologies. A ceci s'ajoute le souci des chercheurs et des universitaires de trouver une application clinique aux recherches des biotechnologies. C'est un axe qui facilite les alliances entre universités, entreprises et sociétés de capital risque.

La politique française des pôles de compétitivité

Les bio médicaments ou médicaments issus des biotechnologies, mis à la disposition des patients français, qui représentaient en 2004, un chiffre d'affaires de 2.21 milliards d'euros, soit 9,7% du marché français des médicaments, étaient en majorité issus de la R&D américaine. Le marché bio pharmaceutique mondial est en pleine expansion : il devrait atteindre plus de 110 milliards de dollars en 2011 et représenter 13% du marché pharmaceutique mondial. (Chiffre d'affaires 2004 : 42 milliards de dollars). Sur la période 2005/2010, entre 102 et 197 nouveaux médicaments biologiques seront commercialisés : un nombre important de ces nouvelles molécules devrait être constitué d'anticorps monoclonaux et de protéines thérapeutiques vaccinales.

Historiquement dans le peloton de tête des producteurs de bio médicaments (insulines recombinantes, vaccins, hormones de croissance...), avec 11 autorisations européennes de mise sur le marché (12 pour la Suisse, deuxième pays pour les AMM européennes après les Etats-Unis : 36), la France perd du terrain sur ces nouveaux axes de recherche : il n'y a aucun immunomodulateur ou anticorps monoclonal dans le portefeuille de produits commercialisés par les entreprises françaises. Par ailleurs, si la France compte entre 120 et 200 usines de production de médicaments, elle ne compte que 6 unités de production biologique.

Les bio médicaments apportent de nouvelles stratégies thérapeutiques particulièrement performantes pour le traitement de pathologies présentant un fort besoin non satisfait, notamment le cancer, les maladies infectieuses et les pathologies auto-immunes. Les entreprises de biotechnologie, les entreprises du médicament et les chercheurs assurent par leurs efforts conjugués une offre de médicaments nouveaux et adaptés à disposition des médecins et des patients. Il est donc particulièrement utile de favoriser le développement d'un tissu industriel fait de ces jeunes entreprises innovantes en biotechnologie, agissant en symbiose avec la recherche académique et l'industrie pharmaceutique.

L'expérience de pays plus avancés comme les Etats-Unis montre que la formation de **pôles** regroupant un grand nombre de ces « acteurs » constitue un puissant ferment du développement des biotechnologies, et le moyen de faire face à ce nouveau paradigme scientifique. C'est en ce sens que les entreprises du médicament à l'origine de l'étude Bio médicaments 2010 ont recommandé en 2004, la labellisation de deux à trois pôles de compétitivité centrés sur les biotechnologies.

Le 2 décembre 2004, le gouvernement a lancé l'appel d'offre visant la constitution de pôles de compétitivité à rayonnement international formés par des entreprises, des instituts de recherche et des centres de formation autour de projets innovants sur une espace géographique donné. Le Comité Interministériel d'Aménagement et de Développement du territoire (CIADT) du 12 juillet 2005 a décidé la labellisation de 7 pôles de compétitivité dans le domaine de la santé : deux pôles mondiaux (Ile de France et Rhône-Alpes), deux pôles à

vocation mondiale (Alsace, Midi-Pyrénées) et trois pôles à vocation nationale (Aquitaine, Loire-Atlantique, Nord-Pas-de-Calais).

La philosophie générale sous-tendant la création de ces pôles de compétitivité est de favoriser et de maintenir la chaîne de production du médicament en France. « La présence d'une industrie du médicament forte implantée sur le territoire national est un atout à la fois pour la santé publique et pour la croissance économique ». (*Rapport Rexecode. Avril 2004*). Selon une idée communément admise, l'effort d'innovation est porté par les petites entreprises au sein de ces pôles de compétitivité. Cependant, et l'exemple américain le prouve avec la présence au sein de leurs « clusters » de grosses entreprises-pivots, les grandes entreprises créent des externalités de demande dont profitent les petites entreprises, et jouent un rôle de coordination et d'assurance qui permet un investissement spécifique des petites entreprises. D'où l'intérêt de l'engagement de grosses entreprises pharmaceutiques dans les pôles de compétitivité nouvellement constitués: BioMérieux joue un rôle pivot dans le pôle Rhône-Alpes, tandis qu'Ipsen par exemple, grâce à la structure du pôle Meditech Santé/Ile de France a intensifié ses collaborations avec l'Inserm et le CEA.(avec le CEA projets innovants concernant l'imagerie médicale par exemple).

Sources : Rapport Rexecode. Avril 2004

Rapport Little. « Organisation de l'attractivité de la France pour la production biologique. » Juillet 2004. Actualisation. Septembre 2005.

Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

JY. Le Déaut. Janvier 2005. Rapport Beffa. « Pour une nouvelle politique industrielle » . Janvier 2005.

Leem. Etude sur les bio médicaments en France. 2004.