



Conseil général de l'économie,
de l'industrie, de l'énergie et des technologies

Conseil national de l'industrie

TÉLÉDOC 792
120, RUE DE BERCY
75572 PARIS CEDEX 12

2018/03/CGE/SG

Stratégie nationale bio-production en France

Comment développer la bio-production en France ?

Rapport à

Monsieur le Ministre de l'économie
Monsieur le Président du Conseil National de l'Industrie

établi par

Cédric SIBEN
Ingénieur Général des Mines
Conseil Général de l'Economie

Maurice SPORTICHE
Administrateur Civil HC
Conseil Général de l'Economie

Christophe RUPP-DALHEM
Directeur relations
institutionnelles, Roquette
CSF Alimentaire

Catherine LEQUIME
Déléguée Générale, SICOS
CSF Chimie

Didier LE VELY
Directeur Affaires économiques et
internationales UIC
CSF Chimie

François MONNET
Président Chimie du Végétal
CSF Chimie

Didier SCHNEIDER
Président Protéus
CSF Chimie

Alain SAINOT
Président V-nano
CSF Santé

SOMMAIRE

SYNTHESE	5
Table des principales recommandations	9
TABLE DES RECOMMANDATIONS.....	12
1 Introduction	18
2 Etats des lieux	20
2.1 Les marchés liés à la bioproduction dans le secteur agro-alimentaire	20
2.1.1 Le marché de la première transformation	20
2.1.2 Le marché de la fermentation industrielle en agro-alimentaire	21
2.1.2.1 Le marché global des acides aminés (26,7 MD\$ en 2016)	21
2.1.2.2 Les acides aminés pour l'alimentation animale	23
2.1.2.3 Le marché des acides organiques	26
2.1.2.4 Le marché des polymères polysaccharides et oligosaccharides.	26
2.1.2.5 Le marché des enzymes alimentaires	27
2.1.2.6 Le marché des probiotiques	27
2.1.2.7 Le marché des levures	28
2.1.3 Les entreprises françaises du secteur et les implantations industrielles en France des groupes étrangers ayant une activité de bioproduction	28
2.1.3.1 Entreprises françaises	28
2.1.3.2 Les implantions industrielles des groupes étrangers	29
2.2 Les marchés liés à la bio-production dans le secteur Chimie	30
2.2.1 Le marché de la chimie bio-produite est encore marginal mais pourrait représenter d'ici une quinzaine d'années 15% du marché mondial de la chimie de spécialité	30
La première vague de la chimie bioproduite	32
La nouvelle vague de la chimie bio-produite :	33
Questions stratégiques :	33
De nombreuses pistes de produits de valeur :	34
2.2.2 Le fonctionnement des marchés	34
2.2.2.1 Des secteurs contrastés	34
2.2.2.2 Les logiques d'achat	35
2.2.2.3 Les logiques des politiques publiques ou réglementaires	37
2.2.2.4 Les logiques marketing	38
2.2.3 Les entreprises et la production en France	40
2.2.3.1 Un marché encore dominé par les acteurs américains, allemands et japonais	40
2.2.3.2 Les principales des entreprises en France	40
2.2.4 Les plateformes chimiques	45
2.2.5 Conclusion	47

2.3 Les marchés liés à la bio-production dans le secteur Santé (Pharma).....	47
2.3.1 Le marché de la bio pharma est en forte expansion et pourrait représenter d'ici une quinzaine d'années la moitié du marché mondial de la pharmacie.....	47
2.3.2 Un marché encore dominé aujourd'hui par les acteurs américains.....	49
2.3.3 Des segments matures et des segments moins matures sur lesquels des progrès de productivité importants pourraient être réalisés.....	50
2.3.4 Des segments à fort potentiel.....	51
2.3.5 Une production (hors vaccins) sur le sol français encore très faible même si en légère croissance	52
3 Les procédés.....	55
3.1 Agencement général des traitements et technologies dans un procédé de bio-production ..	55
3.2 Les différences entre secteur santé, alimentaire et non alimentaire	56
3.3 Les investissements industriels	58
3.4 La chaîne de valeur	58
4 Les écosystèmes de bio-production industrielle.....	60
4.1 Composition et fonctionnement d'un écosystème	60
4.2 Les écosystèmes européens	60
4.3 Les écosystèmes français.....	62
4.3.1 Secteur de la santé.....	62
4.3.1.1 Les pôles	62
4.3.1.2 Les Clusters :	64
4.3.2 Secteurs Alimentaire et Chimie et Bioéconomie	65
4.3.2.1 Incubateurs et pôles	65
4.3.2.2 Les centres techniques	67
5 La problématique de la biomasse.....	67
6 Forces et faiblesses.....	74
6.1 Les atouts actuels :	74
6.2 Les points faibles identifiés	75
6.3 Que faire pour transformer les points faibles en atouts.....	77
ANNEXES	87
Annexe 1 : Lettre de mission	88
Annexe 2 : Liste des acronymes et unités utilisés.....	90
Annexe 3 : Liste des personnes rencontrées ou interrogées.....	91
Annexe 4 : Les procédés.....	94
A4 – 1 Les techniques de la phase amont (hors thérapies)	94
A4 – 1.1 La préparation de la biomasse	94
A4 – 1.2 La préparation des autres charges que la biomasse et les auxiliaires de production	94

A4 – 1.3 La préparation des fluides.....	94
A4 – 2 La préparation des micro-organismes ou des cellules.....	95
A4 – 2.1 Synthèse génétique in vitro	95
A4 – 2.2 Synthèse génétique in vivo	96
A4 – 2.3 Les enjeux de la préparation	96
A4 – 3 Les principaux procédés de production utilisés par les chimistes et les agrochimistes	97
A4 – 3.1 Les traitements physico-chimiques:.....	97
A4 – 3.2 : La catalyse enzymatique	98
A4 – 3.3 La fermentation.....	99
A4 – 3.4 La combinaison des traitements	100
A4 – 4 Les traitements aval (hors thérapies)	101
A4 – 5 L'élaboration des procédés et la préparation des agents.....	102
A4 – 5.1 L'élaboration des procédés	102
A4 – 5.2 La production des agents	105
A4 – 6 Comparaison des processus de développements en bio-production entre Santé et alimentaire-chimie-matériaux.....	105
A4 – 6.1 Schéma général	105
A4 – 6.2 Les différences entre les secteurs Santé et Alimentaire – Chimie – Matériaux	107
Annexe 5 : L'approvisionnement en biomasse	109
Annexe 6 – Développer une filière innovante de bio-production Santé par l'émergence de technologies de rupture (produits biologiques et thérapies innovantes)	120
A6 - 1 Description du contexte et Enjeux.....	120
A6 - 2 Description générale du projet :	121
Annexe 7 : Production européenne de médicaments biologiques.....	124
Annexe 8 : Projets CSF alimentaire	125
A8 – 1 Protéines du futur, pour faire de la France un leader mondial des nouvelles sources protéiques	125
A8 – 2 Ferments du futur, Interactions Aliments-Ferments-Microbiotes : anticipation et bioproductions.....	125
Annexe 9 : Listes d'entreprises	126
A9 – 1 Start-ups de la bio-production en Chimie	127
A9 – 2 Acteurs Micro-algues	128

SYNTHESE

Par lettre du 3 juillet 2018, le ministre de l'économie et le vice-président du conseil national de l'industrie ont mandaté les présidents des comités stratégiques des filières (CSF) Alimentaire, Chimie-Matériaux et Santé d'une mission sur le développement de la bio-production en France. On entend par bio-production industrielle tous les procédés qui font intervenir des organismes biologiques, en particulier des micro-organismes (bactéries, levures champignons, algues unicellulaires). Ces productions fournissent des produits inertes ou vivants pour de nombreux domaines d'application comme l'alimentation, la nutrition, la santé, la chimie, les matériaux, l'environnement ou l'énergie, à partir de tout type de biomasse d'origine agricole, forestière, marine ou cellulaire, ou de flux secondaires des industries correspondantes.

Ces 3 CSF ont des liens particuliers autour du thème des biotechnologies.

Il y a un continuum d'activités fécond entre les filières de par les renforcements mutuels qu'il procure à chacun, la création de savoirs et technologies utilisables par tous et les opportunités d'innovation qu'il suscite.

Ces secteurs sont déjà fortement utilisateurs de biotechnologies et comptent sur le développement de ces technologies pour consolider leur activité économique et développer l'innovation de rupture nécessaire à leur évolution, afin de se maintenir ou de rétablir leur place dans le concert industriel international.

Les analyses et recommandations se fondent sur des problématiques partagées et des technologies déjà utilisées par les trois filières, bases d'un renforcement mutuel et d'un travail commun qui va au-delà des préoccupations et caractéristiques spécifiques à chacune d'elles. Ce travail s'inscrit dans la stratégie nationale de bioéconomie de 2017.

1 - Les marchés correspondant à ces différentes applications sont relativement bien distincts de par leur nature mais aussi leur maturité et le positionnement concurrentiel des acteurs français mais ont également des problématiques communes pour leur développement.

- Le marché de la bio pharma est déjà un marché mature d'envergure et en forte croissance. Il est estimé à 20% du marché total de la pharma en 2016, soit environ 190 Md\$, et croîtrait de l'ordre de 10% /an. Ce marché est composé de produits traditionnellement issus des biotechnologies (ex. vaccins, antibiotiques, hormones et insuline) et de traitements faisant appel à l'ingénierie génétique (ex. anticorps monoclonaux ou combinés, thérapies géniques). Il est estimé à moyen terme que le marché de la bio pharma représenterait la moitié du marché total de la pharma, estimé aujourd'hui à 1000 Md\$. Ce marché est marqué par une prépondérance des sociétés américaines situées sur les pôles de biotechnologie santé de Boston, San Diego et San Francisco, même si les grands acteurs européens y sont désormais entrés directement ou par croissance externe. Hors la production des vaccins (environ ¼ du marché total), la France accuse un réel retard sur ces marchés avec une production sur le territoire national estimée à des chiffres d'affaires (prix de marché) d'à peine de 2 Md€, soit 1%, et un déficit commercial qui reste à estimer.

La bio-production pharma emploie en France environ 10 000 personnes (dont 5 000 pour les vaccins) au travers de sociétés françaises (SANOFI, Laboratoires SERVIER...) mais aussi de quelques implantations industrielles de grands groupes pharma européens.

Il faut noter que la partie « coûts de production » stricte dans la chaîne de valeur de ces produits ne représenterait que 20 à 30% compte tenu du poids des tests et essais réglementaires¹. La production biotechnologique est à forte intensité capitalistique et nécessite une main d'œuvre limitée. La production bio-technologique en santé est donc plus un enjeu économique en termes d'exportations et de balance commerciale qu'en termes d'emplois directs. C'est aussi un enjeu de souveraineté sanitaire en cas de crise.

Le marché de la biochimie (hors biocarburants) reste une composante mineure - mais en forte croissance - du marché total de la chimie de spécialité, avec un marché mondial estimé à moins de 6% en 2016 soit environ 25 Md\$. Il pourrait en atteindre 15% dans une dizaine d'années et selon l'évolution du cours du pétrole. Ce marché est composé de produits issus de la transformation de la biomasse (ex. tensio-actifs, solvants, plastiques biosourcés) utilisant des procédés traditionnels ou des biotechnologies (ex : catalyse enzymatique et fermentation) faisant plus ou moins appel à l'ingénierie génétique (ex : enzymes, sélection ou préparation des micro-organismes). Aujourd'hui, les grands acteurs classiques de la chimie n'ont pris que partiellement le tournant de la bio chimie, en dehors de quelques secteurs historiques (ex. dérivés cellulosiques) ou liés aux biocarburants (ex. EMAG, éthanol). En effet, le fabricant de produits biosourcé de type « commodités » se trouve pris entre le coût d'obtention de la biomasse nécessaire au produit, et le coût des produits concurrents pétro-sourcés.

Trois segments biosourcés dans la chimie sont déjà matures : les enzymes industriels, les dérivés cellulosiques et les tensio-actifs. Ces segments font appel à la fermentation.

Par contre, les avancées attendues des biotechnologies industrielles devraient permettre de développer de plus en plus de procédés en conversion de procédés de chimie classique, et des bio-produits à fort contenu innovant.

Enfin, comme plus de 80% des procédés de chimie sont basés sur la catalyse. Aussi, le développement de la catalyse enzymatique est-il une piste importante de compétitivité et d'innovation de la filière.

Un segment est technologiquement mature mais épisodiquement compétitif² : l'éthanol de 1^{ère} génération. D'autres segments sont moins matures et des progrès de productivité importants pourraient y être réalisés : biocarburants 2G, bio-productions d'ingrédients cosmétiques à partir d'algues, bioplastiques biosourcés.

Le marché de la bio production du secteur agro-alimentaire se compose de deux grands segments :

- La première transformation qui utilise des procédés de biotechnologie pour transformer la biomasse, en particulier la biomasse agricole (cas de l'amidonnerie). Ce secteur génère environ 10 Md€ de chiffre d'affaires annuel en France ;
- Le marché de la fermentation industrielle (à l'interface avec la filière chimie) qui comprend des acides aminés, des acides organiques, des enzymes, des vitamines, des polymères et des préparations de microorganismes vivants (levures/probiotiques, cultures pour fromageries, charcuterie, etc.). Ces

¹ Essais cliniques, contrôles et mesures de traçabilité

² Au sens où le prix des produits obtenus n'est pas aligné sur celui de leurs concurrents pétrosourcés avec un pétrole à moins de 80\$/baril. En outre, le bilan énergie-CO₂ n'est pas toujours satisfaisant.

ingrédients sont en général destinés à l'alimentation tant humaine qu'animale. Leur marché mondial est estimé entre 35 et 55 Md\$ avec un taux de croissance estimé entre 5 et 10% ;

Sur certains segments (ferments, levures, amidons, protéines et huiles végétales, ...), les entreprises françaises (DANONE, LESAFFRE, ROQUETTE, AVRIL ...) ont des positions fortes sur le marché mondial qu'il convient de préserver. L'emploi direct actuel en France dans le secteur serait de l'ordre de 10 000 personnes. En revanche dans d'autres secteurs (vitamines, enzymes industriels, ...), les entreprises françaises sont absentes. On peut noter que la Chine acquiert une position dominante sur un nombre croissant de produits de fermentation industrielle : ainsi l'approvisionnement européen en vitamines en est quasi totalement dépendant³. L'érosion de l'industrie française de la fermentation industrielle revêt un caractère alarmant, en particulier eu-égard à la dimension stratégique de cette industrie comme base agro-alimentaire de la bioéconomie et de l'économie circulaire.

Les tendances actuelles montrent aussi que de nombreux secteurs devraient trouver dans les biologies et biotechnologies des sources de développement et d'innovation importantes, comme par exemple :

- Les bioénergies avec le bioéthanol de 2^{nde} génération, basé sur la filière ligno-cellulosique,
- L'environnement avec les problématiques de remédiation des sols,
- La protection des plantes avec la préférence donnée de plus en plus aux méthodes de contrôle du vivant (biocontrôle) par rapport à l'utilisation d'intrants de synthèse,
- Le soin de la personne (soin de la peau, soin bucco-dentaire) avec l'utilisation d'enzymes, de dérivés d'amidons (cyclodextrines, polyols).

2 - Malgré son relatif retard, la France possède aujourd'hui plusieurs des atouts nécessaires au développement d'une industrie significative de bioproduction et ce dans les trois secteurs concernés :

- D'abord, des équipes de recherche qui sont à un niveau d'excellence internationale au travers de grands laboratoires et instituts de recherche : INRA, INSERM, CNRS, CEA, CHU, Université, que partagent seuls quelques grands pays européens (Allemagne, Grande Bretagne), les Etats Unis, le Japon, Israël et désormais la Chine et la Corée du Sud ;
- La relation Industrie/monde de la recherche qui s'est beaucoup améliorée mais qui reste perfectible ;
- Des formations de qualité sur l'ensemble des disciplines concernées biologie et chimie ;
- Quelques grands acteurs industriels puissants dans leurs secteurs respectifs (SANOFI, SERVIER, AIR LIQUIDE, ARKEMA, SOLVAY, TOTAL, L'OREAL, DANONE, LESAFFRE, ROQUETTE, ..) ;
- Une culture entrepreneuriale qui s'est fortement développée au fil des années avec désormais un tissu de start-up beaucoup plus significatif (surtout dans le domaine des bio technologies mais aussi dans la chimie), dont l'enjeu est de les faire grandir sur le territoire et non de les voir rachetées par des entreprises extérieures lorsque leur R&D soutenue par des capitaux publics a abouti ;
- Un écosystème efficient de financement de projets d'innovation et de start-up (PIA, BPI, Capital risque...) ;
- Des écosystèmes de support relativement efficaces (pôles de compétitivité, incubateurs, ITE, IRT, SATT...) même s'ils sont dispersés et de valeurs inégales ;
- Des éléments forts d'attractivité du territoire communs à l'ensemble des secteurs économiques tels que le marché intérieur, la qualité des infrastructures énergétiques et logistiques, et, plus spécifiquement pour les secteurs technologiques, le crédit-impôt recherche.

³ Notamment par des politiques très agressives sur les prix (dumping).

La possession de cet ensemble d'atouts réels n'est cependant pas une condition suffisante pour développer en France d'activités industrielles de bio-production à hauteur de son potentiel, combler le retard du pays en particulier dans le secteur pharmaceutique ou favoriser le développement des filières alimentaire et chimie de spécialités.

3 - Le développement d'activités industrielles de bio-production sur le territoire national nécessite néanmoins un effort particulier à partager entre les industriels et les acteurs publics au regard des faiblesses constatées

De nombreux points de faiblesse ont ainsi été identifiés suite aux entretiens effectués avec les industriels du secteur tant grands groupes que ETI, PME et start-up.

Ceci comprend notamment :

- La relative dispersion et la multiplication des écosystèmes de support qui nuit à leur lisibilité voire à leur efficacité en termes de taille critique et en termes d'attractivité par rapport à des investisseurs étrangers ;
- Un système de formation appliquée insuffisant sur l'aspect procédés et production conduisant à des goulets d'étranglement pour les recruteurs français du secteur ;
- Une multiplication des guichets d'aide ou de financements publics aux start-up et PME qui les conduit à multiplier les dossiers et à délaisser les financements européens, ce qui se traduit par un accès des entreprises françaises aux grands programmes européens très inférieur au taux de retour attendu correspondant à la contribution financière de la France ;
- Un manque jusqu'à présent de projets structurants de bio-production sur les secteurs les plus stratégiques et les plus porteurs hors ceux mis en place pour les biocarburants ;
- Une réticence du secteur bancaire français et de capital développement à s'engager sur un secteur à temps de retour plus longs (projets de 5 à 10 ans) par rapport à ceux du secteur numérique. Le financement de l'industrialisation des projets pour les PME reste mal assuré au regard des sommes requises, de plusieurs dizaine millions d'euros. Plusieurs start-up françaises ont été ainsi à l'origine de l'innovation dont le développement et l'industrialisation se sont faits aux Etats Unis ;
- Un manque d'incitations à produire sur le territoire, une fois le développement effectué, par rapport à nos concurrents internationaux en Europe (aides régionales indirectes) mais surtout aux Etats-Unis, au Canada et en Chine (subventions directes d'implantations industrielles).

Par ailleurs, la mission relève la problématique de la biomasse, bien que pour partie hors du champ direct de la mission. L'approvisionnement en biomasse est en effet un élément clé de localisation et viabilité pour les installations de bio-production en alimentaire et chimie. La mission estime qu'une stratégie uniquement basée sur l'import interroge non seulement la souveraineté⁴, mais aussi la capacité à assurer les besoins essentiels de la population⁵. La mission estime que le rapport habituel entre contenu énergétique de la biomasse utilisée et produit fini⁶ se situe entre de 2 et 3,3. Ainsi, même à moyen terme et long terme, il ne paraît pas possible d'envisager de remplacer intégralement les énergies fossiles en France et dans le monde par des bioénergies⁷ mais il est possible et opportun

⁴ Maintien de l'ordre, capacité de décision, défense aux frontières

⁵ Alimentation, sanitaire, santé, logement.

⁶ Exemple : Production par procédé fermentaire d'acides aminés à partir de sucre : rapport 1,8 (Ajinomoto), de biodiesel à partir de sucre : rapport 2 (Global Bioenergie), de bioplastique à partir de sucre : rapport 3,3 (Novamont).

⁷ La biomasse disponible durablement au niveau mondial est estimée entre 2 Gtep et 40 Gtep (source OCDE 2018) pour une consommation de 12,4 Gtep d'énergie fossile (source AIE ; 2017).

de développer une production substantielle orientée matériaux et produits non alimentaires en complément des productions biosourcées principales (alimentation, papier, matériau d'œuvre, etc.) mixant les productions agricoles et des productions algales sous condition de soutenabilité.

Les conclusions du rapport soulignent l'engagement confirmé des CSF dans le domaine des bio-productions, par les projets structurants et actions inscrites dans leur contrat de filière respectif. Mais au-delà de ces projets et actions, il affirme la nécessité :

- de mettre en place des initiatives et outils d'intérêt commun à ces 3 CSF, notamment sur cinq thématiques principales :
 - *Développer des conditions incitatives de marché pour les produits de bio-production*
 - *Développer des conditions incitatives d'installation et d'exercice de la bio-production, en particulier concernant l'approvisionnement en biomasse*
 - *Développer l'accompagnement technique des entreprises*
 - *Focaliser la R&D sur le développement de la bio-production*
 - *Accompagner le développement de la bio-production en y incluant celui des compétences*
- de créer les bases (notamment scientifiques et technologiques) permettant aussi de déployer l'usage des biotechnologies à d'autres secteurs potentiellement utilisateurs, comme les bioénergies, l'environnement, le soin de la personne, etc.

Les principales recommandations du rapport sont données ci-après.

*
* *

TABLE DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS

Recommandations prioritaires transversales avec actions à lancer d'urgence :

Recommandation n° 19 : Accompagner les acteurs stratégiques de l'écosystème de la bio-production

* [DGE] - Répertorier et soutenir les entreprises (PME, ETI, etc.) stratégiques du secteur en recourant aux dispositions de la loi PACTE (art. 55 et 56 du projet de loi réf. ECOT 18110669T).

Recommandation n° 20 : Financer l'industrialisation

* [IGF et BPI France] - Etude de mise en place de fonds spécialisés biopharma d'une part et chimie/agro alimentaire d'autre part (industriels du secteur, financiers, BPI...) pour tickets 20 à 150 M€ (Σ 1 000 à 2 000 M€).

Recommandation n° 16 : Positionner les plateformes technologiques sur l'industrialisation des procédés en visant un Manufacturing Readiness Level de 10

* [DGE/SGPI] - Articuler les plateformes technologiques collaboratives au niveau français et mettre à disposition des industriels un « chemin de développement de projet », fondé sur la complémentarité des outils et des compétences et des méthodologies communes à chaque étape. Rendre lisible leurs offres de service aux industriels.

* [DGE/SGPI] - Donner la priorité aux projets de ces plateformes portant sur l'industrialisation des procédés.

* [DGE /CGI /CSF agro/ANIA/ INRA] - Créer une structure de type TWB (INRA, Industriels...) dédiée aux projets ferments du futur pour un coût estimé 40 M€ sur 6 ans à partager avec l'Etat. Assurer la pérennité des démonstrateurs sur les technologies fermentaires (TWB –ITE Pivert – ARD).

Recommandation n° 18 : Démarcher les grands groupes internationaux pour favoriser leur implantation en France :

* [CSF avec soutien DGE/Business France/LEEM] - Créer une Task force Business France Pharma,

* [CSF/DGE/BUSINESS France] - Poursuivre les collaborations engagées avec Business France pour la promotion des plateformes chimiques françaises à l'international.

Recommandation n° 29. Assurer la gouvernance et le suivi du plan d'action de développement de la bio-production [CNI avec soutien DGE] - Instituer un comité de suivi du plan d'actions. Créer une structure de dialogue SGPI - MESRI – CNI – Association des Régions de France sur le dispositif (comité de pilotage du biomanufacturing), Mettre en place une Alliance France Bio-productions rassemblant les différentes filières concernées (Santé, alimentaire, chimie, environnement, protection des plantes, bio-énergie, ...).

Recommandations prioritaires transversales (avec nécessité de planification)

Recommandation n°25 : Structurer les formations supérieures (niveau ingénieur)

*[Mission CSF – MESRI – ME]°: Coursus spécialisés sur la biotechnologie (production, procédés, analyse, etc.), avec école de génie biochimique (niveau ingénieur et doctorants) et Chaires industrie-académique.

Recommandation n° 21 : Favoriser les implantations industrielles en France par des incitations fiscales

*[DGE et DB] - Etudier la création d'un suramortissement pour des équipements spécifiques à la bio-production et/ou un crédit d'impôt bio-production pour PME et ETI,

*[DGE et DB] - Etudier la possibilité qu'une partie d'un CIR bonifié soit liée au développement industriel sur le territoire.

Recommandations prioritaires transversales à 2 secteurs

Recommandation n° 13 : Préparer l'industrialisation de la biologie de synthèse.

*[SGPI/ANR/INSERM/Genopole/TWB..] : Soutenir la biologie de synthèse via les actions « grands défis scientifiques » du programme 421 du PIA 3 (soutien des progrès de l'enseignement et de la recherche), en réservant une première enveloppe de 50 M€. Pour cela, rassembler la communauté scientifique pour la mise au point d'un plan stratégique à 10 ans avec prise en compte des besoins industriels et favoriser ainsi la structuration du paysage des équipes de R&D, en associant les industries potentiellement concernées aux instances de gouvernance. Obtenir ainsi un écosystème capable de répondre aux défis scientifiques et technologiques de cette discipline.

Recommandation n° 23 : Sécuriser l'aval : développer les débouchés en Europe pour une production française, via 3 thèmes d'action :

1/ *Autorisation d'accès au marché :*

*[DGE] - Modifier les définitions des produits de façon à inclure ceux obtenus via des bioprocédés quand ils sont identiques aux produits existants et ne pas bloquer l'entrée sur le marché aux produits biologiques modifiés à usage en milieu confiné.

2/ *Reconnaissance des produits biosourcés :*

*[ACDV et syndicats professionnels]- Promouvoir un label « biosourcé », aux produits dont le carbone est issu de productions animales, végétales ou microbiennes ;

*[DGE] - publier les décrets d'application de l'article 144 de la LTECV relatifs à la politique d'achat public.

3/ *Etablir des conditions économiques non défavorables aux bio-productions :*

*[Etat] - Reconnaître les avantages environnementaux des bio-productions, y compris sur l'aspect parafiscal ; valoriser les externalités des bio-productions par rapport aux productions sur base de carbone fossile (définition des externalités; définition d'un cadre de valorisation de ces externalités, assiette de la taxe carbone).

Concernant les emballages biosourcés et les bioproduits sans filière de recyclage, supprimer ou rendre rapidement dégressive, typiquement sur 2 ou 3 ans, la majoration de l'éco-contribution Citeo.

Recommandation n° 7. Mobiliser la biomasse pour tous les usages

*[MTES] Réviser et compléter la SNMB en explicitant la part dévolue à chaque type d'usage de la biomasse (alimentaire, non alimentaire / chimie, énergie, exportation) à l'horizon 20-30 ans et en prenant en compte le développement des micro-algues.

Recommandation prioritaire aux 3 secteurs**Recommandation n° 17 : Lancer les projets structurants des CSF**

*[DGE et SGPI] - Promouvoir en priorité quelques projets structurants précompétitifs et disruptifs (Financements partagés Etat et industriels) ;

- Projets collaboratifs bio-production santé (process, prix /100 et autres verrous technologiques), plates-formes (coût estimé entre 300 et 500 M€ sur 5 ans) ; - Projets Protéines végétales et Ferments du futur : appels à projets sur les qualités nutritionnelles des protéines et les ferments, (coût estimé entre 150 et 200 M€ sur 5 ans).

Recommandation prioritaire et urgente pour le Conseil Général de l'Economie**Recommandation n° 8 : Feuille de route Micro-algues**

[ME, MAAP et MTES] – Etablir une feuille de route dès à présent portant sur tous les aspects de la production de biomasse par les micro-algues à des fins industrielles et non alimentaires : technologies (TRL), industrialisation des équipements et des procédés de production (MRL10), aménagement du territoire, dispositions d'urbanismes ou de construction, avec un objectif de production de 10.000 t en 2025, 100 000 t en 2030 et une perspective entre 1 et 10 Mt/an en 2050.

TABLE DES RECOMMANDATIONS

Avertissement : l'ordre dans lequel sont récapitulées ci-dessous les recommandations du rapport ne correspond pas à une hiérarchisation de leur importance mais simplement à leur ordre d'apparition au fil des constats et analyses du rapport.

Les recommandations correspondent aux axes suivants :

- Développer des conditions incitatives de marché pour les produits issus de la bio-production : recommandations 1, 23, 24, 27 et 28,
- Développer des conditions incitatives d'installation et d'exercice de la bio-production, en particulier concernant l'approvisionnement en biomasse : recommandations 3, 5, 6, 7, 8, 9, 18, 19, 20 et 21,
- Développer l'accompagnement technique des entreprises : recommandations 16, 17 et 25,
- Focaliser la R&D sur le développement de la bio-production : recommandations 4, 10, 11, 12, 13, 16 et 25,
- Accompagner le développement de la bio-production : recommandations 2, 14, 15, 22, 23, 26 et 29.

La mission considère comme essentielles les recommandations générales n° 7, 8, 16, 18, 19, 20, 21 et 23 et la recommandation sectorielle n°17.

Recommandation n° 1.	[DGE] : Identifier dans les bioproduits ceux qui sont stratégiques ou soumis à une concurrence déloyale comme les acides aminés (dont la Lysine et le Tryptophane) et les vitamines, revoir les conditions de tarif préférentiel établies sous le régime « General System of Preference » du règlement UE 978/2012 et les exclure des produits à droits d'import nul. 26
Recommandation n° 2.	[INSEE] Mesurer les productions bioproduites et biosourcées Revoir la nomenclature NAF-CPF de façon à pouvoir établir des statistiques sur les produits biosourcés et issus de bioproduction. 32
Recommandation n° 3.	Réserver l'espace nécessaire aux bioraffineries [DREAL et les régions] Dans le cadre des schémas directeurs d'aménagements locaux mis en place par les collectivités territoriales, préserver les périmètres de protection et ménager des possibilités d'extension pour les plateformes bien situées par rapport aux ressources et approvisionnement de biomasse. Contractualiser la préservation de ces périmètres dans les contrats Etat-Région, et, faciliter les démarches administratives pour l'implantation de bio-raffineries sur les plateformes bien placées par rapport aux approvisionnements en biomasse nationale. 46

- Recommandation n° 4.** [DGE/CGI] Porter à une masse critique des pôles de compétitivité - Etablir un bilan pour chacun des pôles et structures soutenus par de leur action en projets liés à la BIOPRODUCTION Pharma afin de mieux coordonner l'action étatique sur quelques pôles et quelques projets structurants dans un souci de non dispersion des crédits publics. - Promouvoir les coopérations entre les pôles relevant des différentes filières afin de porter à maturité les technologies communes (exemple travail commun entre LyonBiopole et Axelera sur le génie des procédés à la bioproduction)..... 65
- Recommandation n° 5.** **Valoriser les coproduits des bio-productions** [MAAP et MTES] : Pour les biomasses artificielles coproduites issues des procédés fermentaires, proposer et mettre en place les mesures permettant leur valorisation, [MAAP] : Mettre en œuvre une place de marché « Biomasse » notamment pour les flux secondaires et déchets, avec un accompagnement via une normalisation adéquate permettant la valorisation contrôlée des flux secondaires. 70
- Recommandation n° 6.** **Aligner la réglementation française sur les biomasses issues de bio-production pour la santé** [MTES et MEAE] : Aligner le corpus applicable sur un corpus réglementaire commun les dispositions applicables aux biomasses obtenues en milieu confiné importées ou commercialisées en France, en veillant à ce qu'il ne soit pas défavorable à la bio-production en France, par rapport à des produits issus d'implantations européennes. 70
- Recommandation n° 7.** **Mobiliser la biomasse pour tous les usages** - [MTES] : Réviser et compléter la SNMB en explicitant la part dévolue à chaque type d'usage de la biomasse (alimentaire, non alimentaire / chimie, énergie, exportation) à l'horizon 20-30 ans et en prenant en compte le développement des micro-algues..... 73
- Recommandation n° 8.** **Feuille de route Micro-algues** - [ME, MAAP et MTES] : Etablir une feuille de route dès à présent portant sur tous les aspects de la production de biomasse par les micro-algues à des fins industrielles et non alimentaires : technologies (TRL), industrialisation des équipements et des procédés de production (MRL10), aménagement du territoire, dispositions d'urbanismes ou de construction avec un objectif de production de 10.000 t en 2025, 100 000 t en 2030 et une perspective entre 1 et 10 Mt/an en 2050..... 73
- Recommandation n° 9.** **Accompagnement de la feuille de route Micro-algues** : - Porter à maturité les technologies [INRA, IFREMER et CEA] établir un plan ayant pour objectif de porter au TRL 6 ou plus les technologies mobilisées pour la culture et l'exploitation des micro-algues à l'échelle industrielle d'ici 2025, [Ecoles et centres techniques] établir un plan

ayant pour objectif de porter au MRL10 la fabrication et l'exploitation des installations de culture de micro-algues, [Tutelles] identifier ces thèmes dans les contrats d'établissement de ces organismes. - mesures conservatoires [DREAL] Identifier les localisations possibles d'installations de culture de micro-algues, avec prise de mesures conservatoires, [MTES]. Etudier et proposer les mesures réglementaires (ex. Code de l'urbanisme, normes de construction, mesures de sécurité, ...) facilitant les implantations de photobioréacteurs et de capture, stockage et de recyclage de CO₂, [MTES] Inventorier des sources durables de CO₂ Evaluer la quantité de CO₂ émis et captable pour dimensionner les mises en chantier d'installations..... 73

Recommandation n° 10. [CSF et ANR] : **Améliorer l'interaction de la recherche avec l'industrie**
Structurer la gestion des projets de recherche aux différentes maturités (TRL) autour d'un « pipe-line » unique, en associant à chaque étape les opérateurs principaux de financement, (ANR, ADEME, Bpifrance,...) pour que chacun d'eux suive la progression des projets et anticipe leur prise en charge dans ses dispositifs. A chaque étape, seul l'opérateur qualifié décide, en expliquant sa décision aux autres. Relancer le dialogue stratégique Recherche publique / industrie en associant les industriels aux instances de pilotage de la Recherche collaborative en France (ex: renouveler la participation des industriels aux comités stratégiques de l'ANR et intégrer les centres techniques). 77

Recommandation n° 11. **En Recherche amont : Renforcer la collaboration industrie/recherche** [MESRI et ANR] : Flécher une part des budgets aux organismes de recherche nationaux sur des projets définis avec les industriels et faisant avancer le niveau de maturité technologique (TRL) et une autre partie sur la recherche fondamentale. [MESRI] : Porter à au moins 4 ans la durée des thèses en sciences expérimentales, avec intégration de la phase de publication des résultats. 77

Recommandation n° 12. **En Développement : Gagner en efficacité par la mutualisation** [ANR]
Faciliter la mise en commun des outils immatériels de biotechnologie et le développement de méthodologies communes (bio-informatique, enzymotèques, etc.)..... 78

Recommandation n° 13. **Préparer l'industrialisation de la biologie de synthèse** [SGPI/ANR/INSERM/Genopole/TWB..] : Soutenir la biologie de synthèse via les actions « grands défis scientifiques » du programme 421 du PIA 3 (soutien des progrès de l'enseignement et de la recherche), en réservant une première enveloppe de 50 M€. Pour cela, rassembler la communauté scientifique pour la mise au point d'un

plan stratégique à 10 ans avec prise en compte des besoins industriels et favoriser ainsi la structuration du paysage des équipes de R&D, en associant les industries potentiellement concernées aux instances de gouvernance, et obtenir ainsi un écosystème capable de répondre aux défis scientifiques et technologiques de cette discipline. 78

Recommandation n° 14. Améliorer les fonctions support aux PME - ETI : [DGE] Etablir un guichet unique ou procédure commune pour les dossiers d'aide aux TPE et d'implantations de petite capacité (< 500 t de produit fini par jour)..... 79

Recommandation n° 15. Faciliter l'accès aux fonds européens (plan Junker et suivant, FEDER, etc.) et prêts garantis BEI. [DGE/MESRI/SGPI] : Pousser des appels à projets européens ciblés sur le développement de capacités (lignes pilote industriel). [CSF/réseau des pôles de compétitivité/ DGE] Créer/ soutenir une cellule Europe commune aux pôles de compétitivité concernés, telle que imaginée entre IAR/Axelera pour accéder aux fonds européens (JTI et BBI). 79

Recommandation n° 16. Positionner les plateformes technologiques sur l'industrialisation des procédés en visant un Manufacturing Readiness Level de 10 - [DGE/SGPI] Articuler les plateformes technologiques collaboratives au niveau français et mettre à disposition des industriels un « chemin de développement de projet », fondé sur la complémentarité des outils et des compétences et des méthodologies communes à chaque étape. Rendre lisible leurs offres de service aux industriels. - [DGE/SGPI] Donner la priorité aux projets de ces plateformes portant sur l'industrialisation des procédés. - [DGE /CGI /CSF agro/ANIA/ INRA] Créer d'une structure de type TWB (INRA, Industriels, ...) dédiée aux projets ferments du futur pour un coût estimé 40 M€ sur 6 ans à partager avec l'Etat. Assurer la pérennité des démonstrateurs sur les technologies fermentaires (TWB-ITE Pivert – ARD)..... 81

Recommandation n° 17. Lancer les projets structurants des CSF [DGE et SGPI] Promouvoir en priorité quelques projets structurants précompétitifs et disruptifs (Financements partagés Etat et industriels), Projets collaboratifs bio-production santé (process, prix /100 et autres verrous technologiques), plates-formes (coût estimé entre 300 et 500 M€ sur 5 ans), Projets Protéines végétales et Ferments du futur : appels à projets sur les qualités nutritionnelles des protéines et les ferments, (coût estimé entre 150 et 200 M€ sur 5 ans). 81

- Recommandation n° 18. Démarcher les grands groupes internationaux pour favoriser leur implantation en France :** - [CSF avec soutien DGE/Business France/LEEM] Créer une Task force Business France Pharma, - [CSF/DGE/BUSINESS France] Poursuivre les collaborations engagées avec Business France pour la promotion des plateformes chimiques françaises à l'international..... 81
- Recommandation n° 19. Accompagner les acteurs stratégiques de l'écosystème de la bioproduction** [DGE] Répertorier et soutenir les entreprises (PME, ETI, etc.) stratégiques du secteur en recourant aux dispositions de la loi PACTE (art. 55 et 56 du projet de loi réf. ECOT 18110669T). 83
- Recommandation n° 20. Financer l'industrialisation** [IGF et BPI France] Etudier la mise en place de fonds spécialisés biopharma d'une part et chimie/agro alimentaire, d'autre part (industriels du secteur, financiers, BPI, ...) pour tickets 20 à 150 M€ (Σ 1 000 à 2 000 M€). 83
- Recommandation n° 21. Favoriser les implantations industrielles en France par des incitations fiscales** [DGE et DB] : Etudier la création d'un suramortissement pour des équipements spécifiques à la bio-production et/ou un crédit d'impôt bio-production pour PME et ETI. [DGE et DB] : Etudier la possibilité qu'une partie d'un CIR bonifié soit liée au développement industriel sur le territoire..... 83
- Recommandation n° 22.** [CSF alimentaire et fédérations agricoles] Mettre en place des contrats cadre fournisseurs de biomasse (Monde agricole – Etat/CGAAER)... 84
- Recommandation n° 23. Sécuriser l'aval : développer les débouchés en Europe pour une production française,** via 3 thèmes d'action - *Autorisation d'accès au marché* : [DGE] Modifier les définitions des produits de façon à inclure ceux obtenus via des bioprocédés quand ils sont identiques aux produits existants et ne pas bloquer l'entrée sur le marché aux produits biologiques modifiés à usage en milieu confiné. - *Reconnaissance des produits biosourcés* : [ACDV et syndicats professionnels] Promouvoir un label « biosourcé », aux produits dont le carbone est issu de productions animales, végétales ou microbiennes ; [DGE] publier les décrets d'application de l'article 144 de la LTECV relatifs à la politique d'achat public. - *Etablir des conditions économiques non défavorables aux bio-productions*: [Etat] Reconnaître les avantages environnementaux des bio-productions, y compris sur l'aspect parafiscal ; valoriser les externalités des bio-productions par rapport aux productions sur base de carbone fossile (définition des externalités; définition d'un cadre de valorisation de ces externalités, assiette de la taxe carbone) ; Concernant les emballages biosourcés et les bioproduits sans filière de recyclage,

supprimer ou rendre rapidement dégressive, typiquement sur 2 ou 3 ans, la majoration de l'éco-contribution Citeo 85

Recommandation n° 24. Protéger les bio-productions dans le cadre des négociations internationales : [MEAE] Exclure les marchés aval des « trocs » européens (ex. auto contre soja qui assèche le marché des protéines pour l'alimentation animale, suppression de droits de douanes, etc.).. 85

Recommandation n° 25. Structurer les formations supérieures (niveau ingénieur) : [Mission CSF – MESRI – ME] Mettre en place des cursus spécialisés sur la biotechnologie (production, procédés, analyse, etc.), avec école de génie biochimique (niveau ingénieur et doctorants) et Chaires industrie-académique. 85

Recommandation n° 26. Assurer la cohérence de l'action publique [ME et MTES] Rendre cohérentes les actions réglementaires avec les stratégies influant sur la bio-production en accord avec les orientations européennes, [MTES et MASS] tenir et publier un état des recours à la bio-production induits par les stratégies nationales. [MEF, MTES, MAA, MESRI] : rassembler les plans d'actions concernant la bioéconomie et les bioproductions en un plan unique afin d'éliminer les divergences entre politiques publiques..... 86

Recommandation n° 27. Garantir la qualité et la conformité des bioproduits mis sur le marché [ME] : Donner à la DGCCRF et à la DGDDI les moyens d'assurer un contrôle sérieux des produits labellisés fabriqués et importés en France, de façon à garantir la réputation des acteurs industriels du domaine. 86

Recommandation n° 28. Promouvoir les bioproduits auprès des utilisateurs [Syndicats professionnels] : Soutenir la trajectoire de bioéconomie par des actions de promotion de la bio-production et de ses produits en France (consommateurs, ...) en application du plan d'actions de la stratégie de bioéconomie. 86

Recommandation n° 29. Assurer la gouvernance et le suivi du plan d'action de développement de la bio-production [CNI avec soutien DGE] : Instituer un comité de suivi du plan d'actions Créer une structure de dialogue SGPI - MESRI – CNI – Association des Régions de France sur le dispositif (comité de pilotage du biomanufacturing), Mettre en place une Alliance France Bio-productions rassemblant les différentes filières concernées (Santé, alimentaire, chimie, environnement, protection des plantes, bio-énergie, ...). 86

1 INTRODUCTION

Par lettre du 3 juillet 2018, le ministre de l'économie et le vice-président du conseil national de l'industrie ont mandaté les présidents des comités stratégiques des filières Alimentaire, Chimie-Matériaux et Santé d'une mission sur le développement de la bio-production en France.

Cette mission s'inscrit dans la déclinaison de la technologie-clé « biotechnologies » identifiée en 2011 par l'Union Européenne dans le cadre du plan Horizon 2020.

L'Europe définit le champ visé par « Développer des produits et des processus industriels compétitifs, durables et innovants et servir de moteur d'innovation dans divers secteurs européens (agriculture, sylviculture, alimentation, chimie ou santé) sont les objectifs poursuivis. Les biotechnologies de pointe, les procédés industriels et les technologies plateformes sont les trois domaines d'action privilégiée⁸. ».

La mission a repris ce champ à travers la mise en œuvre d'applications utilisant les procédés de biotechnologies industrielles mettant en œuvre ou produisant des cellules (ou micro-organismes tels les bactéries, levures, champignons, micro-algues), des enzymes, des matériaux⁹ ou composants biologiques, ainsi que les procédés complémentaires nécessaires, notamment les procédés de séparation des composants de la biomasse et les procédés d'extraction et de purification des produits.

On entend par bio-production industrielle, tous les procédés qui font intervenir des organismes biologiques, en particulier des micro-organismes (bactéries, levures champignons, algues unicellulaires). Il faut faire une distinction entre les processus de fermentation qui interviennent directement dans la fabrication/transformation des aliments (« aliments fermentés »), exclus du champ de la mission, et ceux qui visent à la production de différentes molécules ou micro-organismes, qui sont ensuite utilisés dans la chaîne alimentaire (« fermentation industrielle ») qui sont inclus.

Les applications fournissent des produits inertes ou vivants pour l'alimentation, la nutrition, la santé, la chimie, les matériaux, l'environnement ou l'énergie, à partir de tout type de biomasse d'origine agricole, forestière, marine ou cellulaire, ou de flux secondaires des industries correspondantes.

Ces applications exploitent le vivant ou ses mécanismes.

La mission a considéré que ces applications sont des bio-productions.

Ainsi, les productions ont été considérées comme des bioproductions lorsqu'elles sont obtenues par un recours total aux biotechnologies pour au moins une étape de leur production ou si elles utilisent un agent obtenu par les biotechnologies :

- pour l'alimentation et la nutrition : les enzymes, les sucres, les protéines hydrolysées, des dérivés des corps gras ou d'amidon, des auxiliaires de fabrication (ex. texturants), des ingrédients (ex. vitamines, enzymes) et additifs (ex. pigments, antioxydants),
- pour la chimie et les matériaux : des molécules simples (acides organiques tels les acides succiniques ou adipiques, alcools tels l'éthanol ou le butanol), des molécules de type pétrochimique (exemples : isobutène, tensio-actifs), des matériaux et plastiques de

⁸ Source : <http://www.horizon2020.gouv.fr/cid73671/ket-biotechnologies.html>

⁹ Matériau biologique : assemblages de molécules ou d'acides aminés.

performance, des molécules de spécialités (ex. farnesène), des enzymes industrielles ou des matériaux constitués de briques biologiques,

- pour la santé, des molécules produites par fermentation (exemple : pénicilline, tétracycline), par cultures cellulaires (vaccins, anticorps monoclonaux ou conjugués) ou par génie génétique (thérapies géniques, vecteurs viraux).

Le recours aux biotechnologies est le critère majeur de bioproduction. Ainsi, un bioéthanol¹⁰ de première génération issu de la fermentation de sucres ou d'amidons est une bioproduction. Un bioéthanol issu de traitements uniquement physicochimiques de la biomasse cellulosique est biosourcé et n'est pas une bioproduction. La bioproduction constitue donc un sous-ensemble du champ couvert par la stratégie nationale de bioéconomie, qui met l'accent sur le caractère biologique de la matière première.

La bio-production industrielle est à la base de nombre d'autres activités (bioénergie, cosmétiques, applications technologiques, détergents, valorisation des déchets, applications environnementales, etc.) qui sont hors du champ de la présente analyse et forment ensemble les bases de la bioéconomie.

Ces 3 CSF ont des liens particuliers autour du thème des biotechnologies :

- Les biotechnologies industrielles (utilisées en chimie et alimentation) ont bénéficié des progrès des connaissances en biologie (notamment tirées par le domaine de la santé) et des biotechnologies correspondantes. Ces biotechnologies sont aussi basées sur les connaissances en génie chimique et développement de procédés, domaine de prédilection de l'industrie chimique,
- Les grands groupes chimiques ont souvent été aussi des groupes pharmaceutiques, et certains outils de biotechnologies (ex : enzymes,...) ou produits (ex : vitamines, acides aminés) sont de fait des productions chimiques au service de nombreux autres secteurs (alimentation, santé, énergie, environnement,...),
- Les filières chimie et alimentation développent une autre interface autour de l'échange et de la valorisation de flux de matière biosourcée, dans le cadre de la stratégie nationale de bioéconomie, dont la France s'est dotée en 2017, et de travaux en cours des CSF.
- Les domaines de l'alimentation et de la santé proposent une approche des marchés de plus en plus complémentaire, l'alimentation étant un facteur mieux pris en compte dans la santé des consommateurs.

Ce continuum d'activités est fécond de par les renforcements mutuels qu'il procure à chacun, la création de savoirs et technologies utilisables par tous et les opportunités d'innovation qu'il suscite.

Ainsi, ces secteurs sont-ils déjà fortement utilisateurs de biotechnologies et comptent-ils sur le développement de ces technologies pour consolider leur activité économique et développer l'innovation de rupture nécessaire à leur évolution, afin de se maintenir ou de rétablir leur place dans le concert industriel international.

Le travail en commun réalisé ici permet :

- De souligner l'engagement confirmé des CSF dans le domaine des bio-productions, par les projets structurants et actions inscrites dans leur contrat de filière respectif. Ces projets et actions seront ici rappelés.

¹⁰ Bioéthanol : éthanol carburant incorporé aux essences (ex E10, E85).

- De mettre en place des initiatives et outils d'intérêt commun à ces 3 CSF, notamment sur cinq thématiques principales :
 - Développer des conditions incitatives de marché pour les produits de bio-production,
 - Développer des conditions incitatives d'installation et d'exercice de la bio-production, en particulier concernant l'approvisionnement en biomasse,
 - Développer l'accompagnement technique des entreprises,
 - Focaliser la R&D sur le développement de la bio-production,
 - Accompagner le développement de la bio-production, en y incluant celui des compétences
- De créer les bases permettant aussi de déployer l'usage des biotechnologies à d'autres secteurs potentiellement utilisateurs, comme les bioénergies, l'environnement, le soin de la personne, etc.

2 ETATS DES LIEUX

2.1 Les marchés liés à la bioproduction dans le secteur agro-alimentaire

2.1.1 Le marché de la première transformation

La première transformation agricole est un pilier de la bio-production puisque, pour une part majoritaire, elle utilise des procédés de biotechnologie pour transformer la biomasse et en particulier la biomasse agricole. Les procédés industriels font intervenir des substances organiques telles des enzymes, des ferments, des bactéries ou encore des micro-algues et intègrent des étapes d'extraction, d'hydrolyse ou de fermentation qui permettent d'obtenir des ingrédients à haute valeur ajoutée, utilisés principalement en alimentation et nutrition humaine, en nutrition animale, ainsi que dans le secteur industriel (pharmacie, cosmétique et chimique).

Les industries de la première transformation agricole, traitant très majoritairement des matières premières agricoles, regroupent les secteurs de l'amidonnerie, de la meunerie, de la sucrerie, des corps gras, mais aussi de la fermentation ou d'autres secteurs de la transformation du végétal. Ensemble, ces secteurs de production en France génèrent environ 10 Md€ de chiffre d'affaires annuel (source ProdCom AGREST INSEE).

L'amidonnerie française, secteur historique de la bio-production est la première d'Europe (CA Amidonnerie européenne : 7,4 Md€) et la 4^{ème} mondiale (56 Md€). Forte d'un chiffre d'affaires de 3,2 Md€, elle consacre 2 à 3 % de son chiffre d'affaires à la recherche et au développement. Ce secteur représente plus de 5 000 emplois directs, soit 15 000 emplois directs et indirects. La production d'amidon représente 3,2 Mt et mobilise 6 Mt de céréales, de pommes de terre et de pois. Cet amidon est largement autoconsommé pour produire des ingrédients aux nombreux usages : amidons natifs, amidons modifiés, maltodextrines, sirops de glucose, sirops de glucose-fructose, dextrose, polyols, mais aussi, protéines, fibres, huiles, produits de fermentation, etc... 75% de cette production sont exportés vers l'ensemble des pays d'Europe et hors Europe.

2.1.2 Le marché de la fermentation industrielle en agro-alimentaire

Pour mémoire, les aliments fermentés font intervenir une étape de transformation par des micro-organismes. On peut mentionner à titre d'exemple : pain et boulangerie, choucroute, fromages, yaourts, beurre, crème, harengs, jambon et saucissons, moutarde, thé, café, chocolat, vanille, vins, alcools, bières, cidre, vinaigre.

Le marché mondial des aliments fermentés est estimé à 637 Md\$ en 2016 et attendu à 889 Md\$ en 2023 (BIS Research). Les aliments fermentés représentent 10 à 40% de l'alimentation selon les pays. Il y a donc une forte variabilité géographique de l'utilisation des ferments. Le seul marché des produits fermentés laitiers est estimé à 374 Md\$. Les producteurs de ferments investissent environ 5% de leur chiffre d'affaires en R&D, bien au-dessus de la moyenne des autres industriels de l'agro-alimentaire. Au plan français, les entreprises agroalimentaires du marché des produits fermentés laitiers et non laitiers représentent environ 118 500 salariés et un chiffre d'affaires de 42,2 Md€.

Le marché et la production des aliments fermentés sont exclus du champ de ce rapport mais induisent des savoir-faire, des emplois et des marchés d'équipements qui sont partagés avec le marché de la fermentation industrielle.

Le marché de la fermentation industrielle (fermented ingredients) est estimé à 35,63 Md\$ en 2022, à un taux de croissance de 9%. Il comprend des acides aminés, des acides organiques, des enzymes, des vitamines, des polymères (Polysaccharides/Xanthane) et des préparations de microorganismes vivants (levures/probiotiques, cultures pour fromageries, charcuterie, etc.). Ces ingrédients sont en grande partie destinés à l'alimentation tant humaine qu'animale mais aussi plus marginalement au secteur pharmaceutique¹¹. Les principaux producteurs d'ingrédients obtenus par fermentation sont E. I. du Pont de Nemours and Company (U.S.), Ajinomoto Corporation Inc. (Japon), DSM (Pays-Bas), Chr. Hansen A/S (Danemark), BASF SE (Allemagne), Adisseo (France), Novozymes (Danemark), Angel Yeast Co. Ltd. (U.S.), Lallemand Inc. (Canada), Lesaffre (France) et Lonza (Suisse). Il existe d'autres acteurs majeurs suivant les segments de marché concernés.

On peut noter que, dans le cadre d'une politique très déterminée recourant à la fermentation industrielle, la Chine acquiert une position dominante sur un nombre croissant de produits de fermentation (ex. l'approvisionnement européen en vitamines en est quasi totalement dépendant). On assiste de manière générale à une forte érosion de la capacité de fermentation industrielle européenne : la création d'unités performantes en Asie pour servir ces marchés en croissance ne saurait justifier l'absence de remplacement d'unités vieillissantes européennes, le marché européen existant toujours. Une partie de la production en pays tiers reste (à des niveaux divers) sous le contrôle des groupes européens, mais la plus large partie y échappe. Cette érosion revêt un caractère alarmant, en particulier eu-égard à la dimension stratégique de cette industrie de la fermentation industrielle comme base de la bioéconomie et de l'économie circulaire.

2.1.2.1 Le marché global des acides aminés (26,7 MD\$ en 2016)

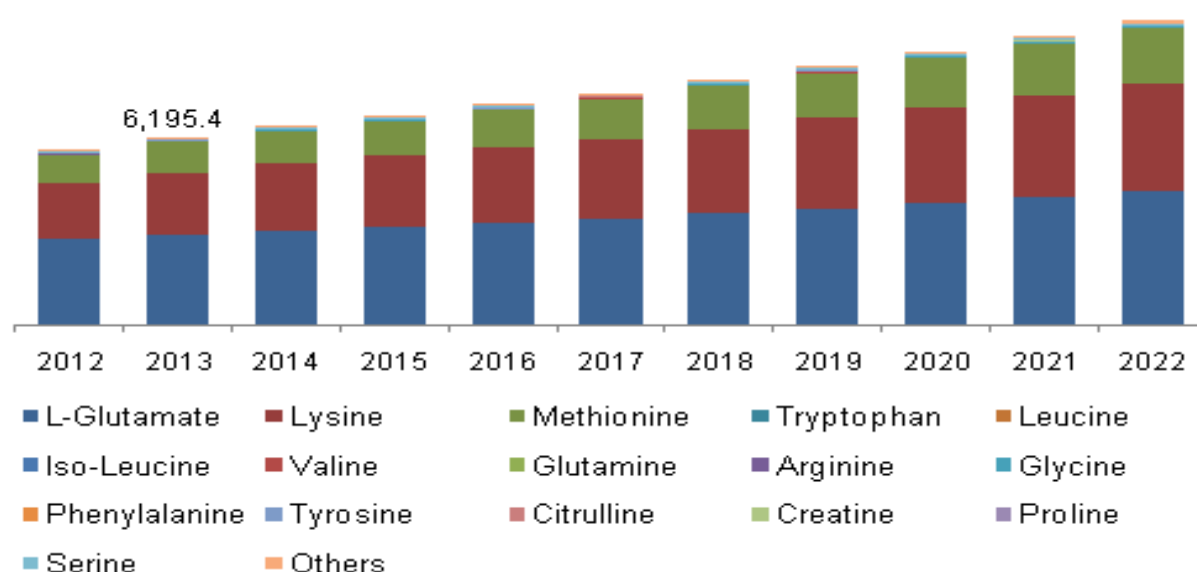
Les acides aminés utilisés en alimentation humaine et animale sont sensiblement différents. Du côté humain, la demande principale porte sur l'acide glutamique/glutamate monosodique (Monosodium

¹¹ Excipients et enrobage, les principes actifs relèvent du secteur santé.

glutamate / MSG), exhausteurs de goût, et sur l'acide aspartique/phénylalanine (aspartame), édulcorant. Les acides aminés sont également utilisés pour des suppléments nutritionnels pour les sportifs et les personnes âgées ainsi qu'en alimentation infantile et médicale (nutrition parentérale). De façon plus générale, la croissance de ce marché accompagne la demande d'aliments et de boissons riches en protéines et équilibrés en acides aminés essentiels.

Du côté de l'alimentation animale, les acides aminés ont une place prépondérante comme socle d'une « alimentation de précision » qui permet un apport précis pour satisfaire les besoins nutritionnels des animaux que ne satisfont pas les régimes à base de céréales ou de tourteaux de soja¹². Ils contribuent par-là à la viabilité et durabilité économique et environnementale de la production animale dans un contexte de demande mondiale croissante pour les produits animaux de la part en particulier des classes moyennes en développement dans de nombreux pays (Chine, Indonésie, ...). La production mondiale a été estimée à 8,5 millions de tonnes en 2017 et pourrait atteindre 11 millions de tonnes en 2023 (croissance annuelle de 4,4%), essentiellement en Asie. Les estimations en valeur de ce marché sont rendues plus délicates par les effets du coût des intrants sur les prix mais aussi du fait des politiques de certains pays (cf. infra sur la Lysine). Le marché des acides aminés se décompose en différents segments pour chacun des acides, mais les postes majeurs sont le glutamate, la lysine, la méthionine¹³ et la thréonine (marché EU environ 150 000 t/180 M€). D'autres acides aminés essentiels (comme le tryptophane et la valine) sont en phase de développement industriel (ex. le marché EU Tryptophane est de l'ordre de 9 000 tonnes).

Ces acides sont produits par fermentation, en dehors de la Méthionine (12,5% du marché) principalement produite par un procédé chimique à partir de ressources fossiles.



Graphique 1 Marchés des différents acides aminés en millions de tonnes.

Le L-Glutamate, la lysine et la méthionine font l'essentiel du marché des acides aminés.

La répartition approximative d'utilisation entre les différents segments se présente comme suit :

- Nutrition animale : 40%

¹² Par exemple, en élevage porcin ou aviaire, il faut donner 37 t de tourteaux de soja pour apporter satisfaire un besoin vital d'une tonne de lysine, acide aminé essentiel que ne sait synthétiser ces animaux. Une part substantielle de la ration de soja est perdue.

¹³ Et son précurseur naturel HMTBa (Methionine hydroxy-analog)

- Aliments et boissons : 20%
- Pharma et santé : 20%
- Nutraceutics : 7%
- Cosmétiques et soins personnels : 5%
- Autres : 8%.

Le marché du glutamate monosodique a été évalué à 4,5 Md\$ en 2014, et est estimé à 5,85 Md\$ fin 2020 (cf. graphe ci-dessous)

Le l-glutamate, exhausteur de goût¹⁴, est utilisé en particulier pour les plats cuisinés en conserves ou déshydratés, la restauration et la cuisine. La demande est fortement croissante dans la zone Asie, en Chine notamment. L'essentiel de la production et consommation mondiale glutamate est désormais concentré en Asie (environ 94% et 88% respectivement). La Chine à elle-seule compte pour environ 65% de la production mondiale et 55% de la consommation. Elle fournit environ 45% des exportations mondiales, suivie par l'Indonésie (ca. 15%). L'Europe consomme approximativement 3% de la production mondiale, en bonne partie satisfaite par la production Française d'Ajinomoto.



Graphe 2 Projection 2014-2020 du marché mondial du glutamate monosodique

Les principaux producteurs de Glutamate sont des entreprises de biotechnologie : Ihua Group (Chine), Fufeng Group (Chine), CJ Cheil Jedang (Corée), Vedan International (Chine), Global Bio-chem Technology (Chine), Ningxia EPPEN Bioengineering (Chine), Ajinomoto France (filiale d'Ajinomoto Japon).

2.1.2.2 Les acides aminés pour l'alimentation animale

Selon Allied Market Research, le marché total des additifs pour la nutrition animale a représenté 18,0 Md\$ en 2014 et est estimé à 27,9 Md\$ en 2021. Une grande partie de ces additifs correspond à des acides aminés.

L'activité industrielle porte sur les acides aminés dit « essentiels » (ceux que les animaux ne peuvent pas synthétiser eux-mêmes et doivent trouver dans les aliments), en particulier la lysine, la méthionine (et HMTBA) et la thréonine, qui sont les premiers acides aminés limitants pour un apport nutritionnel équilibré. L'industrie se livre à un important travail d'innovation pour développer les autres acides aminés limitants sont notamment le tryptophane, la valine et la phénylalanine. Le potentiel socio-économique et de croissance de ces nouvelles formes est important, notamment dans les pays en

¹⁴ Ou agent de sapidité

développement. Aussi, ils sont d'emblée soumis à une très forte compétition de la part des productions non européennes qui suivent une dynamique similaire mais sous des conditions de production plus favorables induisant des conditions de prix de production non tenables pour les productions européennes (d'où l'érosion de capacité soulignée). Par exemple, le marché du tryptophane, relativement jeune, est déjà occupé à environ 50% par Cheil Jedang, qui produit en Indonésie.

La Lysine est un type acide aminé vital jouant un rôle important dans la nutrition animale (cf. note 12). Elle est produite par fermentation microbienne sur substrat de sucre¹⁵. Sa production crée des coproduits à teneur élevée en protéines¹⁶ dont l'utilisation est réglementée. La croissance de la consommation de viande dans les pays émergents provoque une forte croissance de la demande de lysine.

La Chine est le plus gros consommateur mondial de lysine (environ 35%) liée à la forte croissance de la consommation de viande de porc. La croissance de consommation de viande en Amérique latine devrait également jouer sur la demande mondiale de Lysine dont la croissance est estimée à environ 7%/an. Les quatre principaux producteurs sont Global Bio-Chem Tech (Chine), Ajinomoto Ltd (Japon) Cheil Jedang Corp. (Corée) and Archer Daniel Midland (USA). Ils représenteraient plus de 60% du marché. Les producteurs chinois ont mis en place d'importantes capacités de production et sont extrêmement agressifs sur les marchés internationaux. Ils semblent par moment pratiquer une politique de dumping rendant de plus en plus difficile la compétitivité de l'industrie européenne. 49% de la Lysine mondiale est désormais produite en Chine et 21% aux Etats-Unis. Ajinomoto France, seul producteur européen, a d'ores et déjà réduit sa capacité de production¹⁷.

Ajinomoto Animal Nutrition France a produit près d'Amiens en 2017 environ 100 000 t de lysine purifiée pour un marché européen de 780 000 tonnes.

Le marché mondial serait de l'ordre de 2,5 millions tonnes en 2018 soit environ 7 Md\$, réparti en 49% en Chine, 27% aux USA, 12% au Brésil, 6% en Indonésie, 4% en France et 2% en Thaïlande.

La lysine purifiée constitue la majeure partie de la consommation européenne avec 480 000 t (625 M€). Elle est importée à 79% (Indonésie : 25 %, USA : 19%, Corée : 18%, Chine : 16% et Brésil : 1%). La France assure la totalité de la production européenne.

L'Union européenne importe par ailleurs la totalité de sa consommation de lysine non purifiée (300 000 t, d'une valeur de 270 M€) des USA (40%), de Chine (30%), d'Indonésie (23%) et du Brésil (7%).

Un contexte réglementaire et fiscal défavorable à la production en Europe.

Les implantations en Europe bénéficient des deux atouts : le prix du sucre industriel¹⁸ et le coût de l'énergie.

Les réglementations techniques et le coût du travail constituent des freins à la production en Europe.

La réglementation française¹⁹ proscriit l'épandage des coproduits issus de fermentations utilisant des OGM, ce qui complique leur élimination et décourage les opérateurs et les prive de source de revenus. Cette réglementation n'a pas d'équivalent dans les principaux pays compétiteurs (USA, Brésil, Chine, Indonésie) et biaise la compétition. La France ajoute des dispositions propres pénalisantes, telles celles

¹⁵ Glucose ou saccharose selon la souche microbienne utilisée

¹⁶ Constitués des cadavres des bactéries, les coproduits secs sont composés à 75% de protéines.

¹⁷ Passage de 100 000 t/an à 80 000 t/an.

¹⁸ Les coûts du sucre industriel représentent 30 à 40% du coût de production.

¹⁹ Citer la réglementation sur les OGM (REACH ?)

sur le transport et l'exportation de coproduits susceptibles de contenir des OGM au-delà des seuils européens²⁰.

Ces éléments ne sont compensés ni par des tarifs douaniers²¹ ni par le coût du transport international qui sont très bas et peu soumis à la fiscalité (ex. pas d'application de la taxe carbone ou de la TGIPP). La politique très agressive de certains opérateurs pour le marché européen, dont actuellement l'opérateur principal est indonésien, pèse sur les prix. L'importation de lysine non purifiée est réalisée sous des codes douaniers très avantageux, permettant aux USA et à la Chine de gagner des parts de marché et tire les prix vers le bas.

Le marché de la **Méthionine**²² est estimé à 1 million de tonnes en 2014 et à **1,6 million tonnes en 2023 pour une valorisation respective de 2,5 à 3,9 Md\$**. Les principaux producteurs sont EVONIK (avec des unités industrielles en Allemagne, Belgique, Etats-Unis et Singapour), NOVUS (Etats-Unis), ADISSEO(France) et des producteurs chinois. Elle est produite essentiellement à partir de ressources fossiles par voie chimique. Il existe cependant deux voies émergentes en bioproduction : METEX (FR) a développé un procédé fermentaire de fabrication de la méthionine revendu à EVONIK. CJ et Arkema ont développé un procédé de bioproduction de cet acide aminé combinant une étape de fermentation et une étape de conversion enzymatique.

La lysine et la méthionine sont les deux principaux acides aminés utilisés dans l'alimentation animale (dont le marché total est évalué entre 40 et 50 Md\$). D'autres acides aminés comme le tryptophane, la valine et la thréonine sont utilisés plus marginalement.

Compte tenu des effets d'échelle, la compétitivité d'une usine de production d'acides aminés n'est acquise que pour une production de classe mondiale, soit plus de 150 000 t/an. Par ailleurs, les coproduits d'une demi-douzaine d'usines de production de classe mondiale servant le marché européen d'acides aminés suffirait à faire fonctionner une unité de production de biodiesel par traitement physico-chimique (cf. annexe 4).

Le segment des acides aminés pour l'alimentation humaine et animale tend à être dominé par des producteurs chinois et indonésiens à la politique de prix très agressive et dont le développement a été sans doute largement subventionné. Leurs implantations bénéficient également des mêmes technologies qu'en Europe. De nouvelles implantations industrielles semblent à ce jour peu probables en Europe, les producteurs non chinois restants auront tendance si besoin à s'implanter en Asie à proximité des marchés les plus en croissance (exemple d'Evonik à Singapour, investissement de 500 M\$). Cela peut poser à court terme un problème de dépendance vis-à-vis des producteurs chinois. Le problème de la viabilité économique de la dernière implantation industrielle en France pourrait aussi se poser face au quasi-dumping des producteurs chinois et indonésiens. Enfin, la disparition de productions européennes expose l'Europe à de graves perturbations en cas d'embargo, d'instabilité politique ou de catastrophes naturelles.

²⁰ Exemple : Coproduits de fermentation utilisant des agents OGM.

²¹ Ces produits bénéficient de droits de douane faibles (ex. 3,9% sur la lysine indonésienne) ou nuls, et à la baisse (projet de mise à 0 des droits de douane sur la lysine indonésienne).

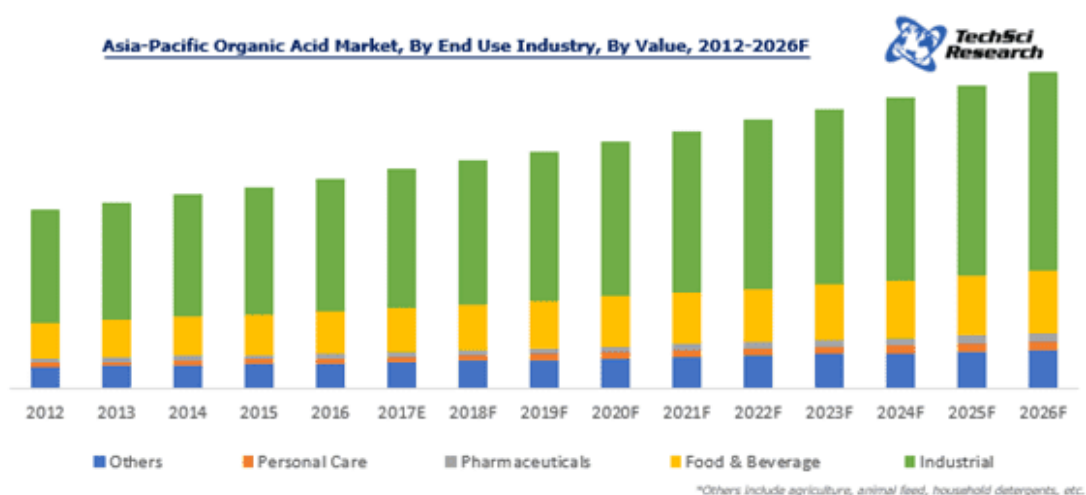
²² Acide aminé contenant du soufre et qui peut être remplacé par un précurseur naturel, le HMTBa également produit par voie chimique à partir de ressources fossiles notamment par Adisséo et Novus. La production mondiale d'HMTBa est approximativement à la moitié de la méthionine.

Recommandation n° 1. [DGE] : Identifier dans les bioproduits ceux qui sont stratégiques ou soumis à une concurrence déloyale comme les acides aminés (dont la Lysine et le Tryptophane) et les vitamines, revoir les conditions de tarif préférentiel établies sous le régime « General System of Preference » du règlement UE 978/2012 et les exclure des produits à droits d'import nul.

Cette recommandation pourrait être accompagnée par des mesures anti-dumping et par une application plus stricte de la nomenclature, comme, par exemple, requalifier un produit importé comme « préparation utilisée en alimentation animale » dans une autre catégorie dès lors qu'elle subit une transformation ou incorporation avant commercialisation aux utilisateurs finaux (ex. éleveurs).

2.1.2.3 Le marché des acides organiques

Ils sont utilisés significativement dans l'alimentation, et pour les boissons. Ils servent notamment à réguler l'acidité, comme antioxydants, conservateurs et ingrédients pour la saveur des aliments. Ce sont principalement les acides **acétique, citrique, formique, lactique, propionique, ascorbique et gluconique**. Le marché des acides organiques est estimé à **11,39 Md\$ en 2022 pour environ 8 Md\$ en 2017** (croissance annuelle évaluée à plus de 5 %).



Graphe 3 Evolution 201-2026 du marché des acides organiques par usage (zone Asie-Pacifique)

Les principaux producteurs sont des chimistes :BASF SE (Allemagne), Dow Chemical (U.S.), BP Plc(U.K.), Reverdia (JV entre DSM/NL et Roquette/Fr) Tate and Lyle Plc (U.K.), Archer Daniels Midland (USA), Corbion NV (Pays-Bas), Elekeiroz S.A (Brazil), Cargill Inc. (U.S.), Henan Jindan Lactic Acid Technology Co., Ltd. (China), , Jungbunzlauer Suisse AG (Suisse), Nature Works LLC (USA), Celanese corporation (USA) et Eastman Chemicals Company (USA).

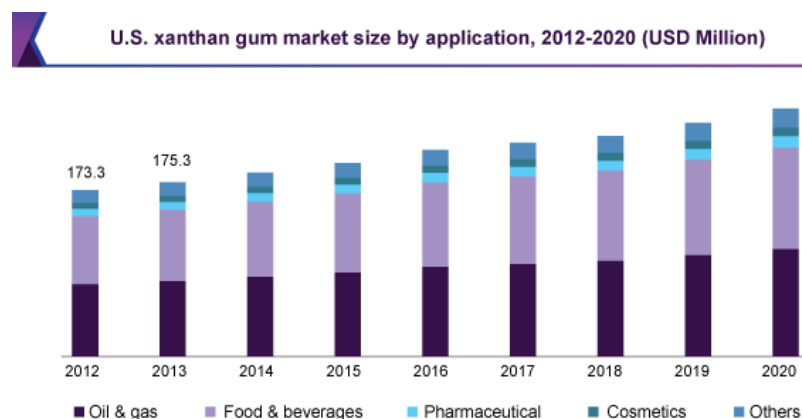
2.1.2.4 Le marché des polymères polysaccharides et oligosaccharides.

Les oligosaccharides sont extraits de plantes (chicorée, macro-algues, champignons à carpospore), produits par des bactéries, des algues et des champignons filamenteux ou synthétisés par voie enzymatique (Beghin Say-Tereos). Ils sont utilisés comme ingrédients pour l'alimentation mais aussi pour le secteur pharmaceutique. Les oligosaccharides peu ou non digestibles sont également utilisés comme fibres diététiques, adoucisseurs, agents de contrôle dans la boulangerie et chez les brasseurs. **Le marché global dépasserait 10 Md\$.**

Les principaux producteurs de polysaccharides et d'oligosaccharides sont Novozyme (Danemark), Takasago (Japon), Chr Hansen (Danemark), Wild Flavors, Symrise et Glanbia Ingredients (Irlande), Tate & Lyle, et McComick (USA), ABF et DSM (Hollande) et Dupont (USA).

Le marché du xanthane est évalué à 707,1 M\$ en 2014. La demande est liée aux additifs de boissons et aux aliments sans gluten.

Les principaux acteurs de ce marché sont Deosen et Fufeng Group Company (Chine), Dupont ex Danisco (USA), Jungbunzlauer (CH) et CP Kelco (USA)



Graphe 4 Evolution 2012-2020 du marché de la gomme de xanthane par usage

Les deux leaders chinois du marché Fufeng and Deosen, ayant augmenté fortement leurs capacités de production, ont fait fortement baisser les prix du fait de surcapacités.

2.1.2.5 Le marché des enzymes alimentaires

Le marché des enzymes alimentaires : ils sont largement utilisés pour leurs propriétés fonctionnelles en matière de texture, de goût, d'apparence dans l'alimentation et les boissons (ils sont par ailleurs utilisés dans la fabrication de biocarburants). **Le marché des enzymes alimentaires est estimé à 2,31 Md\$ en 2018 et atteindrait 3,23 Md\$ en 2023.**

2.1.2.6 Le marché des probiotiques

Le marché des probiotiques, directement dans l'alimentation ou au travers des suppléments, est estimé à 35 Md\$ en 2017 et pourrait atteindre entre 47 et 66 Md€ en 2023. La segmentation de ce marché peut être faite suivant plusieurs critères par l'ingrédient d'origine (bactérie ou levure), la fonction ou le marché de destination (alimentation humaine ou animale).

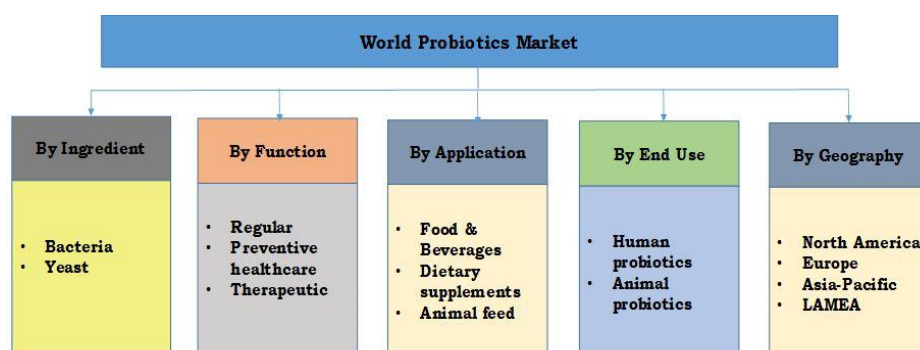


Schéma 1 Segmentation du marché mondial des probiotiques

La demande de probiotiques augmente fortement du fait de la recherche par les consommateurs d'une alimentation plus équilibrée. La demande pour des médicaments pour maladies intestinales est également en forte croissance avec une attention accrue portée au microbiote. Enfin, l'interdiction de certains antibiotiques aux Etats Unis et en Europe pour la nutrition animale favorise le développement des probiotiques en substitution. **Les principaux acteurs sont** : HR. Hansen Holdings A/S (Danemark), Danone et Lesaffre (France), Nestle S.A. (Suisse), Yakult Honsha Co. Ltd. (Japon), E. I. DuPont de Nemours (U.S.), BioGaia AB (Suède), Lifeway Foods, Inc. (U.S.), Probi AB (Suède), Nebraska Cultures Inc. (U.S.), Probiotics International Ltd (U.K.), Adisséo (France, filiale de Blue Star, Chine), DSM, Kemin et Asahi Calpis (Japon).

2.1.2.7 Le marché des levures

Le marché des levures peut se décomposer par type d'application (nourriture humaine et boisson (boulangerie, boisson, plats préparés...), nourriture animale).

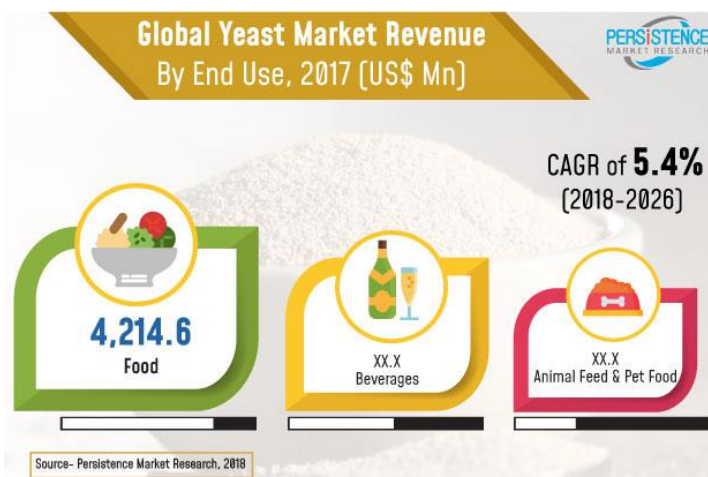
Le marché total des levures est estimé à 4,15 Md\$ en 2017 et pourrait atteindre 8,94 Md\$ (Zion Market Research 2018) en 2026, soit un taux annuel de croissance de 9% entre 2018 et 2026.



Les principaux acteurs du marché sont : Associated British Food Plc., Lesaffre Group, AB Vista, Lallemand Inc., Bio Springer S.A., Angel Yeast Co. Ltd., Cargill Incorporated, An Mauri and Alltech Inc.

Selon d'autres sources, le seul marché des levures pour alimentation humaine hors boisson atteindrait 4,2 milliards de \$.

Le marché des levures pour l'alimentation animale a été estimé à 347,4 M\$ en 2015; et pourrait atteindre environ 600 M\$ en 2022. Les principaux acteurs sur ce marché sont : Associated British Foods plc (U.K), Archer-Daniels-Midland Company (U.S.), Nutreco (Pays-Bas), Angelyeast Co., Ltd. (Chine), Alltech,



Inc. (U.S.), Cargill Inc. (Allemagne), Leiber GmbH (Allemagne), Lesaffre (U.S.), Diamond V Mills, Inc. (U.S.) et Lallemand Inc. (Canada).

2.1.3 Les entreprises françaises du secteur et les implantations industrielles en France des groupes étrangers ayant une activité de bioproduction

2.1.3.1 Entreprises françaises

- Le groupe **Danone pour mémoire**
- **Groupes laitiers et fromagers**
- **Groupes producteurs de boissons (bières notamment)**
- Le groupe **Lesaffre (CA 2016 2 Md€)** dans le secteur des levures :

Effectifs en France supérieurs à 2000 personnes (environ 10 000 dans le monde) avec :

2 sites pour les levures : Marcq-en-Barœul et Strasbourg, 3 sites pour les extraits de levures (Biospringer) : un site à Maisons-Alfort et deux sites à Strasbourg, un site de fermentation à Soustons (Ennolys) et un site de séchage, purification (prestations industrielles pour l'industrie agro-alimentaire) en Normandie à Cérences (LIS)

Les entreprises françaises de l'amidonnerie :

- **Roquette (CA 2017 : 3,3 Md€)** est une société basée sur les sites de Lestrem, Beinheim, Vic/Aisne, Vecquemont. Avec 3600 employés environ (8400 dans le monde), Roquette transforme du blé, du maïs, de la pomme de terre et du pois pour produire à partir des amidons, protéines, fibres et huile extraits de ces matières agricoles des ingrédients pour la nutrition et la santé.

- **Tereos** situé à Marckolsheim, Nesle, Haussimont, Lillebonne, assure avec près de 800 salariés la transformation de blé, maïs et pommes de terre en amidon et produits dérivés.

Trois PME :

- **Bioprox** (45 personnes) production à façon, notamment de micro-organismes en sous-traitance.

- **Ynsect** (environ 100 personnes) : culture d'insectes et production de protéines à base d'insectes pour aquaculture et alimentation animale (usine pilote à Dole et projet d'implantation industrielle à Amiens, investissement de plus de 100 M€, tour de table en cours).

- **Alderys** (32 personnes) développe pour les produits composés alimentaires de nouveaux procédés de fermentation.

2.1.3.2 Les implantations industrielles des groupes étrangers

- Blue Star (Chine): filiale **Adisséo** (CA de 1,3 Md€), effectif France 850 personnes et un site en Chine : production de méthionine par voie chimique (Commentry, 03), d'additifs alimentaire et de probiotiques. La filiale d'Adisseo (INNOVIA) a un partenariat de R&D dans les enzymes avec l'INSA de Toulouse.

- **ADM** (USA, effectif mondial 32 000 personnes), qui est situé sur le site de Bazancourt (51), emploie 250 personnes, ce site transforme du blé tendre pour obtenir de l'amidon et des produits dérivés.

- **Ajinomoto** produit près d'Amiens en 2017 (effectif d'environ 350 personnes) environ 100 000 t de lysine par voie fermentaire mais aussi de la valine.

- **CARGILL** (USA, effectif mondial 150000 personnes) est basé sur le site de Haubourdin (59) et emploie 350 salariés. Il transforme du maïs en amidon et produits dérivés.

- **CHR Hansen France** filiale groupe danois (effectif plus de 200 p, CA 2017 106 M€) arômes alimentaires, ferments lactiques, probiotiques

-- **Danisco** (filiale groupe américain Dupont) : ferments lactiques à Sessange.

DSM filiale groupe néerlandais (effectif environ 500 personnes) à Seclin : enzymes, vitamines, caroténoïdes, peptides.

- **Lallemand** : Groupe canadien produisant des microorganismes d'intérêt alimentaire en France au travers de « entités juridiques » : Lallemand SAS et Lallemand Specialty Cultures SAS, situées à Blagnac (31). Chacune de ces deux sociétés détient un site de production et un site de développement technique.

Lallemand Specialty Cultures SAS : Effectif : 50 personnes, CA bio-production 2017 : 10,6 M€.

- Usine de production de ferments : La Ferté Sous Jouarre, 77. Effectifs : environ 40 personnes.
- Produits fabriqués à la Ferté sous Jouarre : Ferments d'affinage pour les fromages, ferments d'acidification pour les viandes fermentées, ferments d'affinage pour les viandes fermentées.

- Site de R&D bio-productions : La Ferté Sous Jouarre, 77.
- Lallemand SAS : Effectifs : 333 personnes, CA bio-production 2017 : 33,4 M€.
- Usine de production de ferments située Saint Simon (15). Effectifs : 104 personnes.
 - Produits fabriqués à Saint Simon : Ferments d'acidification pour la fromagerie, ferments pour l'œnologie, bactéries lactiques suppléments nutritionnels.
 - Site de R&D bio-productions : Blagnac, 31.
- Solvay : voir partie Chimie

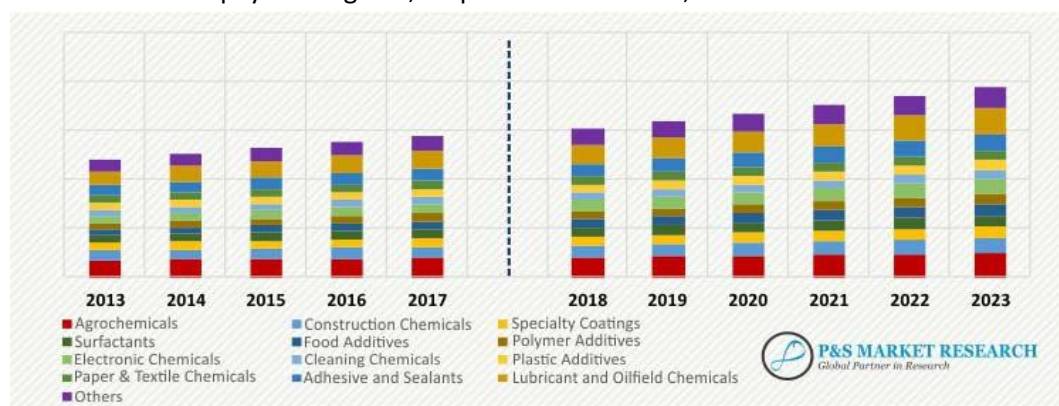
2.2 Les marchés liés à la bio-production dans le secteur Chimie

2.2.1 Le marché de la chimie bio-produite est encore marginal mais pourrait représenter d'ici une quinzaine d'années 15% du marché mondial de la chimie de spécialité

Le marché total de la chimie mondiale est estimé environ 3 927 Md\$ en 2017²³ avec un taux de croissance de l'ordre de 3%²⁴-3,8%²⁵. L'essentiel de ce chiffre d'affaires est généré par les commodités, produits chimiques banalisés dont la différence se fait sur le prix.

Le marché de la chimie bio-produite est composé de produits issus de la transformation de la biomasse (ex. tensio-actifs, plastiques biosourcés, biocarburants) utilisant des procédés traditionnels ou de biotechnologies (ex. catalyse enzymatique et fermentation) faisant plus ou moins appel à l'ingénierie génétique (ex. enzymes, sélection ou préparation des micro-organismes). Ses produits ne font en général pas l'objet de marchés spécifiques, la différence se faisant sur les fonctionnalités.

La chimie de spécialités regroupe des produits à plus forte valeur ajoutée et qui se différencient par leurs fonctionnalités. Elle représente environ 1 252 Md\$²⁶ en 2017. 3% de ses produits relèvent de la bio-production. Si, globalement, le taux de croissance de la chimie est proche de celui de la population mondiale, la partie « chimie de spécialités » aurait une croissance plus importante, de l'ordre de 5,1%²⁷, en ralentissement par rapport à la période 2010-2017 (+7,1%/an). La croissance est centrée sur les USA et les pays émergents, en particulier la Chine, Inde et Brésil.



Graph 5 Evolution des composantes de la chimie de spécialités 2013-2023, Monde, Cumul 582,3Md€ en 2017, source P&S Market Research, mai 2018

²³ Périmètre Chimie de base, spécialités chimiques, savons et parfums, Source CEFIC, CA Chimie Monde, croissance de 3% sur la période 2014 à 2030.

²⁴ Source France Chimie « Perspectives de croissance de la chimie mondiale de 2014-2030 »

²⁵ Source Cision, PR Newswire

²⁶ Source CEFIC.

²⁷ Croissance estimée sur la période 2017-2025, source Grand View Research, marché de spécialités. Marché mondial 1 144 Md\$ en 2016.

Outlook for chemical production 2018 (excl. pharmaceuticals)

(Real change compared with previous year)

World	3.4%	
European Union	2.2%	
United States	3.2%	
Emerging markets of Asia	4.6%	
Japan	2.5%	
South America	2.0%	

Figure 1 Taux de croissance estimée pour 2018 (source BASF)

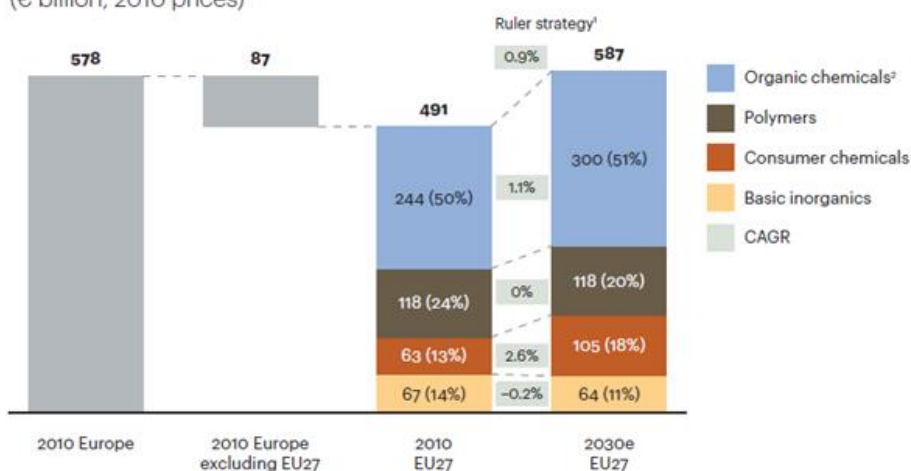
Le principal marché est l'Asie : elle représente 62% du marché mondial et assure une production de 2 426 Md\$ en 2017, l'Europe 738 Md\$, l'Union européenne 612 Md\$, la France 79 Md\$ ou 71 Md€²⁸.

En France, la chimie a dégagé un excédent commercial de 8,6 Md€ en 2017.

Chemicals production in Europe is expected to grow moderately, with slightly higher demand for consumer chemicals

Production volumes

(€ billion, 2010 prices)



Note: EU27 refers to the 27 member states of the European Union.

¹ Ruler strategy production volume CAGR 2000-10 extrapolated to 2030; 0.9% is expected ruler strategy CAGR for EU27 2010-2030. Value and weighting reflect 2010 prices.

² Petrochemicals and specialty chemicals are included in the category "organic chemicals."

Sources: European Chemical Industry Council (CEFIC); A.T. Kearney analysis

Figure 2 - Prévisions de développement du marché européen entre 2010 et 2030 (Source A.T. Kearney)

Il faut noter qu'il est difficile d'identifier de façon précise la part des produits biosourcés ou réalisés via biotechnologies dans la production et la consommation française, ceci se heurtant à des problématiques :

- De définition de produits, les produits chimiques étant souvent utilisés dans des formulations ou avec d'autres composants, diluant la part de la fraction biosourcée²⁹,
- De manque de données statistiques structurées, commençant déjà par l'absence d'une nomenclature distinguant ces produits.

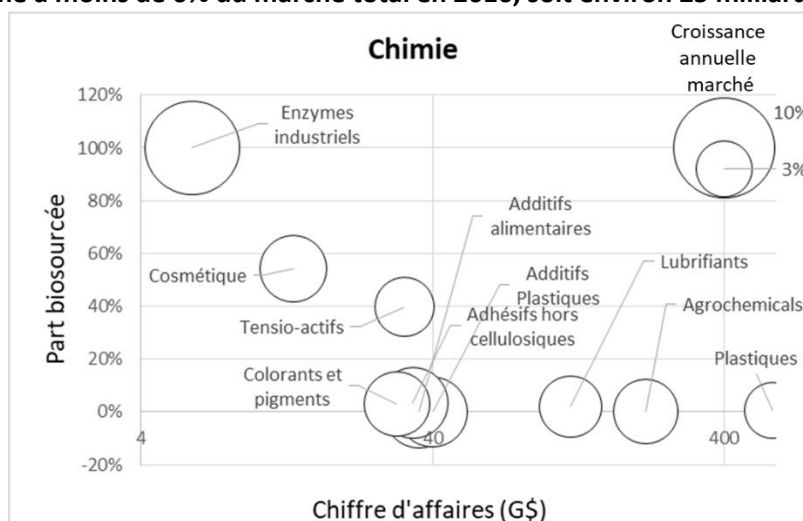
²⁸ Source CEFIC, 2017

²⁹ Par exemple : l'appellation « bioplastiques » regroupe des plastiques biosourcés et bioproducts, des plastiques biodégradables issus de la chimie et des associations de plastiques bioproducts et de polymères issus de traitements physico- chimiques.

Aussi, afin de suivre l'évolution de ces productions et usages en France, est-il nécessaire de développer les outils statistiques ou observatoires plus performants :

Recommandation n° 2. [INSEE] **Mesurer les productions bioproduites et biosourcées**
Revoir la nomenclature NAF-CPF de façon à pouvoir établir des statistiques sur les produits biosourcés et issus de bioproduction.

Le marché de la chimie bio-produite (hors biocarburants) reste une composante très mineure avec un marché estimé à moins de 6% du marché total en 2016, soit environ 25 milliards de \$.



Graph 6 - Part biosourcée des principaux segments de la chimie mondiale hors carburants et commodités

La part biosourcée des segments mentionnés fait majoritairement appel à de la bio-production (Source : Mission d'après divers organismes de prévision (Grand View Research, Markets&Markets, ...))

Il est à noter que les dernières études de marché montrent cependant une croissance nettement plus dynamique des produits chimiques biosourcés et bioproduits que pour les produits chimiques « classiques », celle-ci pouvant même être du double³⁰.

C'est donc un enjeu économique essentiel pour la France si elle veut conserver une industrie exportatrice comme aujourd'hui dans le secteur de la chimie (58,7 Md€ à l'export en 2017, au premier rang des secteurs industriels exportateurs devant l'aéronautique). Ce secteur est source d'innovation et de transition vers une production utilisant des matières premières végétales en complément des ressources fossiles.

La première vague de la chimie bioproduite

Au cours des années 2000 et jusqu'en 2012 environ, les avancées dans les biotechnologies industrielles conjuguées à un prix du pétrole en pleine ascension, ont (re)lancé les projets de développement de procédés industriels pour la production de molécules chimiques dites « plateformes », donc correspondant à de gros volumes de production. Soutenues par des apports importants en investissement, notamment via le capital-risque aux USA, ces projets ont visé les molécules avec oxygène telles que les alcools (éthanol, propanediol, butanol,..) et acides organiques (acide lactique,

³⁰ Cf. Etude ACDV – Advancy de 2018

succinique, adipique, dodécanoïque, etc...), mais aussi des molécules plus proches de la pétrochimie (farnésène d'Amyris, isobutène de Global BioEnergie,..). Ils ont été basés sur la transformation de biomasse par fermentation, principalement des sucres alimentaires avec espoir de transfert à terme sur des sucres non alimentaires (sucres de 2^{ème} génération).

D'autres projets, basés sur des procédés non biotechnologiques ont complété ces travaux, par exemple pour la transformation des huiles (ex : utilisation de la métathèse par la start-up américaine Elevance), ou celle de polysaccharides, polymères naturels de grande taille tirés de la biomasse bois (cellulose) ou de certaines plantes (amidon, guar,...).

La nouvelle vague de la chimie bio-produite :

La baisse des prix du pétrole a eu diverses conséquences :

- Frein donné à de nombre de projets de production par biotechnologies, devenant non compétitifs dans l'état de la technologie,
- Transfert des efforts de développement vers des molécules à plus haute valeur ajoutée, pour des marchés de spécialités (cosmétiques, arômes et parfums, mais aussi enduits, peintures,...). Les projets actuels ciblent ces produits et des marchés où les propriétés des molécules et produits biosourcés sont des avantages compétitifs,
- La focalisation des travaux des chimistes sur les structures moléculaires tirées de la biomasse, amenant des fonctionnalités inatteignables via la voie pétrole (huiles, polymères et grandes molécules naturels comme la cellulose, la chitine, les fibres,...), donc l'identification et la diversification des sources de biomasse correspondantes. Ceci amène aussi le développement de méthode de fonctionnalisation de ces structures parmi lesquelles la catalyse enzymatique, de par la sélectivité des transformations permises,
- Relance de la recherche en vue d'accroître l'efficacité du processus de mise au point des souches, la compétitivité des procédés (aussi bien la partie amont et fermentation que l'aval et la purification). Le but de certaines initiatives est ainsi de mettre ensemble les capacités de développement de grands centres de recherche et sociétés de biotechnologies pour améliorer la productivité de la recherche (diminution des coûts d'un facteur 10) et la compétitivité des procédés (diminution d'un facteur 100)³¹.

Questions stratégiques :

Une des questions stratégiques posées est bien cependant la préparation des solutions qui permettront d'exploiter les avantages de la biotechnologie (sélectivité, transformation douce de la matière) une fois le rapport de coût carbone biogénique/ carbone fossile rétabli. La compétitivité des solutions biotechnologiques sera aussi améliorée si les externalités positives de ces productions sont prises en compte, permettant de valoriser le bilan environnemental de ces modes de production³².

Il faut noter aussi que la capacité de créer des souches recevant les gènes de plantes connues pour fournir des éléments de valeur, mais en trop petite quantité, est une forme d'industrialisation de l'agriculture économe en surface et biomasse (cas de nouveau des produits d'Amyris).

³¹ ex : programme DARPA 1000 molécules : <https://globalbiodefense.com/2013/07/15/darpa-baa-living-foundries-1000-molecules-program/>

³² Rapport n° 17070 du CGAAER, E Bour-Poitrinal & AI : Communication et prise en compte des externalités de la bioéconomie, mars 2018

De nombreuses pistes de produits de valeur :

Les pistes actuelles des travaux en biotechnologies visent à développer des produits mettant en œuvre des « biobriques », éléments tirés du vivant, aussi bien pour des matériaux (avec propriétés de recombinaison) que des systèmes (ex. capteurs de grande sensibilité).

2.2.2 Le fonctionnement des marchés

2.2.2.1 Des secteurs contrastés

Mais aujourd'hui, les grands acteurs classiques de la chimie n'ont pas encore pris le tournant de la bio chimie, en dehors de quelques secteurs ou historiques (ex. dérivés cellulosiques) ou liés aux biocarburants (ex. EMAG, éthanol).

- **Trois segments biosourcés déjà matures : les enzymes industriels, les dérivés cellulosiques et les tensio-actifs (oléochimie).**

- **Un segment est technologiquement mature mais non encore compétitif³³ : l'éthanol de 1^{ère} génération.**

- **Des segments moins matures sur lesquels des progrès de productivité importants pourraient être réalisés :** biocarburants 2G, bio-productions d'ingrédients cosmétiques à partir d'algues, molécules et plastiques biosourcés.

Les autres segments restent à développer, dont agrochimie, adhésifs, colorants.

Le marché des biocarburants est conditionné par des politiques publiques : spécifications, fiscalité.

Les autres marchés sont essentiellement régis selon les règles générales des marchés.

Une piste de développement : **les produits à partir d'algues (cf. Annexe Problématique de la biomasse)**

Les macro-algues sont exploitées depuis des siècles pour l'alimentation humaine ou pour l'amélioration des sols³⁴. Les micro-algues sont étudiées depuis quelques dizaines d'années et leur génétique commence à être connue. La France dispose en sus de laboratoires universitaires (ex. Ifremer) d'une plateforme d'essais pour la recherche et le développement³⁵.

Les avantages majeurs des micro-algues sont une installation possible en zone urbanisée et une emprise au sol plus limitée que les cultures d'oléagineux. Elles offrent une moindre concurrence spatiale avec l'alimentation humaine. En supposant que les rendements obtenus sur les démonstrateurs soient reproductibles à l'échelle industrielle, une surface de 5 000 km² permettrait de produire 10,5 millions de tonnes de biodiesel ou équivalent, soit le volume actuel de gazole non routier (4,3 Mt/an³⁶), et du carburéacteur (6,5 Mt/an) consommé en France ou une combinaison de carburants, de produits de commodités (ex. plastiques) et de spécialités. Un tel volume permettrait de sécuriser le fonctionnement de l'activité agricole, dont dépend la survie de la population³⁷.

³³ Au sens où le prix des produits obtenus n'est pas aligné sur celui de leurs concurrents pétrosourcés avec un pétrole à moins de 80\$/baril.

³⁴ Production française artisanale, de l'ordre de 14 000 t/an.

³⁵ Installation du CEA à Cadarache opérationnelle depuis 2014, 4 permanents, en cours d'extension.

³⁶ Source CPDP

³⁷ L'exemple de l'échec de la société SOLAZYME (USA) fondé sur la seule production de commodités démontre la limite actuelle de la compétitivité des micro-algues.

Cette surface est à rapprocher de celles des friches industrielles et commerciales ou de l'artificialisation des sols³⁸.

Plante	m ³ /ha	Gallon/acre
Maïs	0,17	18
Coton	0,33	35
Soja	0,45	48
Moutarde (graine)	0,57	61
Tournesol	0,95	102
Colza	1,2	127
Jatropha	1,9	202
Palmier à huile	5,9	635
Algues	9,3	1000

Tableau 1 Rendement en huile de plantes terrestres comparées aux algues (Source: Pienkos (2009), "The promise and challenges of microalgal-derived biofuels")

Les inconvénients sont l'enrichissement de l'atmosphère de culture en CO₂ qu'il faut collecter et purifier et un développement pas encore mature pour des productions de commodité.

Portés par des chiffres de rendement théoriques très hauts, les espoirs sur ces technologies ont été très forts au début des années 2010, mais ont été déçus de par le très important différentiel de compétitivité que ces solutions devaient encore résoudre. Les estimations pour des productions en milieu ouvert (open ponds) montraient un besoin d'amélioration d'un facteur 10 à 50 selon les technologies utilisées (souvent proches de l'agriculture, de par les surfaces et volumes de produits à gérer) et les marchés visés. De nouveau, leur utilisation, basée sur des productions en réacteur, visera ainsi dans un premier temps des produits de haute valeur, capables d'absorber ces coûts et d'amortir l'industrialisation des photobioréacteurs.

2.2.2.2 Les logiques d'achat

Les marchés de la chimie sont essentiellement régis par des logiques d'arbitrages où les acheteurs établissent un bilan technicoéconomique des produits qu'ils utilisent dans leurs fabrications. Un plastique biosourcé peut être rapidement remplacé par un équivalent³⁹ pétrosourcé en fonction du prix et vice-versa. Seules des caractéristiques spécifiques limitent ces changements de source. En ce qui concerne les commodités⁴⁰, l'arbitrage est réalisé par l'acheteur sur le seul diptyque prix-disponibilité.

Dans cette logique et là où la bioproduction n'est pas compétitive, la transition vers des produits chimiques biosourcés ou bioproduits voulue par les pouvoirs publics suppose une distorsion importante et durable du marché. Le marché des carburants a bénéficié de telles distorsions à travers essentiellement des avantages fiscaux aux agrocarburants : VEETC⁴¹ aux USA, aménagement de la TGAP en France.

³⁸ 5 000 km² représentent 9 ans d'urbanisation au rythme des années 2012-2016, source observatoire des sols.

³⁹ Propriétés mécaniques, de tenue au feu, de mise en œuvre, etc., proches.

⁴⁰ Produit banalisé, à caractéristiques définies et indépendantes du fournisseur, ex. propylène

⁴¹ Volumetric ethanol excise tax credit, 0,51\$/USG jusqu'en 2008, puis 0,45 \$/USG jusqu'en 2011.

Ainsi le fabricant de produits biosourcés de type commodité se trouve pris entre le coût de la biomasse nécessaire au produit, et le coût des produits concurrents pétrosourcés. Le cas des biocarburants est illustratif. Fortement poussé dans les années 2000 par des mesures fiscales et réglementaires, une industrie s'est montée avec la construction d'unités de fabrications d'éthanol ou d'EMAG. Les USA sont ainsi devenus le premier producteur mondial d'éthanol à partir de maïs ou de canne à sucre pour carburants dès 2006 et, ce durablement⁴², au prix d'aides massives⁴³ et un dispositif de certificats d'incorporation appelés RIN (Renewable Identification Number)⁴⁴.

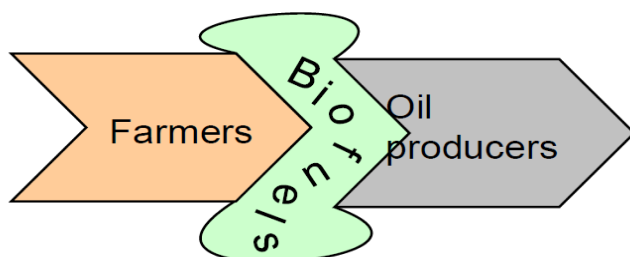


Figure 3 L'étiau des biocarburants (source Solvay)

Les travaux récents du CGAAER (cf. rapport 17070 cité ci-avant) montrent aussi qu'il existe un ensemble d'éléments rationnels demandant à accompagner le développement des produits biosourcés, notamment par la prise en compte des externalités positives de ces procédés et produits, en comparaison des alternatives fossiles. La prise en compte de ces externalités viendrait compenser la force compétitive de solutions basées sur le carbone fossile et fortement optimisées.

Il est à noter une très forte disparité de coûts entre les différents produits chimiques, avec un prix unitaire variant dans un rapport 1000 entre des commodités produites à moins de 1€/kg à des millions de tonnes annuellement et des spécialités de chimie fine à plus de 1000€/kg mais produites à quelques dizaines de tonnes par an.

La biomasse mobilisée étant plus ou moins proportionnelle à la quantité produite, l'étiau susmentionné pour les biocarburants faiblit avec la baisse des quantités, et disparaît pour les produits les plus chers.

Le transfert en bio-production est plus aisé à traiter dans les cas suivants :

- Le bioproduit dispose de caractéristiques (techniques, etc.) qui le rendent difficilement substituable,
- Le bioproduit bénéficie de processus de production qui lui donnent un avantage prix durable,
- La réglementation lui offre un débouché garanti et/ou un approvisionnement en biomasse prévisible.

Il existe depuis quelques années une pression de certains consommateurs pour avoir des produits biosourcés, demande plus ou moins relayée par les autorités (cf. : *enquête IFOP pour l'ACDV, juillet 2018 ; plan d'action de la stratégie nationale de bioéconomie*).

Il est à noter qu'un approvisionnement pérenne est une condition sine qua none pour une installation importante en France, et que, sur ce plan et en dépit des

⁴² <http://www.lefigaro.fr/flash-eco/2013/04/10/97002-20130410FILWWW00859-les-usa-reste-n1-de-l-ethanol.php>

⁴³ <https://www.bioethanolcarburant.com/actualite/ouverture-aux-usa-dune-premiere-unite-dethanol-de-2e-generation/>

⁴⁴ <https://www.epa.gov/renewable-fuel-standard-program/overview-renewable-fuel-standard>

limites intrinsèques à cette fourniture, la France est sous-organisée (cf. chapitre 6 sur la biomasse) pour le fournir.

2.2.2.3 Les logiques des politiques publiques ou réglementaires

Au titre de diverses politiques publiques, notamment la lutte contre le réchauffement climatique et la lutte contre la pollution, certains marchés de bio-production sont actuellement organisés par la réglementation. Celle-ci crée ou ferme les marchés.

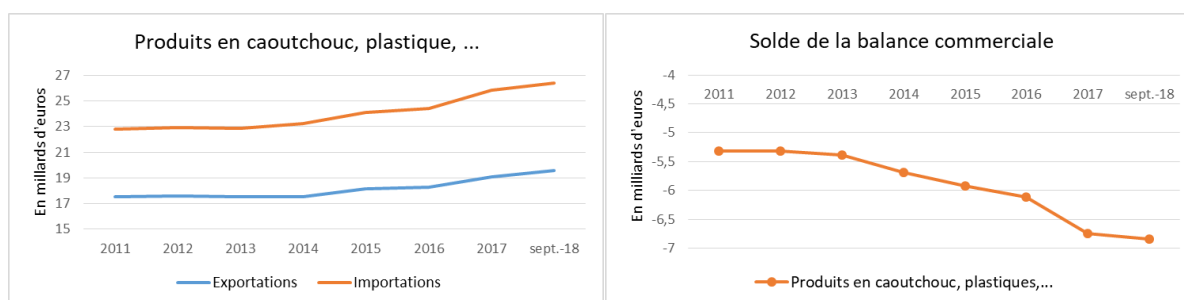
La production de bioéthanol carburant

Initiée dès les années 1980 au Brésil, une production de bioéthanol dit de première génération a été montée dans les pays développés⁴⁵ dont la France dans le cadre de la lutte contre le réchauffement climatique. Ces programmes ont conduit les USA à devenir le premier producteur mondial d'éthanol dès 2008. En France, cette production utilise des procédés fermentaires à partir de sucre industriel ou d'amidon⁴⁶. Cette production fait l'objet d'un marché aval réglementé à travers une obligation molle d'incorporation dans les essences de bioéthanol⁴⁷ et est aidé par une incitation fiscale forte.

Les bioplastiques pour emballage

Le terme « bioplastique » désigne généralement des plastiques biosourcés, c'est-à-dire issus de la biomasse par des bio-procédés (ex. Rilsan, PLA) ou non, ainsi que des plastiques biodégradables issus du pétrole et de produits mixtes⁴⁸.

En France, la production d'emballages représentait de l'ordre de 2,2 Mt en 2017⁴⁹, pour une valeur de 7,9 Md€ (en croissance de 3%) et 38 000 emplois. Elle était essentiellement d'origine pétrolière.



Graphique 7 - Produits en caoutchouc et en plastique, produits minéraux divers (source INSEE)

⁴⁵ Aux Etats-Unis d'Amérique, les autorités ont fixé des exigences d'incorporation d'éthanol dans leur politique énergétique dès 2005 (EP Act) avec une cible de 7,5 milliards d'US gallons pour 2012, revue à 15 milliards en 2015. Source : U.S. Ethanol: An Examination of Policy, Production, Use, Distribution, and Market Interactions, 2015, United States Department of Agriculture

⁴⁶ Aux USA, la source essentielle est le maïs.

⁴⁷ Les spécifications européennes (Règlement (UE) n° 136/2014 de la commission du 11 février 2014) sur les carburants additivés mentionnent une fourchette d'incorporation entre 9 et 10% d'éthanol pour l'E10.

Les spécifications françaises du SP85-E10 (Arrêté du 26 janvier 2009 relatif aux caractéristiques du supercarburant sans plomb 95-E10 (SP95-E10), version modifiée en vigueur au 26/11/2018) ne fait apparaître qu'un plafond d'incorporation. Le carburant SP85-E10 vendu en France peut ainsi ne pas contenir de bioéthanol, ce qui peut être le cas lors de perturbations majeures de l'approvisionnement en carburants (crises de 2010 et de 2016)

⁴⁸ Pour être considéré comme biosourcé, le sac doit avoir une teneur minimale en matière biosourcée de 40% en 2018, avec une perspective de passage à 60% en 2025.

⁴⁹ <http://www.elipso.org/quelques-chiffres/>

La loi du 17 août 2015 a interdit⁵⁰ la distribution des sacs de caisse en plastique fin (effectif au 1^{er} juillet 2016), ainsi que celle des sacs en plastique fin pour les emballages alimentaires non biodégradables et non compostables, au 1^{er} janvier 2017. Ces dispositions ouvrent effectivement un marché, mais, de par l'insuffisante réponse industrielle et en absence d'une politique industrielle préalable, profite aux importations (effet de l'ordre de 0,8 Md€).

2.2.2.4 Les logiques marketing

Les bioplastiques au Japon : une progression lente mais déterminée

Dans le cadre du protocole de Kyoto de 1997, le Japon s'est organisé pour que les différents acteurs économiques, dont les industries, limitent leur empreinte carbone⁵¹. L'industrie automobile s'est emparée de ce sujet et dès 2003, des pièces en bioplastique étaient incorporés dans les véhicules.

2006, les premiers bioplastiques ayant une bonne tenue en température et au choc sont produits⁵². Réalisés par association de plastique biosourcés (issus de procédés fermentaires, donc bio-produits) et de polymères issus du pétrole, ils permettent de réaliser des pièces intérieures à l'habitable ou de carrosserie.

2009, un modèle d'un constructeur majeur automobile utilise des bioplastiques pour 60% des pièces intérieures (cité par HJ Jeong - 2016).

2012, un fabricant japonais majeur annonce pouvoir utiliser des plastiques biosourcés pour 20% (en masse) de ses pièces intérieures en polymères⁵³.

2016 : utilisation de plastique biosourcé pour des pièces de carrosserie⁵⁴.

En août 2018, le gouvernement japonais⁵⁵ annonce des aides (39 M€) aux substituts des plastiques issus de carbone fossile, à hauteur de 33% à 50% des équipements.

Si les bioplastiques restent plus chers que les plastiques issus du pétrole, il ne semble plus y avoir d'obstacle technique à ce qu'ils puissent remplacer tous les plastiques. L'université technique d'Eindhoven a réalisé en 2018 un prototype de voiture n'utilisant que des bioplastiques⁵⁶.

⁵⁰ LOI n° 2015-992 du 17 août 2015 relative à la transition énergétique pour la croissance verte (1), art. 75

⁵¹<https://web-japan.org/trends/science/sci031212.html>

⁵² <http://www2.mazda.com/en/publicity/release/2006/200605/060511.html>

⁵³ http://www.brigit-project.eu/detalle_noticia.php?no_id=2465

⁵⁴ <https://www.plasticstoday.com/automotive-and-mobility/mazda-teams-mitsubishi-chemical-develop-bio-based-engineering-plastic-grade/127325234457934>

⁵⁵ <https://bioplasticsnews.com/2018/08/27/japan-government-bioplastics/>

⁵⁶ <https://bioplasticsnews.com/2018/07/09/bioplastics-car/>

Le remplacement du pétrole dans les bouteilles de boissons et sodas

Les évolutions des bioplastiques ont permis de produire dès 2009 une bouteille en partie biosourcée (jusqu'à 30%) puis en 2015 100% biosourcée. Le matériau est un PET recyclable⁵⁷.

En 2016, la voie est tracée pour passer à 100% de bouteilles 100% biosourcées⁵⁸.

Si Coca Cola (plus de 40 milliards de bouteilles/an) a été un pionnier, les autres producteurs de boissons et sodas (dont Nestlé, Danone⁵⁹ et Pepsico⁶⁰) s'y sont mis.

Cependant, ce remplacement, qui pourrait tirer une production de plastiques biosourcés, se heurte en France à une éco-contribution pénalisant les produits nouveaux⁶¹ et pour certains plastiques dont le PET, à une (saine) concurrence entre une filière de recyclage et une production, les deux s'adressant à un même marché.

Cette démarche marketing est aussi présente dans d'autres secteurs, dont la cosmétique et les additifs alimentaires (arômes, ...).

L'Oréal et les produits biosourcés

Très sensible aux effets de sa politique d'approvisionnement sur les plans technique et réputationnel, l'Oréal a développé une stratégie d'approvisionnement qui fait une place importante à l'écho sur sa clientèle des produits biosourcés ou « organic », « naturels » ou avec des effets réduits sur l'environnement⁶². Cependant, la plupart des consommateurs ayant des moyens limités, ce recours à des produits biosourcés se fait sous contrainte de prix. La démarche marketing s'accompagne d'une démarche vis-à-vis des fournisseurs industriels portant sur l'innovation et le prix. Cette stratégie est un facteur puissant de recherche d'efficacité pour eux.

En conclusion, les éléments déterminants du succès sont :

- Pour les démarches d'industriels
 - Une visibilité marketing forte, le bio-sourcé ou le « naturel » est un argument de vente, pouvant être appuyé par des labels,
 - Un effet négligeable sur le prix de vente pour les produits bio-sourcés, car, en dehors d'une frange très limitée, le consommateur n'est pas prêt à payer plus cher un produit bio-sourcé à fonctionnalité équivalente,
 - Un différentiel global au minimum neutre intégrant le prix de l'ingrédient bio-sourcé et son effet sur le procédé de production, valorisant ainsi la fonctionnalité spécifique du produit reliée à la matière première ou au procédé biotechnologique mis en œuvre ;
- Pour les pouvoirs publics
 - Mener une politique normative ouvrant des débouchés aux bio-productions,

⁵⁷ <http://www.processalimentaire.com/Flash-IAA/Coca-Cola-lance-la-premiere-bouteille-PET-100-d-origine-vegetale-26502>

⁵⁸ <https://scm.ncsu.edu/scm-articles/article/the-drive-to-100-bio-based-plastic-bottles>

⁵⁹ <https://www.edie.net/news/8/Danone-and-Nestl--Waters-pursue-100--bio-based-plastic-bottle-rollout/>

⁶⁰ Consortium NaturALL bottle, <https://biorrefineria.blogspot.com/2018/09/naturall-bottle-alliance-update-new-member-demo-scale-plant-progress-report-sarnia-danone-nestle-waters-pepsico-origin-materials.html>

⁶¹ En l'absence de filière de recyclage, chaque bouteille est soumise au doublement de la contribution éco-emballage, sans que pour autant, la filière industrielle soit incitée (ou contrainte) à développer une offre. Sources : tarif Eco-emballage 2016, p6 et tarif Citeo 2019.

⁶² https://www.sustainablebrands.com/news_and_views/packaging/sustainable_brands/loreal_avery_dennison_collaborating_reduce_environmental

- Identifier les marchés stratégiques où la bio-production française est en défaut par rapport à l'offre internationale,
- Souvent les accompagner par des mesures fiscales ou parafiscale, en particulier les produits innovants biosourcés ou issus de la bioproduction ne disposant pas de filière de recyclage sont pénalisés par la majoration de l'éco-contribution Citeo.

2.2.3 Les entreprises et la production en France

2.2.3.1 Un marché encore dominé par les acteurs américains, allemands et japonais

Au plan mondial, l'industrie chimique est consolidée, au sens où les 10 plus importantes sociétés font 35% du marché mondial⁶³ et que les 50 premières représentent 74% de ce marché.

Dans les 50 plus grandes entreprises selon leur chiffre d'affaires en chimie de spécialité du classement de C&EN⁶⁴, se trouvent les deux principaux industriels français (Air Liquide – 22,6 Md\$, 11^{ème} - et Arkema – 9,4 Md\$, 33^{ème}). Leur positionnement ne correspond pas à la place de l'économie française dans le monde.

Les Européens sont bien placés, en particulier l'Allemagne, avec 3 entreprises dans les 10 premières et 13 dans les 30 premières.

RANK		COMPANY	CHEMICAL SALES (\$ MILLIONS)	CHANGE FROM 2015	CHEMICAL SALES AS % OF TOTAL SALES	HEADQUARTERS							
2017	2016 ^a												
1	1	BASF	\$69,195	11.8%	95.0%	Germany	11	11	Air Liquide	22,617	13.3	98.4	France
2	2	DowDuPont ^{a,f}	62,484	29.7	100.0	U.S.	12	20	Reliance Industries	17,555	31.9	26.5	India
3	3	Sinopec	55,323	31.5	15.8	China	13	10	DuPont, h	17,281	-25.5	100.0	U.S.
4	4	SABIC	37,620	5.3	94.2	Saudi Arabia	14	13	Linde	16,938	0.6	87.6	Germany
5	6	Ineos	34,635	26.8	100.0	England	15	15	Toray Industries	16,903	8.8	85.9	Japan
6	5	Formosa Plasticsg	32,118	14.1	65.3	Taiwan	16	14	AkzoNobele	16,471	2.7	100.0	Netherlands
7	7	ExxonMobil	28,694	10.1	12.1	U.S.	17	17	Evonik Industries	16,294	13.3	100.0	Germany
8	8	LyondellBasell Industries	28,319	15.0	82.1	Netherlands	18	19	Covestro	15,977	18.8	100.0	Germany
9	9	Mitsubishi Chemical	26,422	12.6	79.5	Japan	19	16	Braskem	15,437	3.3	100.0	Brazil
10	12	LG Chem	23,217	24.8	100.0	South Korea	20	18	PPG Industrie	14,750	3.4	100.0	U.S.

Tableau 2 Les 20 premières entreprises chimiques mondiales en 2017 (source C&EN Juin 2018)

2.2.3.2 Les principales des entreprises en France

Les grandes entreprises chimiques en France

Air Liquide (20,3 MD€, 67.000 personnes) est un leader mondial des gaz, technologies et services pour l'industrie et la santé.

Ses solutions pour protéger la vie et l'environnement représentent plus de 40 % de ses ventes.

Son activité est à 96% dans les gaz industriels et médicaux, et à 3% dans l'ingénierie et la construction.

⁶³ Sur un secteur fortement consolidé comme l'industrie des semi-conducteurs, les 10 premières sociétés font près des 2/3 du marché mondial (64% en 2017, source WSTS).

⁶⁴ 2018, ce classement ne fait apparaître aucune entreprise russe.

L'activité Gaz & Services est constituée de quatre Branches : **Grande Industrie, Industriel Marchand, Santé, Electronique.**

La branche Santé inclut une filiale (SEPPIC) spécialisée dans les tensio actifs pour l'industrie cosmétique. Cette activité est en partie bio produite

Air Liquide en France : Effectif : 2289 personnes, Chiffre d'affaires : 1,04 Md€ en 2017, 49 unités de production dont 22 unités de production de gaz.

Arkema (8,33 Md€, 19.779 personnes) comporte trois pôles d'activités (Matériaux Haute Performance, Spécialités Industrielles et Coating Solutions), regroupant des lignes produits dont la plupart bénéficient de positions de leader mondial, et sont présents en France.

Environ 45 % de la production du Groupe est réalisée sur le territoire national et Arkema France génère un chiffre d'affaires équivalent à 8 % du chiffre d'affaires global d'Arkema. Une partie de la production (plastiques techniques Rilsan) utilise des matières premières d'origine végétale.

Arkema en France (Chiffre d'affaire 2017 = 2,774 Md€, Effectif = 5 358 personnes)

Arkema emploie directement ou via ses filiales (MLPC International, Altuglas International, Coatex et Bostik) près de 7 150 personnes en France, ce qui représente 37 % de l'effectif global du Groupe.

Arkema France dispose de 24 sites de production et de 7 centres de recherche et développement répartis sur le territoire et s'efforce de préserver un fort ancrage sur le territoire national. Une volonté que reflètent les investissements du Groupe : en moyenne, depuis 2006, près de la moitié des investissements d'Arkema concerne la France.

Production en France de méthionine par voie chimique.

Usine de production de méthionine par un procédé développé en France combinant fermentation et conversion enzymatique à Karté en Malaisie.

BASF (Chiffre d'affaire = 64,5 Md€, Effectif = 112 000 personnes)

Le portefeuille d'activités de BASF va des produits chimiques aux produits phytosanitaires, en passant par les plastiques, les produits de performance, le pétrole et le gaz.

La société comprend quatre activités majeures : Division Agro (production et commercialisation de produits destinés à la protection des cultures), Division Coatings (développement, production et commercialisation de peintures et vernis destinés à l'industrie automobile), Division Construction Chemicals (production et commercialisation de produits et de systèmes pour le secteur de la construction) et Division Performance Materials (commercialisation de systèmes et de matières premières polyuréthanes, et production de systèmes).

Avec plus de 2600 salariés et plus de deux milliards d'euros de ventes, le groupe BASF est fortement présent en France, une partie de ses productions est issue de matières premières issues de la biomasse (oléochimie, tensio-actifs).

Bayer (35,015 Md€, 99.820 personnes) figure parmi les leaders mondiaux de la conception, de la production et de la commercialisation de produits pharmaceutiques, de matériaux hautes performances, la santé animale et la protection des cultures.

Le CA par famille de produits se répartit comme suit : Produits de soins (48,1%), Matériaux hautes performances (27,4%), Produits agrochimiques (16,7%), Produits vétérinaires (4,5%) ;

Bayer France (Chiffre d'affaire 2017 = 1,412 Md€, Effectif = 3 036 personnes)

Produits = fongicides, insecticides, herbicides, extraits titrés de Centella Asiatica, principes actifs pharmaceutiques et cosmétiques

Dans le domaine de la recherche et du développement (R&D), Bayer travaille sur les processus biochimiques au niveau cellulaire de tous les êtres vivants, processus qui sont étonnamment similaires.

DOW-Dupont : CA mondial : 62,484 Md\$

DowDuPont en France : Chiffre d'affaire 2017 = 693,885 M€, Effectif = 934 personnes

Produits = polymères acryliques, polystyrène, films, systèmes de polyuréthane et élastomères de polyuréthane, résines.

A travers sa filiale Danisco, DOW-Dupont possède une activité dans le domaine de la bioproduction

Solvay (Chiffre d'affaire = 10,125 milliards d'euros, Effectif mondial = 26 800 personnes)

Le groupe Solvay réalise plus de 90% de ses ventes sur des marchés où il figure parmi les trois premiers mondiaux. Le groupe, dont le siège est à Bruxelles, est présent dans 61 pays.

Le groupe a trois branches : ADVANCED MATERIALS ; ADVANCED FORMULATIONS ; PERFORMANCE CHEMICALS

Son activité est en majorité dans les biens de consommation (25%), les applications industrielles (19%), l'automobile et l'aéronautique (17%).

Solvay en France (Chiffre d'affaire net 2017 = 944 millions d'euros, Effectif = 4900)

Produits = sel, nylon 6.6, acide adipique, adiponitrile, hexaméthylènediamine, carbonate de sodium, bicarbonate de sodium et dérivés, intermédiaires organiques fluorés, fibres en polyamide, PVDC, PVDF, diphénol-éthers, diphénols, salicylate de méthyle, glycérylglaiacol, vanilline, esters pour parfumerie. Certains de ces produits sont issus de matières premières d'origine végétale.

Le groupe Total (Chiffre d'affaire = 143 Md€, Effectif = 102.000 personnes) a une activité dans la distribution de produits pétroliers (47%), le raffinage et la chimie (43%), l'exploitation et la production d'hydrocarbures (10%). L'activité Chimie représente un chiffre d'affaire 2017 de 4,136 Md€ et emploie 509 personnes.

A noter : joint venture avec Corbion (NL) unité industrielle en Thaïlande de production de polymère d'acide lactique (PLA) de 75 000 t/an en bioproduction

Les racines de Total sont en France, où sont implantés le centre de décision, des unités industrielles et commerciales de premier plan, des centres de recherche et plus de 30 000 salariés

En France, les activités se concentrent sur les domaines du raffinage et de la chimie, la commercialisation de produits pétroliers et de services associés et la distribution de gaz et d'électricité verte. Total est également présent dans le secteur des énergies renouvelables et conduisons des activités de Recherche & Développement soutenues via 7 centres à vocation mondiale.

Produits = éthylène, propylène, benzène, polystyrène cristal et choc, polyéthylène, EDA, polymères.

Six sites de raffinage et de pétrochimie : l'usine pétrochimique de **GONFREVILLE-L'ORCHER**, la plateforme de **DONGES** (gazole moteur, du fioul et des essences, à partir de brut, la plateforme de **FEYZIN** (au sud de Lyon), (gazole moteur, carburants essences, fuel oil domestique, naphta et bitume, éthylène et propylène), la plateforme de **LA MEDE** transformée en bioraffinerie. Devenant la première bioraffinerie dans l'Hexagone et l'une des plus grandes bio-raffineries d'Europe, elle contribuera à répondre à la demande croissante en biocarburants ; la plateforme de **CARLING SAINT-AVOLD** et la

raffinerie de **GRANDPUITS** (en Seine-et-Marne), qui alimente en carburant une grande partie du bassin parisien.

Total détient une participation de 50 % dans le site de **LAVERA** qui comprend un vapocraqueur, un reformer, une ligne de polypropylène et un stockage de naphta.

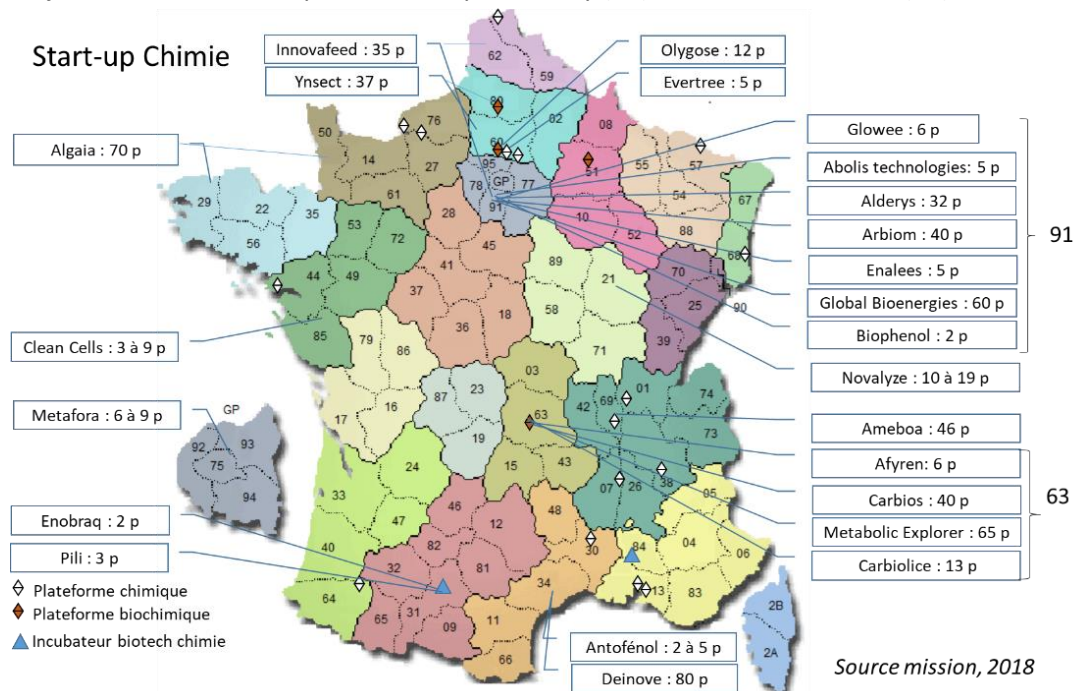
Par ailleurs dans le cadre de son projet de biocarburants BioTfuel à **DUNKERQUE**, Total met au point un procédé de transformation capable de traiter une grande variété de biomasse de 2^{ème} génération.

Enfin, Total est associé à CITEO, Saint-Gobain et Syndifrais pour contribuer à faire émerger une filière de recyclage du polystyrène en France à horizon 2020.

Total est également présent dans la chimie de spécialités via sa filiale Hutchinson, spécialiste de la transformation des élastomères.

Start up

L'étude Advancy « Chimie 2030 » a noté que la France était un pays avec le plus grand nombre de start-ups sur ce créneau bioproduction/biotechnologies. Ainsi, 24 start-up ont été identifiées en France dans le domaine de la bio-production « chimie-matériaux ». Elles représentent 625 emplois et sont majoritairement situées près du Gépôle d'Evry (91) et de Saint-Beauzire (63).



Carte 1 Start-up bio-production Chimie

Parmi ces start-up, deux PME prometteuses :

Metabolic Explorer (METEX) a conçu un procédé de synthèse par voie fermentaire de méthionine cédé à Evonik (Allemagne) et met au point un procédé fermentaire de 1,2 – Propanédiol⁶⁵, pour la cosmétique et la nutrition. METEX a été introduite en bourse et a bénéficié du soutien de la BPI à travers son fond SPI.

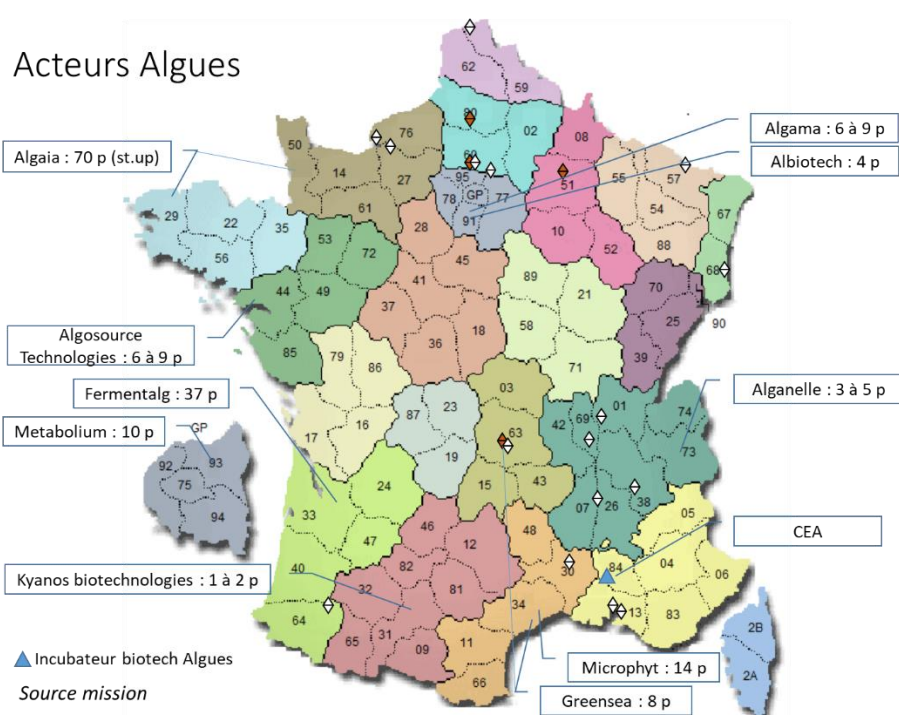
⁶⁵ Alternative à un procédé pétrochimique.

Global Bioenergies : biocarburants de 1^{ère} et de 2^{nde} génération, production de solvants pour la cosmétique, production d'isobutène (C₄, précurseur d'isooctane (C₈) pour l'essence et d'isododécane (C₁₂) pour le kérosène), ou de solvants pour la cosmétique.

Projet d'usine de 8 fermenteurs de 300 m³ pour une production de 10.000 t/an d'isobutène. (Coût 100 à 150 M€). Ligne pilote à Leuna (D), en coopération avec une Fraunhofer.

Les acteurs des algues

Les acteurs actuels des algues représentent une centaine d'emplois et sont de petites structures. La France possède cependant des centres de recherche (Ifremer, ...) mais manque d'équipes et d'installations pour porter les technologies à maturité (TRL 6 à 8). Aussi les prix actuels⁶⁶ traduisent une industrialisation naissante. L'échec du pôle de compétences consacré aux algues au début des années 2010 traduit plus un décalage entre les échéances financières et l'ampleur du travail à réaliser qu'une voie sans issue.



Carte 2 Acteurs des algues (2018)

La production de bioéthanol carburant

La filière représente 8 900 emplois⁶⁷ et il y a 11 sites de production en France.

En 2009, les autorités européennes ont défini des biocarburants dont un éthanol de seconde génération (réduction de 50% de CO₂ émis par rapport à l'essence⁶⁸) et de troisième génération

⁶⁶ De l'ordre de 30 €/kg de matière sèche en France, 5€/kg au mieux mondial.

⁶⁷ Source : SNPAA

⁶⁸ Le calcul du CO₂ émis prend en compte la combustion du carbone fossile utilisé pour la production des matières premières (ex. culture du maïs, du blé ou de la betterave, extraction de l'amidon ou du sucre) et lors de la fabrication du biocombustible.

(réduction de 60%). Les procédés de seconde génération font appel à des sucres cellulosiques ou hémicellulosiques produits par exemple à partir du bois, de la paille ou de la canne de maïs. Ces procédés se sont heurtés à la présence d'inhibiteurs de fermentation générés lors de la préparation des sucres, obstacle qui, d'après l'IFPEN, sont levés⁶⁹. Parmi les principales installations d'éthanol 2G, Poet/DSM et Dupont aux USA, M&G en Italie, GranBio sur technique M&G au Brésil

En s'appuyant sur des arguments de bilan énergétique, de pollutions diffuses induites, de possible compétition avec l'alimentation humaine et de contrainte budgétaire, le soutien à la production de sucres de 1^{ère} génération a cessé, conduisant à des difficultés économiques pour les producteurs. Etant donné que les installations industrielles en chimie sont conçues pour une durée de vie de l'ordre de 30 ans, les changements de politique publique ont induit une méfiance vis-à-vis des investissements dans les productions de 2^{ème} génération. En effet, une installation industrielle est en principe conçue pour produire pendant 20 à 40 ans et les excédents tirés lors des dernières années servent à financer la R&D et les installations de la génération suivante.

Le développement de ces biocarburants 2G sur base de sucres de la filière ligno-cellulosique est aussi un puissant facteur de développement de productions chimiques par voie biotechnologique. Cependant, selon la voie de séparation et décomposition de la ligno-cellulose, la voie fermentaire peut se heurter à des inhibiteurs de fermentation générés dans la préparation des sucres cellulosiques ou hémicellulosiques. Le transfert sur des sucres 2G de procédés fermentaires peut donc demander des recherches concernant l'amélioration de la préparation des sucres et/ou leur épuration et/ou la mise au point de procédés recourant à des souches plus tolérantes aux inhibiteurs n'ont pas encore donné de solution.

Ainsi, le plan de développement des biocarburants en Europe et en France devrait à terme permettre de revoir la stratégie de développement de productions en proposant des flux importants de matières fermentiscibles.

2.2.4 Les plateformes chimiques

En France, la production est concentrée sur des plateformes chimiques, historiquement construites à proximité des sources de matières premières et des vapocraqueurs : bassins houillers (ex. Chemesis/Carling), gisements de sel (Balan - Tavaux), gisement de gaz naturel (plates formes de Chemparc), raffineries de pétrole (Fos-Lavéra-Berre, Donges, Le Havre et Port-Jérôme, Lyon Vallée de la Chimie) ou conduites (Pont de Claix, Roussillon). Elles regroupent sur un même site un producteur de matières premières, des chimistes qui transforment ces matières premières, des unités de service (ex. alimentation en énergie, stations de production et d'épuration de fluides, unités d'intervention en sécurité, périmètres de protection) et un ensemble de sociétés de services industriels. Les baisses de consommation d'hydrocarbures annoncées par le gouvernement (-40% d'ici 2030) mettront en péril l'approvisionnement de certaines plateformes chimiques. De plus la pression immobilière fragilise certaines implantations (ex. Lyon Vallée de la Chimie, Pont de Claix), même si les coûts de dépollution freinent la réutilisation non industrielle des implantations.

⁶⁹ Production de sucres par catalyse enzymatique de la cellulose pour les productions fermentaires

Par analogie, les plateformes chimiques de bio-production devraient logiquement être implantées près des zones de production ou d'import de biomasse traitée pour réduire l'effet des transports.

Actuellement, la biochimie de masse a positionné des installations près des sources de biomasse locale : Nord-Picardie et Est pour la biochimie fondée sur le sucre, Touraine pour la biochimie fondée sur les oléagineux, ou près des ports (Bio-raffinerie de La Mède sur l'étang de Berre pour l'huile de palme). La tendance est au renforcement des bioraffineries, par valorisation des flux primaires et secondaires de sites industriels préexistants. Ceci est notamment illustré par les sites de Lestrem (Roquette), de Pomacle (Vivescia) ou de Tembec (Rayonier Advanced Materials), qui hébergent des activités chimiques en complément des activités historiques (respectivement : amidonnerie, sucrerie, cellulose).

Les projets d'installations prennent notamment en compte les aides et les coûts induits. La France dispose d'atouts concernant la technicité des personnels, l'environnement académique et l'excellence de ses infrastructures. Concernant les aides, celles-ci sont encadrées par des règles européennes et, en France, relèvent en partie des compétences économiques dévolues aux régions collectivités territoriales. Le choix du lieu prend aussi en compte l'espace physique, l'existence de contraintes environnementales⁷⁰ ou de sécurité⁷¹ et les coûts associés. Les plateformes chimiques bénéficient de périmètres de protection qui, s'ils sont levés dès que les activités à risque s'arrêtent, permettent à l'urbanisation urbaine d'occuper très rapidement le périmètre ainsi libéré. L'installation de nouvelles productions à risque sur la plateforme s'en trouve handicapée. Pour les nouvelles implantations, la multiplicité des démarches administratives (environnement, risques technologiques, permis de construire, ...) est également un frein.

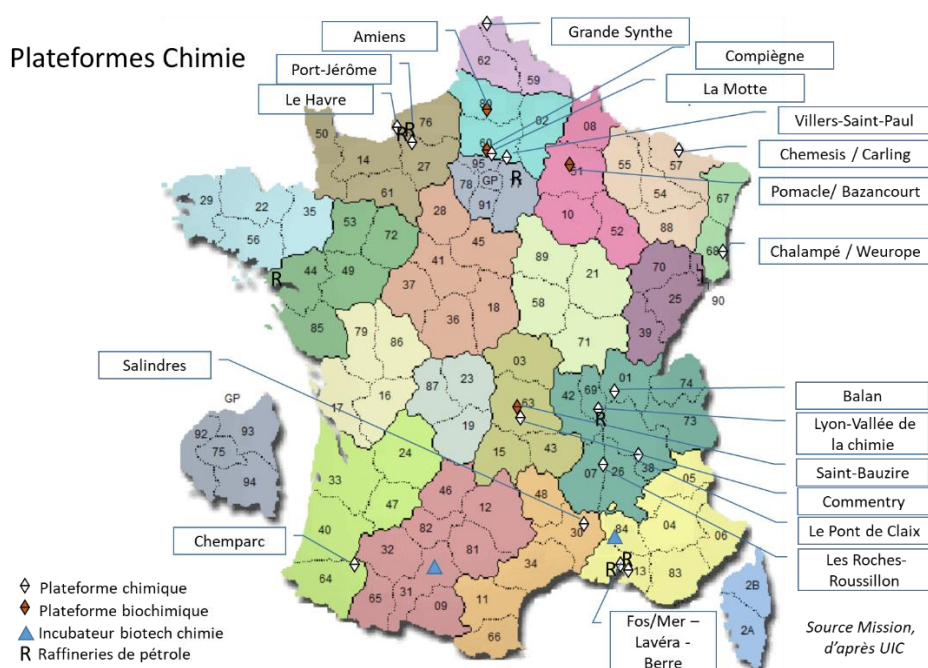
Recommandation n° 3.

Réserver l'espace nécessaire aux bioraffineries

[DREAL et les régions] Dans le cadre des schémas directeurs d'aménagements locaux mis en place par les collectivités territoriales, préserver les périmètres de protection et ménager des possibilités d'extension pour les plateformes bien situées par rapport aux ressources et approvisionnement de biomasse. Contractualiser la préservation de ces périmètres dans les contrats Etat-Région, et, faciliter les démarches administratives pour l'implantation de bioraffineries sur les plateformes bien placées par rapport aux approvisionnements en biomasse nationale.

⁷⁰ Exemples : exigences de pollution, préservation de la biodiversité ou des paysages.

⁷¹ Cf. réglementation associée aux plans de protection contre les risques naturels et technologiques.



Carte 3 Plateformes chimiques et biochimiques en France

2.2.5 Conclusion

En dehors de quelques secteurs (enzymes, cosmétique, tensio-actifs), la chimie n'a pas encore réalisé de mutation vers la bio-production. L'histoire récente des biocarburants, largement soutenus par les politiques publiques et des incitations fiscales, montre qu'il est possible de créer une industrie sur les productions de masse. Mais en absence de mesures d'accompagnement, la concurrence d'un pétrole encore accessible rend son développement aléatoire, et est dissuasive pour les investisseurs. L'Union européenne hors Grande-Bretagne n'ayant qu'une production pétrolière propre marginale par rapport à sa consommation⁷², il revient aux pouvoirs publics de créer au regard des objectifs poursuivis les conditions favorables de marché au développement de bio-productions par une démarche alliant une mobilisation soutenable de la biomasse, des productions de masse à coûts modérés, bases de l'industrie, et des productions à plus forte valeur ajoutée, bases de sa rentabilité. Les pouvoirs publics devront également veiller à ne pas laisser préempter la ressource par l'achat de terres ou de volumes à long terme par des acteurs non européens. La compétitivité de la chimie en France, fortement exposée à la concurrence internationale, devra être prise en compte dans toute décision à prendre.

2.3 Les marchés liés à la bio-production dans le secteur Santé (Pharma)

2.3.1 Le marché de la bio pharma est en forte expansion et pourrait représenter d'ici une quinzaine d'années la moitié du marché mondial de la pharmacie

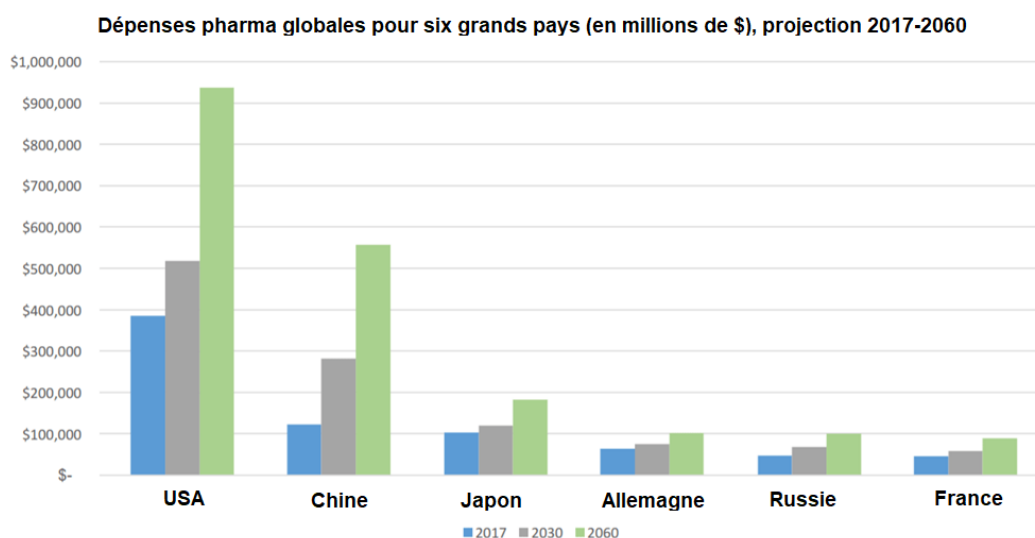
Le marché pharmaceutique total est estimé à environ 1140 milliards dollars en 2017⁷³ et continuerait à croître ces prochaines années de l'ordre de 6% annuellement, les principaux facteurs de croissance

⁷² Importations UE hors Royaume-Uni : 512 Mt. Production UE hors Royaume-Uni mi 2018 (année glissante) : 18,3 Mt soit 3,6%, Source CPDP.

⁷³ Source : Grand View Research

étant le vieillissement de la population des pays de l'OCDE et la demande croissante des pays émergents, en particulier la Chine, le Brésil et l'Inde.

Le principal marché reste les USA avec plus de 350 milliards de \$, l'Europe étant à environ 180 milliards d'euros, la France à 37,15 milliards



Graphe 8 Projection du marché pharmaceutique 2017-2060 pour six pays

Au plan industriel, l'industrie pharmaceutique est consolidée, au sens où les 10 plus importantes sociétés font 30% du marché et les 30 premières 50%, mais des fusions acquisitions restent possibles.

Dans les 50 plus grandes entreprises du classement de Pharma Exec⁷⁴, se trouvent les deux principaux industriels français (Sanofi 6^{ème} et Laboratoires Servier 31^{ème}).

Les Européens, en particulier les Suisses, sont bien placés, avec 4 entreprises dans les 10 premières et 13 dans les 30 premières.

Rank	Company headquarters [website]	2017 Rx Sales (USD in mln)	2017 R&D spend (USD in mln)	2017 Top-selling Drugs (USD in mln)
1	Pfizer New York, New York [pfizer.com]	\$45,345	\$7,627	Previmar 13 [5,691] Lyrica [5,045] Ibrance [3,126]
2	Novartis Basel, Switzerland [novartis.com]	\$41,875	\$7,823	Gileya [3,185] Cosentyx [2,071] Gleevec [1,943]
3	Roche Basel, Switzerland [roche.com]	\$41,732	\$9,181	Rituxan [2,506] Herceptin [2,126] Avastin [6,795]
4	Merck & Co. Kenilworth, New Jersey [merck.com]	\$35,370	\$7,563	Keytruda [3,809] Januvia [3,737] Gardasil [2,308]
5	Johnson & Johnson New Brunswick, New Jersey [jnj.com]	\$34,397	\$8,360	Remicade [5,752] Stelara [4,011] Zylig [2,505]
6	Sanofi Paris, France [sanofi.com]	\$34,078	\$6,184	Lantus [5,223] Pentacel [2,065] Rhozyme [1,796]
7	GlaxoSmithKline Brentford, England [gsk.com]	\$28,668	\$4,978	Advair [4,035] Triumeq [3,172] Twicay [1,810]
8	AbbVie North Chicago, Illinois [abbvie.com]	\$27,743	\$4,829	Humira [18,427] Imbruvica [2,544] Creon [831]
9	Gilead Sciences Foster City, California [gilead.com]	\$25,662	\$3,523	Harvoni [4,370] Genvoya [3,674] Epclusa [3,510]
10	Amgen Thousand Oaks, California [amgen.com]	\$21,795	\$3,482	Enbrel [5,433] Neulasta [4,534] Aranesp [2,053]

Rank	Company headquarters [website]	2017 Rx Sales (USD in mln)	2017 R&D spend (USD in mln)	2017 Top-selling Drugs (USD in mln)
11	AstraZeneca London, England [astrazeneca.com]	\$19,782	\$5,412	Symbicort [2,803] Turbuhaler [2,365] Nexium [1,952]
12	Bristol-Myers Squibb New York, New York [bms.com]	\$19,258	\$4,823	Opdivo [4,948] Elquis [4,872] Sprycel [2,005]
13	Eli Lilly Indianapolis, Indiana [lilly.com]	\$18,532	\$4,973	Humalog [2,845] Cialis [2,304] Allema [2,043]
14	Teva Pharmaceutical Industries Petach Tikva, Israel [tevapharm.com]	\$18,261	\$1,848	Copaxone [3,801] Methyphenidate [2,304] Hydrochloride [674] Bendeka [658]
15	Bayer Leverkusen, Germany [bayer.com]	\$17,544	\$3,264	Xarelto [3,140] Eylea [2,124] Mirena [1,272]
16	Novo Nordisk Bagsvaerd, Denmark [novonordisk.com]	\$16,971	\$2,129	Victoza [3,521] NovoRapid [2,043] Levemir [2,145]
17	Allergan Irvine, California [allergan.com]	\$14,906	\$1,599	Botox [3,149] Restasis [1,474] Lincos [723]
18	Shire Dublin, Ireland [shire.com]	\$14,449	\$1,565	Advate [2,244] Vyvanse [2,141] Gammagard Liquid [2,106]
19	Boehringer Ingelheim Ingelheim, Germany [boehringer-ingelheim.com]	\$14,262	\$3,067	Spiriva [3,193] Pradaxa [1,625] Trasjeta [1,504]
20	Takeda Osaka, Japan [takeda.com]	\$13,577	\$2,937	Entyvio [1,800] Velpacel [914] Aiziva [650]

Source: EvaluatePharma® June 2018, Evaluate Ltd, www.evaluate.com

Tableau 3 Les 20 premières entreprises pharmaceutiques mondiales 2017 (source Evolution Pharma© Juin 2018)

⁷⁴ Ce classement ne fait apparaître aucune entreprise russe ou chinoise.

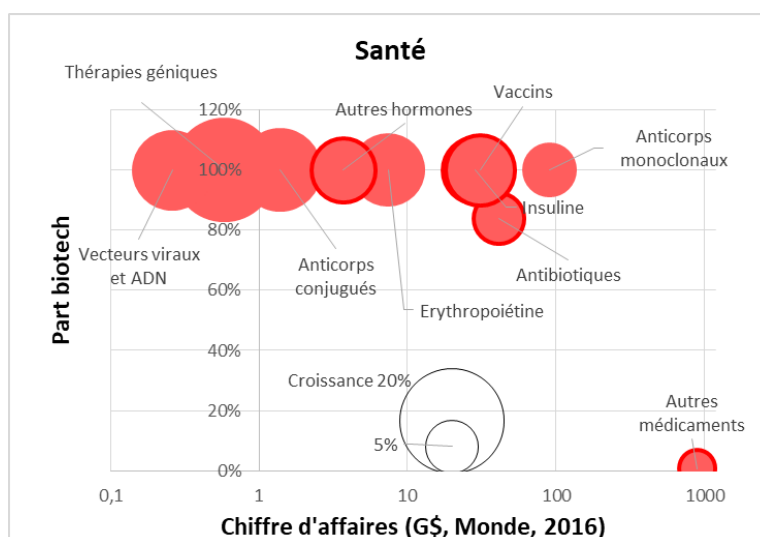


Figure 4 Part biotech de certains segments de la production pharmaceutique mondiale

Source : Mission d'après divers organismes de prévision (Allied Market Research, Grand View Research, ...)
Cercles proportionnels au taux de croissance annuel, disques cerclés : productions traditionnelles.

Le marché de la bio pharma en devient une composante majeure avec un marché estimé à 20% du marché total en 2016, soit environ 190 milliards de \$, mais qui croîtrait de l'ordre de 10% /an. Ce marché est composé de produits traditionnellement issus des biotechnologies⁷⁵ (ex. vaccins, antibiotiques, hormones et insuline) et de traitements faisant appel à l'ingénierie génétique (ex. anticorps monoclonaux ou combinés, thérapies géniques, insuline, hydrocortisone⁷⁶). Il est estimé à moyen terme que le marché de la bio pharma représenterait la moitié du marché de la pharma.

2.3.2 Un marché encore dominé aujourd'hui par les acteurs américains

Le classement des 10 premiers industriels en biotechnologie en fonction de leur capitalisation boursière en 2015 montre une prépondérance des sociétés américaines situées sur les pôles de biotechnologie santé de Boston, San Diego et San Francisco (voir tableau 4).

Mais aujourd'hui, les grands acteurs classiques de la pharma ont généralement pris le tournant de la bio pharma, soit directement soit par acquisition externe.

Historiquement positionnée sur les vaccins, dont Sanofi-Pasteur est l'un des grands mondiaux, les industriels français n'ont pas pris assez tôt le tournant de la bio pharma, mais se sont plutôt désengagés par vente de leurs activités bioproduites⁷⁷, avant de réagir par croissance externe, par exemple Sanofi en acquérant notamment la société américaine Genzyme, productrice d'anticorps monoclonaux, pour 20,1 Md\$ (14,8 Md€) en 2011⁷⁸

⁷⁵ Par exemple, à partir de bactéries, de levures ou de champignons modifiés génétiquement ou non.

⁷⁶ La production d'hydrocortisone par des levures modifiées génétiquement (SANOFI) est également un bon exemple (remplacement de 23 étapes de synthèse chimique)

⁷⁷ Ex. vente des activités de production d'antibiotiques humains ou animaux, réalisées en bioproduction.

⁷⁸ La Tribune, 4 avril 2011

RANK	COMPANY NAME	STOCK SYMBOL	MARKET VALUE (2014)	NET SALES (2014)	FIVE-YEAR-AVE SALES GROWTH (1999-2014)	MARKET CAP (2015)	HEADQUARTERS LOCATION	BIOSPACE HOTBED REGION
1	Gilead Sciences	GILD	\$154.3 billion	\$20.7 billion	14.6%	\$157.4 billion	Foster City, CA	Biotech Bay
2	Amgen	AMGN	\$119.9 billion	\$19.7 billion	4.7%	\$122.0 billion	Thousand Oaks, CA	Biotech Beach
3	Celgene	CELG	\$91.9 billion	\$7.3 billion	24.4%	\$99.1 billion	Summit, NJ	Pharm Country
4	Biogen	BIIB	\$82.7 billion	\$9.0 billion	10.1%	\$65.0 billion	Cambridge, MA	Genetown
5	Regeneron	REGN	\$40.2 billion	\$2.6 billion	52.3%	\$59.9 billion	Tarrytown, NY	Pharm Country
6	Alexion	ALXN	\$36.4 billion	\$2.1 billion	43.0%	\$39.7 billion	Cheshire, CT	Pharm Country
7	Vertex	VRTX	\$29.8 billion	\$787 million	77.4%	\$28.9 billion	Boston, MA	Genetown
8	Illumina	ILMN	\$27.9 billion	\$1.7 billion	19.8%	\$21.0 billion	San Diego, CA	Biotech Beach
9	BioMarin	BMRN	\$13.9 billion	\$667.8 million	13.8%	\$18.1 billion	Novato, CA	Biotech Bay
10	Agilent	A	\$13.7 billion					

Tableau 4
 Classement des 10 premiers acteurs industriels américains en biotechnologie

2.3.3
 Des segments matures et des segments moins matures sur lesquels des progrès de productivité importants pourraient être réalisés

Quatre segments déjà matures : les vaccins, les antibiotiques, les hormones (dont l’insuline) et les anticorps monoclonaux :

Le marché des anticorps monoclonaux était estimé à 85,4 Md\$ en 2015⁷⁹, d’environ 100 Md\$ en 2017⁸⁰ et pourrait atteindre USD 138,6 Md\$ en 2024.

Répartition des traitements bioproduits (2025)

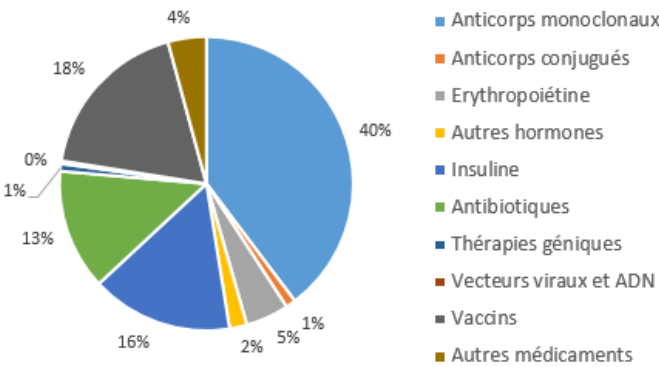


Figure 5
 Répartition de la production de médicaments bioproduits par spécialité

⁷⁹ Estimation Grand View Research (novembre 2016)

⁸⁰ Estimation Business Wire Juin 2018 : 95,1 Md\$, croissance 5,53%, prévision de 131,3 Md\$ en 2023

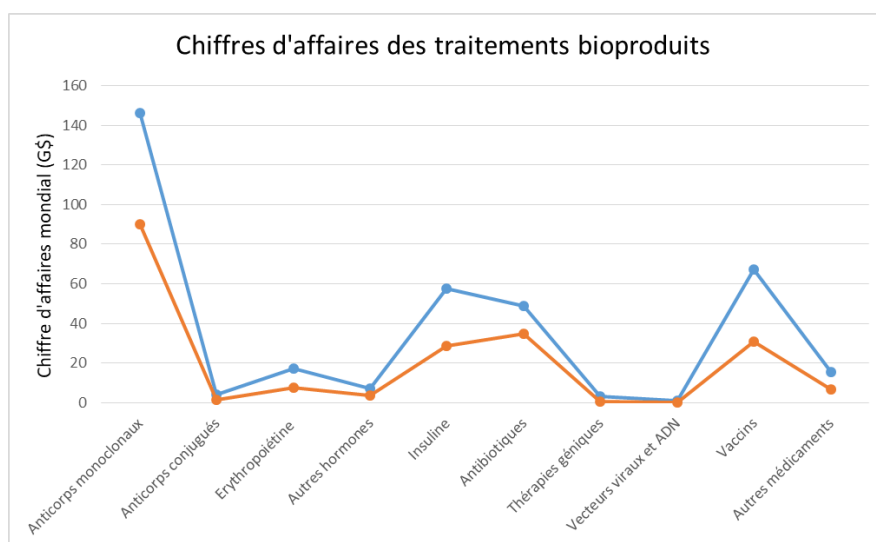


Figure 6 Prévisions d'évolution du chiffre d'affaires par segment pharma entre 2016 et 2025

Les premiers développeurs d'anticorps monoclonaux continuent d'être les meneurs de ce marché aujourd'hui. Abbott (avec MedImmune), Johnson & Johnson (avec Centocor) et Roche (avec Genentech) ont lancé trois des thérapies leaders de ce domaine.

Des investissements croissants en R&D sont effectués dans ce domaine. Par exemple, en 2017, Novartis aurait investi USD 7,823 Md\$ in R&D, et Pfizer USD 7,627 Md\$ dans le développement de nouveaux produits et technologies.

Le marché mondial des vaccins est estimé atteindre 50,42 milliards de \$ en 2023 pour 36,45 Md\$ en 2018, avec un taux de croissance estimé à 6.7%. Les principaux acteurs sont GlaxoSmithKline Plc (UK), Pfizer Inc. (US), Merck & Co. Inc. (US), Sanofi Pasteur SA (France), CSL Limited (Australie), Emergent BioSolutions Inc., Johnson & Johnson, MedImmune LLC (USA), Astellas Pharma Inc. (Japon), Serum Institute of India (Inde), Bavarian Nordic (Danemark), Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation et Daiichi Sankyo Company Limited (Japon).

Le marché global de l'insuline est évalué à 26,508 Md\$ en 2015⁸¹ et est estimé à 39,13 Md\$ en 2020 soit une croissance de 8 %. Les principaux acteurs sur ce marché sont Sanofi (France), Novo Nordisk A/S (Danemark), Eli Lilly and Company (USA), Biocon Ltd. (Inde), Julphar (EAU), Ypsomed AG (Suisse), Becton, Dickinson and Company (USA), Wockhardt Ltd. (Inde), B. Braun Meselgen AG (Suisse), et Biondi Inc. (USA)

Le marché de l'érythropoïétine est estimé à 11,9 Md\$ en 2020, les principaux acteurs sont Biocon Limited (Inde), Novartis International AG (Suisse), Hospira Inc, Amgen Inc (USA), Johnson & Johnson LLC (USA), Ranbaxy Laboratories Ltd (Inde), Teva Pharmaceutical Industries Ltd (Israël), Pfizer Inc, LG Life Sciences Limited et Hoffmann-La Roche AG (Suisse).

2.3.4 Des segments à fort potentiel

De nouveaux segments à fort potentiel sont apparus ces dernières années mais pour les estimations de leurs marchés respectifs sont des plus variables suivant les sources car leur degré de maturité est encore mal mesuré malgré des progrès significatifs de la R&D de ces domaines.

⁸¹ Source Markets & Markets

- **Les vaccins thérapeutiques liés à l'immunothérapie**, estimation du marché à 7,8 MD\$ en 2019 pour les seuls vaccins de traitement du cancer⁸².

- **La thérapie génique** ce marché a été estimé à 584 M\$ en 2016⁸³, et pourrait atteindre 4 402 M\$ en 2023, soit une croissance de 33,3% de 2017 à 2023⁸⁴. Le seul marché des **vecteurs viraux** atteindrait 815,8 M\$ en 2023 par rapport 327,8 M\$ en 2018. Les principaux acteurs de production de vecteurs viraux sont Lonza (Suisse), Merck KGaA (Allemagne), Oxford BioMedica, CGT Catapult, Cobra Biologics (GB), UniQure (Pays-Bas), FUJIFILM Diosynth Biotechnologies (USA), Kaneka Eurogentec (Japon) et Spark Therapeutics (USA).

- **Le marché du microbiote⁸⁵ humain**, quasi inexistant en 2018, est estimé à 899,1 M\$ en 2025 avec un point de passage à 506,5 M\$ en 2022, avec un taux de croissance du chiffre d'affaire (CAGR) de 21,1% sur la période 2022–2025. Les acteurs clés de ce marché sont Enterome Bioscience (France), Yakult (Japon), DuPont, Metabionics Corporation, ViThera Pharmaceuticals, Second Genome Inc., MicroBiome Therapeutics LLC, Vedanta BioSciences, Osel et Merck (USA).

- Enfin, **le marché des biosimilaires⁸⁶** est en train d'émerger : le marché global pourrait atteindre 10,90 Md\$ en 2021 pour 3,39 Md\$ en 2016. Les principaux acteurs sont Pfizer Inc. (U.S.), Sandoz International GmbH (Germany), Teva Pharmaceuticals Industries Ltd. (Israël), Amgen Inc. (U.S.), Biocon Ltd. (Inde), Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Inde), F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Suisse), Celltrion Inc. (Corée du Sud) and Samsung Biologics (Corée du sud).

Il faut noter que la partie « coûts de production stricts » dans la chaîne de valeur de ces produits pourrait ne représenter que 20 à 30% compte tenu du poids des tests et essais réglementaires⁸⁷, **la production biotechnologique est ainsi à forte intensité capitalistique et nécessite une main d'œuvre limitée. La production bio-tech pharma est donc plus un enjeu économique en termes d'exportations et de balance commerciale qu'en termes strictement d'emplois.** C'est aussi un enjeu de souveraineté sanitaire en cas de crise.

2.3.5 Une production (hors vaccins) sur le sol français encore très faible même si en légère croissance

Il existe aujourd'hui quelques unités de production des grands acteurs français et internationaux, ainsi que des ETI et PME

Il n'a pu être calculé par la mission de chiffre d'affaires issu de la bio-production en France, car les sociétés concernées ne communiquent pas les chiffres d'affaires de leurs unités industrielles, d'autant que ceux-ci peuvent correspondre à des prix de cession internes aux entreprises et non à des prix de marchés. Seul l'effectif actuel de l'ensemble des sites a pu être évalué à un peu moins de 10 000⁸⁸ personnes en 2018 sur 43 000⁸⁹ employés en France pour la production pharma totale. La montée en

⁸² Source GBI Research

⁸³ Source Allied Market research

⁸⁴ D'autres sources donnent des taux de croissance annuelle entre 18 et 21.6%

⁸⁵ Microbiote : ensemble des micro-organismes fonctionnant en symbiose avec un organe particulier, exemple microbiote intestinal, ou ayant une influence sur les circuits physiologiques, exemple : action d'*heliobacter* sur les inflammations.

⁸⁶ Communément appelés « génériques »

⁸⁷ Essais cliniques, contrôles et mesures de traçabilité

⁸⁸ Evaluation LEEM (2018) : 8 463 employés

⁸⁹ Source Polypharma

puissance de certains sites industriels ou les projets nouveaux connus pourraient concerner entre 1 000 et 2 000 emplois supplémentaires dans les deux à trois années à venir.

Sur le marché des anticorps monoclonaux (ACM), le plus important actuel de la biopharma, malgré plus de 200 ACM commercialisés, aucun ne provient mi 2018 de la R&D française.

- 4 sont commercialisés par une firme française (alemtuzumab, aflibercept, alirocumab, dupilumab), bientôt d'autres ;
- 4 sont produits en France (omalizumab, canakinumab, sécukinumab, dupilumab), et ne couvrent que 3% des ACM qu'on consomme !

Sur ces 161 médicaments bioproducts sur le marché français aujourd'hui, seuls 22 ont un site français référencé « fabricant » (soit 14% de la totalité des médicaments biologiques commercialisés en France). Parmi ceux-ci, aucun des 23 bio similaires n'est fabriqué sur un site français (cf. annexe 7). Sur les 500 ACM en développement clinique, une douzaine est issue de la recherche française.

Comme le montre la cartographie des sites de bio production pharma réalisée pour le LEEM, la majorité des sites de production correspond à des marchés matures comme les vaccins sur lesquels la France a une position traditionnelle forte.

- **SANOFI PASTEUR** représente, pour l'activité vaccins, plus de la moitié de l'effectif de bio-production française : environ 5 000 personnes dans la région lyonnaise.

SANOFI possède un site à Vitry de 420 personnes pour la production d'anticorps monoclonaux⁹⁰, un site pour les enzymes à Aramon et il existe un site de GENZYME de 250 p environ à Lyon pour les anticorps polyclonaux. Au total, SANOFI emploie un peu plus de 6 000 personnes en bio-production en France.

SANOFI sous-traite une partie de sa production européenne à un accord de sous-traitance avec le façonnier Suisse LONZA dans le cadre d'une JV commune.

- Le **groupe MERIEUX** est présent au travers de ses deux filiales ABL (façonnier en production de vecteurs antiviraux) 75 personnes à Strasbourg (CA 12 M€), et TRANSGENE qui a un projet de vaccin thérapeutique, avec plus de 100 personnes en production.

- Le groupe **Laboratoires SERVIER** crée une unité industrielle sur son site de Gidy (investissement de départ à 50 M€ puis porté « à terme » à 300 M€)

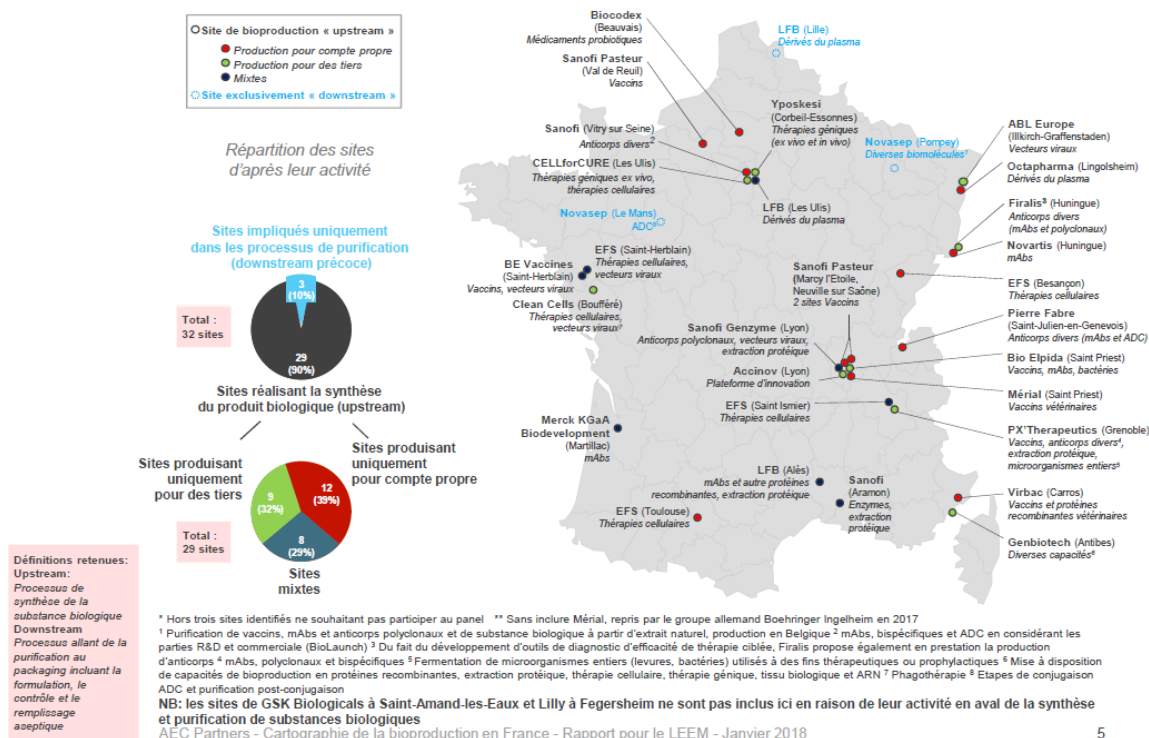
- Le **Groupe Pierre FABRE** démarre une activité de façonnier en plus de son activité fermentation (CA visé 10 M€).

- **Octapharma** produit à Lingolsheim de l'immunoglobuline.

⁹⁰ Site dont la reconversion date de 2018



32 sites de bioproduction recensés et qualifiés* en France et majoritairement français (seulement 3 appartenant à des groupes d'origine internationale**)



Carte 4 Développement actuel de la Biopharma en France (source LEEM, 2018)

Par ailleurs, 3 implantations de groupes étrangers :

- **NOVARTIS** à Huningue (frontière franco-suisse) environ 700 personnes (montée en puissance de 100 personnes supplémentaires) pour la production d'anticorps monoclonaux
- **MERK KGaA** à Martillac activité de façonnier en anticorps et protéines recombinantes 210 personnes avec une perspective de 300 personnes à terme.
- **MERIAL** (ex Sanofi) vendue Boehringer Ingelheim en 2017, activité de production de vaccins animaux.

Ainsi quelques ETI et PME non filiales de grands groupes :

- **YPOSKEI** (thérapie génique) effectif d'environ 160 personnes (300 à 3 ans) mais montée en puissance difficile de l'activité (CA 2017 de 17,5 M€),
- **NOVASEP** (CA total 280 M\$), unité industrielle au Mans (CA 10 M€) pour anticorps polyclonaux activité de façonnier et démarrage site à Pompey pour des anticorps monoclonaux (10p) et activité d'équipementier purification, unité industrielle en Belgique pour les vecteurs viraux,
- **AXYNTHIS** activité de façonnier pharma chimie unité industrielle à Pithiviers, en reconversion vers bio-production,
- **LFB** CA environ 12M€, site Alès 70p production anticorps et thérapie cellulaire en propre et à façon, site des Ulis en cours de montée en puissance,
- **EFS** développement de produits de thérapie cellulaire mais pas de production industrielle
- **CLEAN CELLS** (CA : 6,5 M€ en 2017) production de médicaments biologiques expérimentaux de thérapies cellulaires,
- Il existe par ailleurs un tissu de start-up lié à la bio-production.

En conclusion, **La production française pourrait ainsi représenter un CA prix de marché de seulement 2 à 3 milliards d'euros à comparer à un marché mondial de 200 milliards d'euros. Elle accuse donc**

un réel retard et pourrait être déjà importatrice nette (les produits pharma bio produits ne sont pas identifiés en tant que tel dans la nomenclature douanière).

Il semble aujourd'hui que les grands groupes français et européens ne devraient pas créer de nouvelles unités industrielles significatives en Europe, mais plutôt investir vers les marchés en forte croissance d'Asie. Ce point mérite d'être affiné, car la mission n'a pas eu d'information précise de l'état de la bio production en Europe. En revanche, les grandes entreprises américaines de bio-production qui ne l'ont pas encore fait, vont certainement choisir d'avoir au moins une implantation industrielle en Europe. C'est donc a priori à court terme la première réserve d'investissement important de bio production santé en France.

En outre, il semble y avoir encore des opportunités pour de nouveaux CMO en Europe du fait du développement de thérapies et de médicaments bioproducts et des délais pour faire réaliser des productions par les façonniers existants. Encourager la création d'un grand CMO français type LONZA paraît être une initiative intéressante (ou par défaut soutenir les diverses initiatives de CMO françaises) mais elle demande un effort extrêmement important tant sur l'écosystème que sur les capacités en ingénierie bio-production et en accompagnement réglementaire et financier.

La troisième réserve importante s'inscrit dans un horizon plus de moyen terme sur les nouveaux segments porteurs comme la thérapie génique et cellulaire.

3 LES PROCÉDES

3.1 Agencement général des traitements et technologies dans un procédé de bio-production

Le procédé de traitement de bio-production est communément ventilé en 3 phases, modélisable selon la figure 7.

Le lecteur trouvera en annexe la description des principaux procédés utilisés.

En alimentaire, chimie et pharmaceutique, la phase de production correspond à la transformation des intrants (source de carbone - sucres, lipides, ...-, source d'azote, précurseurs, ...) en produits d'intérêt, qui sont ou des molécules commercialisables, ou des précurseurs⁹¹, ou des intermédiaires⁹², molécules qui feront l'objet d'une transformation ultérieure, notamment par voie chimique.

En thérapies géniques ou réparatrices et en fabrications d'agents de fermentation, la phase de production correspond à la duplication d'organismes vivants préparés (vecteurs viraux, cellules, levures et autre micro-organismes).

⁹¹ Précurseur (chimie) : molécule qui est consommée dans une réaction pour en produire une autre.

⁹² Intermédiaire (alimentaire) : composé qui est consommé dans une réaction pour en produire un autre.

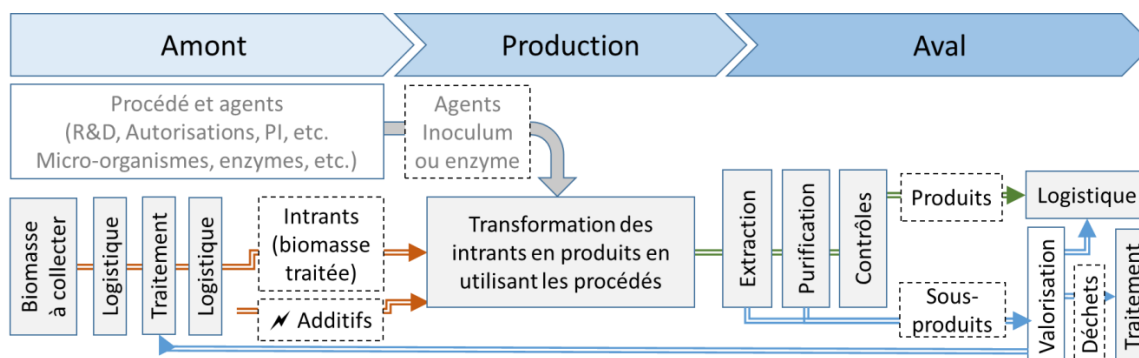


Figure 7 Etapes d'un procédé de bio-production (hors thérapies)

La phase amont (« Up Stream Processing ») correspond à la préparation des éléments nécessaires à la production, à savoir la préparation des intrants ou charge. Dans ce rapport, la phase amont est dédiée à l'élaboration des intrants qui seront transformés en produit. Elle consiste essentiellement en la préparation de la biomasse. La préparation du procédé et des agents de production (inoculum, enzymes) est traitée en point 5 de ce chapitre.

La phase aval (« Down Stream Processing ») correspond aux traitements appliqués aux produits de la transformation pour aboutir à des éléments commercialisables ou des déchets ultimes.

Selon la définition retenue, une production est une bio-production à partir du moment où au moins une étape de la phase amont (production du micro-organisme ou de l'enzyme) recourt totalement à des biotechnologies.

Les principaux modes de production sont la fermentation et la catalyse enzymatique. Les facteurs de progrès sont dans la modélisation du fonctionnement d'un procédé dans des capacités de taille industrielle, la métrologie non destructrice à distance.

Les principaux procédés utilisés pour la préparation des micro-organismes sont le séquençage et la sélection génétiques, soit pour identifier et sélectionner des organismes performants, et le génie ou l'ingénierie génétiques pour en modifier le génome.

Si la plupart des techniques utilisées sont matures, il existe un champ important de progrès dans l'industrialisation des procédés de traitement de la biomasse, dans la connaissance des micro-organismes et dans les procédés d'extraction et de séchage, notamment la récupération d'énergie. Les équipes et plateformes de R&D sont rares. Aussi, les sciences et leur déclinaison en technologies sont en pleine évolution, permettant d'espérer des facteurs de compétitivité dans l'élaboration des souches à porter en industriel.

La mise en œuvre de ces techniques demande des compétences, dont certaines sont en tension : par exemple, conduite de chaîne de fermentation, ingénieurs en génie des procédés appliqué aux bio-production.

3.2 Les différences entre secteur santé, alimentaire et non alimentaire

Les différences procèdent de la préservation de la vie, de la réglementation et des impératifs économiques.

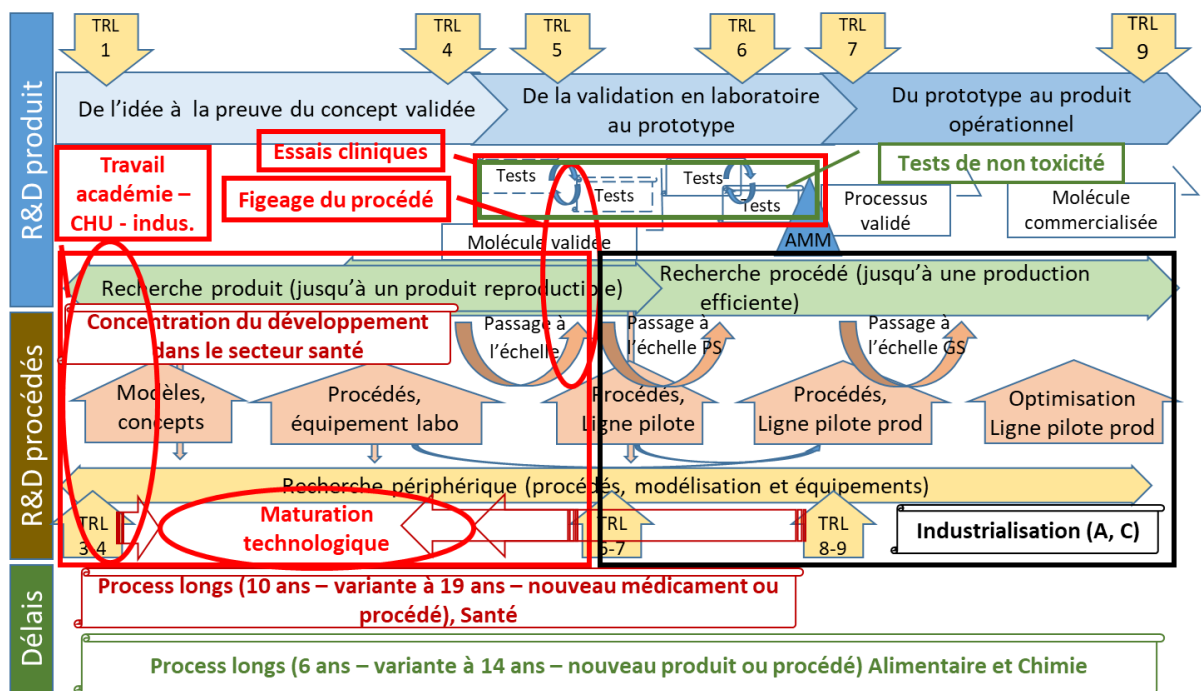


Figure 8 Comparaison des process de recherche-développement entre les secteurs

Les points saillants sont :

- Secteur santé :
 - Un travail étroit entre praticiens hospitaliers (CHU,...), laboratoires (académie, INSERM, Génopole, etc.) et industriels sur la recherche produit initiale,
 - Des essais cliniques très complets et lourds, très onéreux, associés à l'allégation sanitaire et au remboursement par l'argent public,
 - Une exigence d'efficacité thérapeutique, conditionnant le prix et la rentabilité,
 - Un figeage des procédés hâtif dans le cycle de recherche – développement – industrialisation, limitant la phase d'industrialisation,
 - Une concentration du développement impliquant de finaliser la technologie et de traiter l'industrialisation en parallèle avec la production pour les lots cliniques,
 - Une durée très importante du process pour arriver à l'autorisation de mise sur le marché, dont une part importante pour la seule mise sur le marché,
 - Des installations certifiées GPM.
- Secteur alimentaire :
 - Des essais de toxicité complets (toxicité, allergies, etc.), de coût limité.
- Secteurs Alimentaire et chimie
 - Un process de développement incluant une phase importante d'industrialisation et montée en capacité de production par paliers (passages à l'échelle), chaque palier pouvant remettre en cause la conception du procédé,
 - Une exigence de maturité technologique forte en début de recherche produit, avec une montée en performances (capacité à produire, coûts, etc.) calée sur celle du produit,
 - Une durée importante du process, même si elle est sensiblement plus courte qu'en santé.

3.3 Les investissements industriels

Les investissements pour équiper un laboratoire⁹³ sont de l'ordre de quelques centaines de milliers à quelques millions d'euros (500 k€ - 5 M€). Ils utilisent des salles stériles (traitement d'air et de fluides) et d'équipements de petite capacité (bioréacteurs, appareils de mesure, systèmes de filtration et de séparation, etc.) avec des contenants à usage unique. Les surfaces sont faibles ($\approx 100 \text{ m}^2$).

Les investissements pour équiper une unité de premier passage à l'échelle sont de l'ordre de 10 à 20 M€⁹⁴, les équipements étant de plus grande taille et les surfaces étant de l'ordre de 2 000 à 5 000 m².

Les investissements pour une unité de passage à l'échelle industrielle sont de l'ordre de 50 à 100 M€ et leurs emprises sont entre 5 ha et 100 ha.

Ces coûts sont à rapprocher des coûts des unités de production.

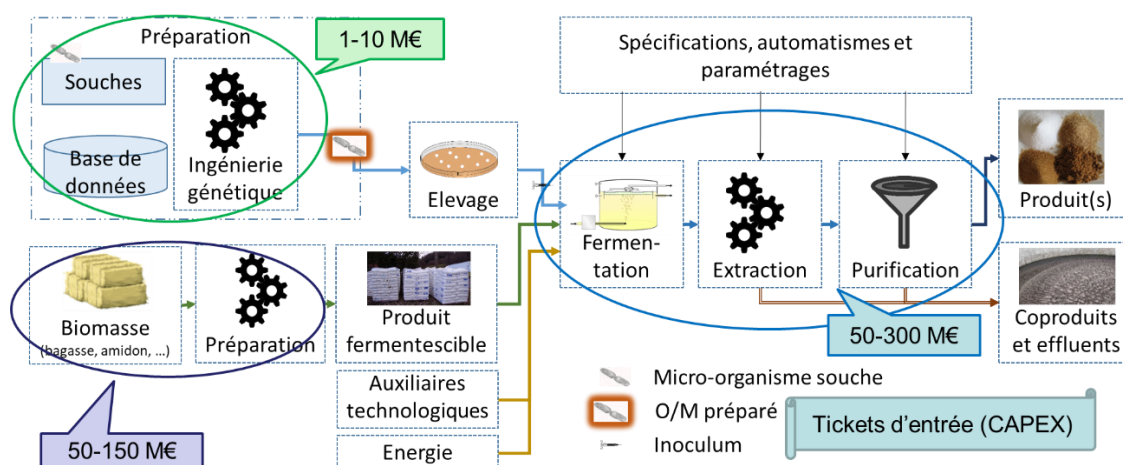


Figure 9 Fourchettes d'investissement pour assurer les différentes fonctions d'une bioraffinerie

Capacités de l'ordre de 10 000 t à 100 000 t de produits par an.

Autant pour les productions de fort volume, un industriel pourra investir dans une installation de production, autant pour les productions de faible volume le recours à des façonniers (Contract Manufacturer Operator) est possible. En particulier, les start-up et quelques grands groupes (ex. Sanofi) recourent à des CMO pour leurs productions pilotes.

3.4 La chaîne de valeur

Si dans un litre de gazole hors taxe, départ raffinerie ou port d'importation, le brut représente environ 80% du prix (pétrole à 60\$/b)⁹⁵, la chaîne de valeur en bio-production est plus complexe du fait d'un plus grand nombre de traitements intermédiaires.

Sur des produits de commodité, la part biomasse et énergie représente de 70 à 80% du prix du produit, alors qu'elle n'est que de 20 à 40% pour des produits de spécialité.

Sur la partie investissements, l'ingénierie représente de l'ordre de 4% et le suivi de chantier est du même ordre. Il existe quelques acteurs français sur ce créneau. La répartition des autres postes est très variable en fonction des traitements d'extraction et de purification réalisés. Dans le domaine de

⁹³ Locaux, équipements, logiciels, souches expérimentales.

⁹⁴ Mettre coût SAS Pivert.

⁹⁵ Calculs mission d'après données CPDP et cours

la santé, la partie purification peut représenter 50% du coût de la production, hors tests et essais, le reste se répartissant en parts égales entre production et extraction-contrôles. En Chimie ou en alimentaire, le poste purification est moins fort.

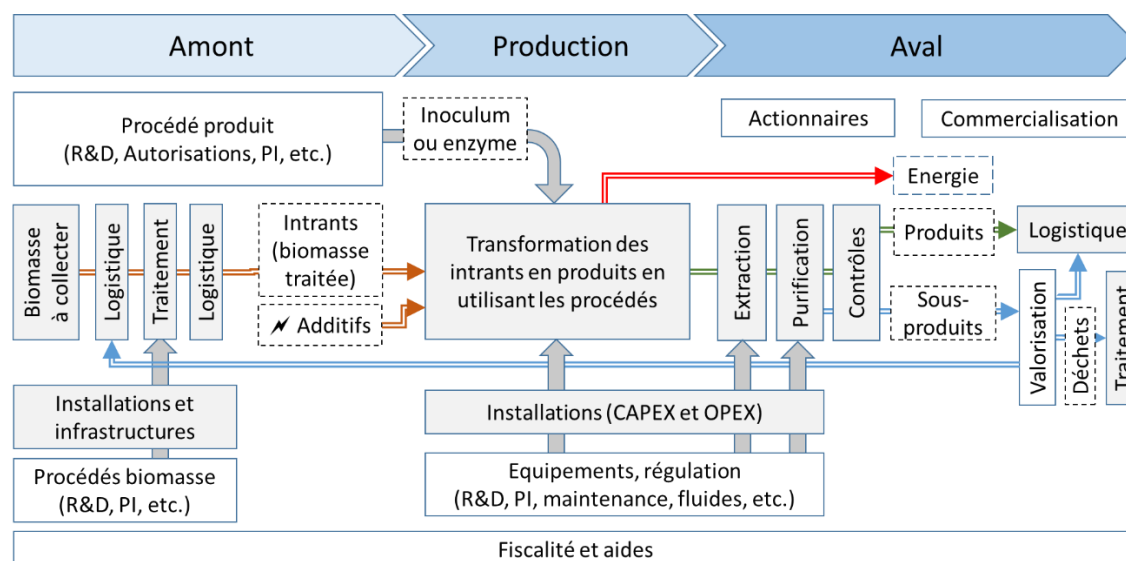


Figure 10 La chaîne de valeur en bio-production (cas d'un traitement en une phase de production)

Il existe des acteurs français sur la plupart des éléments de la chaîne de valeur, avec cependant, une faiblesse sur les souches et la description de l'expression des gènes, sur les automates⁹⁶ et appareils de mesure⁹⁷ ainsi que sur les machines qui permettent de fabriquer les équipements.

Dans le domaine de la santé, les équipementiers sont majoritairement américains et allemands. A noter quelques industriels ayant des implantations en France pour les consommables (ex. Sartorius France⁹⁸ à Aubagne).

Compte tenu du poids des investissements et traitements, le coût de la bio-production est moins soumis aux aléas du coût de la matière première⁹⁹ que pour les produits de commodité issus du pétrole.

Lorsque le prix du pétrole est en dessous d'un certain niveau, estimé par les professionnels à 80\$¹⁰⁰ le baril, la bio-production de commodité de type « carburant » ou directement concurrentes de productions issues du pétrole n'est pas rentable. La mission estime en première approximation ce

⁹⁶ Prépondérance des acteurs germaniques

⁹⁷ Prépondérance des acteurs américains et allemands

⁹⁸ Filiale de Sartorius AG (Allemagne)

⁹⁹ Par exemple, il existe un marché de la paille en France, biomasse possible pour les procédés ligno-cellulosiques, à 100€/t (litière) voire 150 €/t (fourrages), à comparer à un coût de la bagasse ou de la canne de maïs à environ 50\$/t (Brésil, USA). De plus, la paille a des usages divers et permet de faire face à des situations de pénurie (remplacement du fourrage en cas de sécheresse).

¹⁰⁰ En première approximation, et compte tenu d'un ratio 2 à 3,3 tep de biomasse par tep de produit d'intérêt et d'un coût de la biomasse en France, le cours du baril de pétrole serait entre 82 et 135 \$/b (parité 1€=1,15\$, paille à 10% d'humidité et à 100€/t).

cours d'intérêt entre 82 et 135 \$/b, largement dépendant de la parité biomasse – pétrole sur le marché français et de la performance réelle des installations utilisant la biomasse.

4 LES ECOSYSTEMES DE BIO-PRODUCTION INDUSTRIELLE

4.1 Composition et fonctionnement d'un écosystème

Un écosystème lié à la bio-production peut se définir comme un réseau associant sur un périmètre territorial déterminé un ensemble d'acteurs (entreprises spécialisées, grands groupes, ETI, implantations industrielles de production, start-up, prestataires de services, plateformes d'essais, centre de recherches, universités, CHU (pour le secteur de la santé), établissements financiers ...) concourant à l'ensemble des activités de bio-production, depuis la conception d'un produit jusqu'à sa fabrication.

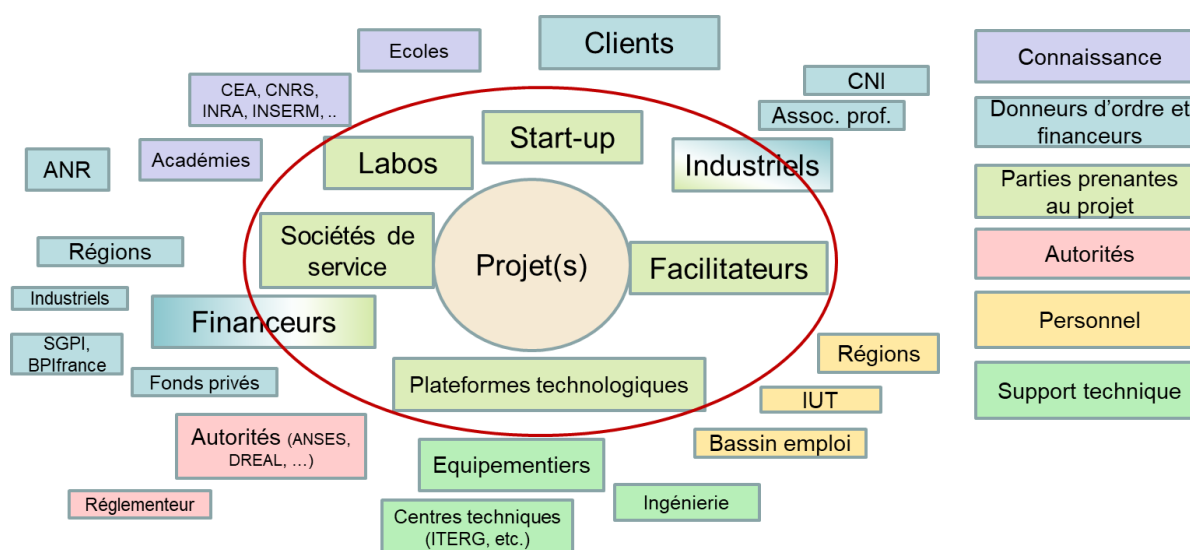


Figure 11 Présentation schématique d'un écosystème bio-production

L'existence d'écosystèmes efficaces est apparu, au travers de l'ensemble des entretiens qu'ont pu avoir les missionnaires comme un élément fort, même si pas le seul, dans la décision de choix d'une implantation industrielle de bio-production.

Tous les pays voire régions ayant une stratégie de développement de la bioproduction ont cherché à renforcer directement ou indirectement les écosystèmes qui y étaient liées. L'exemple le plus illustratif en la matière est l'écosystème de la région de Boston aux Etats-Unis. Sur un périmètre territorial limité sont réunis des entreprises spécialisées de toute taille en biotechnologies et en bio-production, des universités prestigieuses HARVARD et MIT, des sociétés de capital-risque et de capital développement, des centres hospitaliers... Cet écosystème représenterait ainsi une communauté d'intérêts d'environ 120 000 personnes. Elle est un lieu incontournable de la biotechnologie mondiale aujourd'hui. Il en existe d'autres aux Etats unis de moindre envergure (San Diego, San Francisco, Houston). En Europe, de tels écosystèmes existent en Irlande, en Grande Bretagne (projet Catapult), Pays-Bas (Leyde), Danemark ?, Allemagne, Suisse (Bâle), Finlande.

4.2 Les écosystèmes européens

Certains grands pays européens ont des écosystèmes efficaces dans le secteur de la bio-production, mais ceux qui disposent d'une forte assise industrielle ont plus ou moins pris le tournant de la bio-production. Il est à noter l'émergence de l'Irlande qui, en une vingtaine d'année a su capter

l'implantation d'industries, avec une croissance remarquable (+ 25 Md€ de CA entre 2012 et 2016, essentiellement par perte de marché des autres pays européens, dont France, Espagne et Italie)¹⁰¹.

Exemple de l'Irlande

Le National Institute for Bioprocessing Research and training (NIBRT) est issu d'une collaboration entre l'Université de Dublin, le Trinity College, l'Université Dublin City, et l'institut de technologie Sligo (site www.nibrt.ie). Il a été créé en [à compléter]

Le financement initial est venu de l'agence du développement industriel qui est responsable de l'attractivité et du développement des investissements étrangers dans le pays.

Le NIBRT offre des programmes de formation et de recherche en matière de bio-production. Le but est de soutenir l'industrie biopharmaceutique en offrant une expérience unique de formation dans un environnement qui réplique les structures les plus avancées en bio-production. L'institut développe aussi des programmes de recherche dans des secteurs clés de la bio-production, en lien avec l'industrie.

Mission: Soutenir le développement de l'industrie biopharmaceutique en fournissant des installations à l'état de l'art pour des solutions de recherche de classe mondiale et d'entraînement-formation.

Capacité : Formation et entraînement de plus de 4000 personnes par an au travail dans tous les aspects des bio-traitements.

Collaboration avec l'industrie sur des recherches scientifiques pour tirer l'innovation en biopharma.

Soutien les investissements majeurs en Biopharma implantés en Irlande.

Procure un banc de test pour des nouvelles technologies et procédés.

Agit avec le secteur local de biotraitements pour entraîner, mettre à niveau et aider la création d'emplois.

INFRASTRUCTURE : Installation pilote pleinement fonctionnelle,

Procédés sur installation réutilisable : Réacteur inox de 150 l.

Fonctions réalisables : Inoculation (injection de l'inoculum), Upstream, Downstream, finition (Fill Finish), labo de soutien (Support labs)

Procédés sur installation à usage unique : Equipement GE (General Electric) 200 l

9 laboratoires de recherche, 3 salles d'entraînement, espaces de soutien attenant, installations de nettoyage

¹⁰¹ Source LEEM : Benchmark européen des mesures d'attractivité de R&D et de production de médicaments à usage humain (septembre 2017)

Il est à noter l'orientation pratique et industrielle des missions de ces centres.

Exemple de la Grande Bretagne

Le centre Catapult dédié aux thérapies géniques et cellulaires (source Yposkesi)

Le centre Catapult pour la thérapie génique et thérapie cellulaire existe depuis 2012. Indépendant et financé principalement par des fonds publics, il travaille comme les autres centres Catapult avec l'agence de l'innovation nationale. Il aspire à impulser l'industrie des thérapies cellulaire et génique, en faisant du Royaume- Uni un lieu où les entreprises se sentent en confiance pour développer ces thérapies.

Ses missions sont :

- De mettre en place des essais cliniques avec les nouveaux produits, afin d'abaisser le niveau de risque des investissements à venir ;
- de fournir l'expertise clinique et de faciliter l'accès aux partenaires cliniques travaillant au sein du NHS ;
- de fournir l'expertise technique et l'infrastructure nécessaire afin que les nouveaux produits soient fabriqués aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de manière rentable;
- de fournir l'expertise en matière de réglementation afin de garantir que les nouveaux produits puissent rapidement et sûrement faire partie de la pratique clinique;
- d'offrir des opportunités de collaboration, tant au niveau national que mondial ;
- de faciliter l'accès à l'expertise commerciale, aux subventions et au financement, afin que des produits commercialement viables se développent et fassent l'objet d'investissements.

Les partenaires sont universitaires, entrepreneuriaux, acteurs à but non lucratif,...

Le centre s'est doté d'une usine de fabrication capable de délivrer des produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire (traitements autologues, allogènes, vecteurs viraux), en phase avancée des essais cliniques ou en phase de commercialisation (£ 60 millions, 150 spécialistes). Il a obtenu de nouvelles autorisations de production (clinique et commerciale) de l'agence de régulation en septembre 2018.

Actuellement, le centre travaille avec les trois centres académiques que le NHS a désignés pour jeter les bases de l'administration de ces traitements dans le pays. Il s'agit de mettre en place les systèmes permettant de délivrer ces thérapies : fabrication à proximité pour les traitements autologues, bonnes pratiques d'administration des produits, traçabilité des produits et suivi des patients, moyens, de recueillir des données en vie réelle pour l'évaluation des produits... Ce travail doit aider les firmes, même les plus importantes d'entre elles, à commercialiser ces thérapies

L'Allemagne a créé un centre Fraunhofer mixte Chimie-biotechnologie à Leuna pour accompagner ses industries.

4.3 Les écosystèmes français

La France possède sur son territoire tous les éléments constitutifs (grands industriels, ETI, tissu de start-up, laboratoires d'excellence, CHU,...) de tels écosystèmes. Leur animation, coordination est aujourd'hui plus ou moins réalisée via les pôles de compétitivité ou d'autres structures décrites ci-dessous mais qui mériteraient certainement d'être mieux structurés et, dans le secteur santé, concentrés pour en faire de véritables centres d'excellence et d'attractivité. La mission, n'ayant pas vocation de faire un audit de toutes les structures existantes, n'a pu faire réel un bilan de leur efficacité au regard des crédits publics dont ils bénéficient (plus de 100 M€ hors budgets des centres de recherches publics et universités concernés) mais non spécifiques à la bio-production.

4.3.1 Secteur de la santé

4.3.1.1 Les pôles

Il existe 6 pôles d'attractivité, aucun n'ayant une spécialisation spécifique bio-production / biotechnologies ou un statut de pôle de compétitivité.

Les missionnaires n'ont pu faire qu'un simple recensement de ces pôles et n'ont pu juger de leurs résultats effectifs en général et dans le secteur de la bio-production en particulier. Les deux pôles les plus importants de par le nombre d'entreprises associées sont MEDICEN et LYON BIOPOLE.

MEDICEN

Medicen est le principal pôle de compétitivité du secteur santé en France par le nombre de ses membres

Il est à noter que le GENOPOLE (cf. ci-dessous) est membre de MEDICEN



Six projets ont été soutenus par MEDICEN en 2018 dans le domaine de la bio-production cinq associant des start-up. Trois nouveaux projets sont en cours d'instruction.

LYON BIOPOLE

- 6 membres fondateurs du pôle dont des industriels majeurs (Sanofi Pasteur, bioMérieux, Boehringer Ingelheim), le CEA et la Fondation Mérieux,
- 180 PME et ETI innovantes
- 14 Centres de Compétences (CHU, Universités, Fondations...).

Lyonbiopôle propose en location différents espaces et classes de laboratoire tout en assurant un maximum de flexibilité sur la durée des locations. Lyon Biopole a opéré de 2013 à juin 2018 la plateforme Accinov (aujourd'hui privatisée) qui a hébergé jusqu'à 20 PME. Une vingtaine d'entreprises du pôle ont une activité de bio-production et plus d'une dizaine de projets collaboratifs dans le secteur sont soutenus par ce pôle.

Alsace biovalley (Strasbourg)

Ce pôle table sur sa spécificité, de par son ouverture **avec des entreprises ou instituts de recherche franco-germano-suisses**. Le principal partenaire académique est l'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) qui est un centre commun de recherche entre l'Université de Strasbourg, le CNRS et l'INSERM. 6 projets collaboratifs en cours dans le secteur de la bio-production associant académiques et entreprises en cours. Un projet d'usine-école est en cours de réalisation notamment pour former à la bio-production.

Cancer -Biosanté (Toulouse)

Créé en 2005 autour de deux objectifs essentiels : contribuer au développement de produits et technologies innovants pour améliorer le soin du patient et la lutte contre le cancer d'une part et le soutien à l'innovation et à la création de valeur en bio-santé d'autre part en jouant le rôle de catalyseur d'une bio-économie locale axée sur le développement de la filière biotech et santé, le pôle CBS a élargi fin 2013 son périmètre d'action à la thématique du vieillissement.

Atlanpole Biothérapie (Nantes) regrouperait **120** entreprises et **56** laboratoires de recherche avec comme un de ses axes de compétences l'immunothérapie. Plus d'une vingtaine d'entreprises membres

du pôle ont des activités liées à la bio –production et plus d’une dizaine de projets collaboratifs dans le domaine ont été labellisés depuis 2011 par le pôle.

Eurobiomed (Marseille, Montpellier) centre d’expertise notamment en immunologie et cancérologie,

4.3.1.2 Les Clusters :

Le Génomole d’Evry est un cluster français dédié à la recherche en génomique, génétique et aux biotechnologies avec comme partenaires principaux, l’Etat, la région IdF, l’AFM Telethon. Le Génomole réunit sur son site, à Evry/Corbeil-Essonnes, entreprises innovantes de haute technologie en sciences de la vie, recherche publique et privée et formations universitaires. **87** entreprises de biotechnologie en font partie ainsi que **17** laboratoires académiques de recherche.

Le Génomole possède 28 plates-formes technologiques mutualisées. Elle apporte en outre des fonctions support aux entreprises implantées sur son site. 18 entreprises liées au secteur de la bio production (santé, biologie de synthèse, agro-alimentaire, environnement) sont actuellement sur le site du Génomole en général start-up mais également des sociétés plus matures comme Ynsect et Yposkesi.

Le pôle Biopharma (Tours) regroupe entreprises régionales, région, CHU de Tours, laboratoire de l’INSERM. Ce cluster a un programme de recherche et développement de bio-médicaments. Il s’appuie sur les expertises des équipes académiques du laboratoire d’excellence MAbImprove¹⁰², partenariat entre les Universités de Tours et de Montpellier, associant l’INSERM, le CNRS, l’INRA, le CHRU de Tours et l’Institut du Cancer de Montpellier (ICM). Le LabEx **MAbImprove** fédère 28 équipes de recherche et plus de 200 chercheurs.

L’IRT Bioaster, adossé à Lyon biopole, est spécialisé dans des projets collaboratifs d’innovation dans les domaines de la microbiologie, les vaccins et le microbiote. Ses partenaires sont des entreprises pharmaceutiques et de nutrition probiotique humaine et animale, l’Institut Pasteur, l’INSERM, le CEA, le CNRS....

Montpellier capital santé : incubateur de sociétés de biotechnologies et animateur de réseau santé/pharma sur Montpellier projets collaboratifs.

De par leur rôle de facilitateur et de catalyseur et leur liens avec l’académique et les industriels, les écosystèmes ont un rôle privilégié dans la maturité des processus de fabrication, mesurée par l’échelle MRL¹⁰³. Une analyse de cette capacité à porter le MRL à un niveau 10.

¹⁰² Site : [LabEx MAbImprove](#)

¹⁰³ Manufacturing Readiness Level, échelle d’évaluation de la capacité à produire industriellement (standard DoDI 5000.02), le niveau 10 correspondant à une production à pleine échelle avec une exploitation optimisée.

Recommandation n° 4. [DGE/CGI] Porter à une masse critique des pôles de compétitivité

- Etablir un bilan pour chacun des pôles et structures soutenus par de leur action en projets liés à la BIOPRODUCTION Pharma afin de mieux coordonner l'action étatique sur quelques pôles et quelques projets structurants dans un souci de non dispersion des crédits publics.
- Promouvoir les coopérations entre les pôles relevant des différentes filières afin de porter à maturité les technologies communes (exemple travail commun entre LyonBiopole et Axelera sur le génie des procédés à la bioproduction)

4.3.2 Secteurs Alimentaire et Chimie et Bioéconomie

4.3.2.1 Incubateurs et pôles

En tant que démonstrateur pré-industriel, TWB est un accélérateur de développement de biologies industrielles : ingénierie enzymatique, biologie de synthèse, ingénierie métabolique, fermentation, procédés de séparation et purification, techniques analytiques classiques et de pointe. Le consortium de TWB associe **46 partenaires privés et publics au 1^{er} janvier 2018** : 30 entreprises (de la start-up au grand groupe), quatre fonds d'investissement, 3 sociétés de valorisation et 9 partenaires publics dont les 3 tutelles de TWB (INRA, INSA, CNRS). IL est axé essentiellement sur le secteur de la chimie et plus marginalement sur celui de la pharma et de l'agro-alimentaire. TWB met en place des projets précompétitifs autofinancés et propose des services d'aides aux PME/ start-up et une plate-forme démonstrateur mutualisée. **Le modèle de TWB est très apprécié par les industriels** de par la mise en place d'une interface simplifiée de la contractualisation entre partenaires publics et privés

ITE Pivert : l'ITE Pivert a pour finalité le développement d'une filière dans le développement de la chimie du végétal à partir de la biomasse oléagineuse. L'ITE pivert peut fédérer des projets collaboratifs d'une part et propose aux industriels un démonstrateur mutualisé pour valider des procédés. Les principaux partenaires sont l'UTC de Compiègne, les Groupes AVRIL, SOLVAY, TOTAL et TERREOS. Le démonstrateur de PIVERT se positionne en aval (TRL 3 à 6 ?) de celui de TWB de plus petite capacité (TRL 1 à 4 ?). Il est équipé de fermenteurs de 5 m3

Pôle IAR (Pomacle - Bazancourt)

Ce pôle de compétitivité rassemble plus de 380 adhérents, depuis l'amont agricole jusqu'à la mise sur le marché de produits finis : coopératives agricoles, établissements de recherche et universités, entreprises de toute taille, acteurs publics... Le pôle IAR travaille sur l'ensemble des sujets liés à la bioéconomie et plus particulièrement sur les thématiques suivantes : ingrédients à destination de l'alimentation humaine et animale, bioressources, biomolécules, matériaux biosourcés et bioénergie.

Pôle Axelera :

Ce pôle de compétitivité de 370 adhérents, localisé principalement sur la région Auvergne-Rhône-Alpes, est focalisé sur la chimie et l'environnement. Parmi ses axes stratégiques figurent l'emploi de matières renouvelables, les procédés éco-efficaces, l'économie circulaire, la gestion économe des ressources. Il vient d'étendre son périmètre à l'Auvergne, intégrant ainsi la métropole de Clermont (et sa plateforme de Saint Beuzire). Il coopère avec le pôle IAR dans le cadre de montage de projets européens dans le domaine de la chimie biosourcée.

Ses autres axes stratégiques sont aussi des domaines dans lesquels les biotechnologies industrielles devraient trouver des applications importantes et notamment :

- la valorisation des déchets organiques,
- la remédiation des sols, la restauration des espaces,
- la détection de produits par capteurs biologiques.

La réalisation de projets collaboratifs entre industriels du secteur agro-alimentaire devrait pouvoir émerger sur des thématiques futures (ferment et protéine du futur cf. annexe) et devrait être favorisé par une structure spécifique type TWB qui n'existe pas aujourd'hui. La fermentation est une tendance forte faisant écho en particulier à deux déterminants du marché de l'alimentation : la naturalité et la sécurité sanitaire. Il s'agit avant tout de développer de nouvelles solutions Ferments pour les marchés existants et les nouveaux marchés.

La France est en retard sur cette thématique R&I Ferments du futur par rapport aux autres pays leaders dans ce domaine :

- Les Pays-Bas avec en particulier l'Université de Wageningen (WUR),
- Singapour avec l'Institut A-STAR « Biotransformation Innovation Platform »,
- Les USA avec notamment l'Université TUFFS à Boston.

Pour combler ce retard, il est proposé par le CSF alimentaire la création d'une plateforme de R&I pour l'accélération du développement de souches et de produits fermentés innovants dans l'industrie agroalimentaire ayant à vocation à faire réaliser des projets précompétitifs et compétitifs. Elle est actuellement en cours de configuration entre notamment l'INRA et les partenaires industriels.

Comme le montre cet état des lieux, les écosystèmes et les structures d'appui liés au développement des biotechnologies et de la bio production se sont multipliés sur le territoire au gré des initiatives et de projets divers souvent locaux appuyés par les régions respectives et par l'Etat. Ce foisonnement d'initiatives peut conduire à des redondances et même à un manque de lisibilité tant pour les industriels français que pour des investisseurs internationaux. Dans une volonté d'attractivité du territoire et un souci de moindre dispersion des crédits publics divers au regard de la contrainte budgétaire, il semble qu'une certaine rationalisation désormais s'impose à l'instar de nos partenaires européens.

Pour la mise au point de la production, l'offre française est dispersée (cf. carte) et assez limitée face à des façonnières bien établis (ex. Lonza, CH) ou des centres techniques étrangers (ex. Fraunhofer en Allemagne, Belgique). Elle pourrait profiter d'une certaine pénurie marquée par des délais d'attente longs (18 mois) et des prix élevés pour se développer.

Cependant, sur la filière Chimie-Matériaux, la multiplicité des acteurs est un handicap. Lors du développement d'un projet, il existe des ruptures de charges entre les acteurs couvrant le début du projet (démontrer que le procédé fonctionne en laboratoire) et ceux gérant la mise à l'échelle. Les acteurs pourraient monter une offre contractuelle conjointe avec un mécanisme de synchronisation entre avancée des travaux d'une phase et réservation de capacités pour les phases suivantes, et aussi le développement de méthodologies communes facilitant les passages d'un site à l'autre.

La contractualisation sur les phases amont de la R&D est facilitée par les mécanismes du CIR et par les acteurs académiques. Or, demander un débouché sur des installations industrielles est un objectif légitime. Une priorité pourrait être mise par les plateformes mutualisées sur les projets aboutissant à

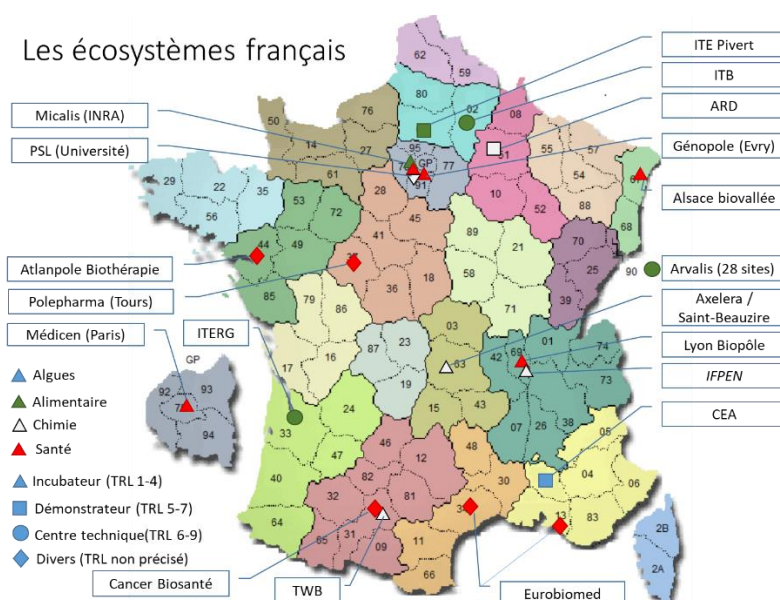
une industrialisation. Une part du CIR serait réservée et ne serait créditée que lors de la mise en exploitation industrielle du procédé.

Compte de l'importance des délais de mise sur le marché et de la mise au point des souches et procédés lors de la montée en échelle, les centres de R&D, par exemple TWB, ITE Pivert et ARD devraient monter des offres contractuelles communes ou coordonnées couvrant l'ensemble du processus de développement industriel.

En complément, les acteurs des plateformes mutualisées vont avoir à faire évoluer leurs savoir-faire et les technologies qu'ils mettent en œuvre pour assurer leurs part dans la mise au point de produits. Il conviendra de les encourager par des actions ciblées (voir section 6).

4.3.2.2 Les centres techniques

Arvalis (maïs, céréales et fourrages), ITB (betteraves), ITERG (oléagineux) fournissent des services tant dans la sélection et la culture des plantes que dans le traitement de leurs produits.[à vérifier]



Carte 5 Plateformes de développement françaises des secteurs Alimentaire, Chimie et Santé

5 LA PROBLEMATIQUE DE LA BIOMASSE

Bien que hors champ de la mission, l'approvisionnement en biomasse est un élément clé de localisation et viabilité pour les installations de bio-production en alimentaire et chimie. Son approvisionnement doit être prévisible, régulier, avec des caractéristiques définies et à coût compatible avec le cours des produits élaborés.

La croissance mondiale de la population, et particulièrement des classes moyennes les plus consommatrices en énergie et matières, et le plafonnement de la production de pétrole laissent

augurer des tensions, auxquelles le commerce mondial de la biomasse (ex. huile de palme, sucre industriel) ne pourra échapper¹⁰⁴.

La mission estime qu'une stratégie uniquement basée sur l'import interrogerait non seulement la souveraineté¹⁰⁵, mais aussi la capacité à assurer les besoins essentiels de la population¹⁰⁶.

La mission estime le rapport entre les équivalents énergétiques de la biomasse utilisée et du produit fini¹⁰⁷ entre 2 et 3,3, les besoins en biomasse primaire de la France excèdent largement les biomasses identifiées, avec un besoin de l'ordre de 147-220 Mtep de biomasse, en faisant abstraction des mesures d'économie d'énergie.

Le document de référence est la stratégie nationale de mobilisation de la biomasse de 2016 (SNMB). Elle fait un inventaire partiel du disponible et indique des cibles de mobilisation. La mission n'a pas trouvé dans la SNMB d'éléments suffisants pour positionner une bio-production à hauteur du remplacement du contenu carbone des ressources fossiles en équivalent énergétique.

Concernant les productions hors carburant, le positionnement du besoin pour la chimie du végétal est à 1,5 Mtep en 2030, ce qui pose la question d'un développement de bio-production en France en dehors de quelques marchés de niche. Ces 1,5 Mtep représentent de l'ordre de 6% de la consommation en ressources carbonées de la chimie de 2016 et ne permettent pas de limiter sa dépendance au pétrole importé.

En l'état, la SNMB expose fortement l'économie française aux aléas de la conjoncture internationale : volatilité des cours, embargos. Les cibles de la SNMB de 2016 posent également la question du niveau de vie de la population envisagé et de la trajectoire démographique soutenable.

Les processus de bioproduction par fermentation génèrent des biomasses secondaires (ex. coproduits formés par les cadavres des micro-organismes) de volumes importants (de l'ordre de 40%) et riches en protéines qui peuvent servir à d'autres utilisations sous réserve que la réglementation le permette.

Biomasse primaire En Mtep	2023	2030	Consommation actuelle (2016)	Part couverte en 2023	Part couverte en 2030
Carburant & chimie	2,4 à 3	6,1 à 7,1	147 à 243 (1)	1 à 2%	2 à 5%
Biogaz	1 à 1,3	1,3 à 5,8	38,5	3%	3 à 15%

Tableau 5 Couverture des consommations d'énergie fossile 2016 par la SNMB 2016 (source mission d'après SNMB)

(1) : Equivalent biomasse primaire aux 73,5 Mtep de pétrole hors fioul domestique et fioul des centrales électriques consommées en 2016, d'après AIE et CPDP et application du ratio 2 et 3,3

¹⁰⁴ La biomasse disponible durablement à climat et surfaces constants au niveau mondial est estimée entre 2 Gtep et 40 Gtep (source OCDE 2018) pour une consommation de 12,4 Gtep d'énergie fossile (source AIE ; 2017).

¹⁰⁵ Maintien de l'ordre, capacité de décision, défense aux frontières

¹⁰⁶ Alimentation, sanitaire, santé, logement.

¹⁰⁷ Exemple : Production par procédé fermentaire d'acides aminés à partir de sucre : rapport 1,8 (Ajinomoto), de biodiesel à partir de sucre : rapport 2 (Global Bioenergie), de bioplastique à partir de sucre : rapport 3,3 (Novamont).

Les estimations de la mission pour couvrir les besoins de l'agriculture en produits intermédiaires (carburants, engrais, ...), ceux de la santé et de l'hygiène (traitement de l'eau), et financer les produits importés qu'elles utilisent de la biomasse à mobiliser en substitution de productions à base de pétrole seraient de l'ordre de 4 à 8 Mtep pour la fabrication de carburants et de 10 Mtep pour la chimie en sus de ce que prévoit la SNMB à l'horizon 2030.

Deux pistes sont proposées pour approcher de cette mobilisation de la biomasse :

Pour **la biomasse artificielle coproduite par les bio-raffineries** et les installations recourant à la fermentation), il est important de soutenir la valorisation de celle-ci par les opérateurs Européens, tant du point de vue de leur export vers des pays tiers que de leur utilisation domestique.

Concernant l'export, plutôt que d'imposer une exportation directe, il est recommandé de garder la valeur ajoutée et les coproduits en permettant l'intervention d'un nombre limité d'intermédiaires qui assurent chacun des transformations de cette biomasse nécessaires à son utilisation efficace et sa commercialisation hors espace européen du produit, sans que tomber sous le coup de l'interdiction de mise sur le marché Européen. Ce dispositif pourra être accompagné par un système de traçabilité.

Concernant la valorisation domestique en nutrition animale de ces biomasses, il est recommandé en premier lieu d'assurer leur autorisation par le Comité Permanent en charge de la nutrition animale, dans le cadre de l'évaluation/autorisation des matières premières. Ces autorisations devraient faire l'objet d'une procédure spécifique et proportionnée, centrée sur la sécurité animale et qui intègre une évaluation de sécurité environnementale lorsque ces biomasses résultent de micro-organismes génétiquement modifiés, adossée à un code de bonnes pratiques industrielles relatif à l'évaluation et l'utilisation de ces biomasses.

Par ailleurs, une analyse détaillée des imports de produits biomasse en Union Européenne est recommandée.

Considérant la divulgation des technologies de fermentation à partir de microorganismes génétiquement modifiés ainsi que la diversité des réglementations nationales applicables aux produits susceptibles de contenir des restes d'OGM, il est nécessaire de ne pas handicaper les biomasses produites en UE par rapport à celle produites hors UE. Une réflexion normative est à établir, non dans l'objectif de répondre à un cas concret ponctuel ou à un cas d'école, mais dans l'objectif des règles durables de fonctionnement de ce marché des biomasses au service d'un développement industriel.

Concernant la préservation des sols, condition à la soutenabilité de la biomasse, les acteurs agricoles eux-mêmes n'ont pas de vision claire sur la part de la biomasse produite à conserver pour eux (retour au sol) et celle dédiée à l'industrie. Les modes de contractualisation par campagne ou annuels et les aléas climatiques n'offrent pas actuellement un cadre suffisamment prédictible pour des implantations industrielles.

De plus, il existe des réglementations françaises limitant de fait l'installation industrielle en France en absence de fournisseurs alors que les produits issus de ces procédés sont autorisés à la vente : par exemple l'interdiction d'importation de cellules humaines utilisées pour la fabrication de CarTcell¹⁰⁸.

¹⁰⁸ TXL : a mis au point un procédé de Car-T-cell dix fois moins cher que les précédentes entreprises, dont la R&D et la production ont été bloqué par l'interdiction d'importation de cellules humaines, alors que les produits issus sont acceptés.

Recommandation n° 5. Valoriser les coproduits des bio-productions

[MAAP et MTES] : Pour les biomasses artificielles coproduites issues des procédés fermentaires, proposer et mettre en place les mesures permettant leur valorisation,

[MAAP] : Mettre en œuvre une place de marché « Biomasse » notamment pour les flux secondaires et déchets, avec un accompagnement via une normalisation adéquate permettant la valorisation contrôlée des flux secondaires.

Recommandation n° 6. Aligner la réglementation française sur les biomasses issues de bio-production pour la santé

[MTES et MEAE] : Aligner le corpus applicable sur un corpus réglementaire commun les dispositions applicables aux biomasses obtenues en milieu confiné importées ou commercialisées en France, en veillant à ce qu'il ne soit pas défavorable à la bio-production en France, par rapport à des produits issus d'implantations européennes.

La voie des algues (**micro-algues et macro algues**) paraît devoir être poursuivie tant du fait qu'elle utilise peu de surfaces¹⁰⁹, potentiellement incultes ou déjà artificialisées, que de son utilisation du CO₂ dégagé par d'autres installations (incinérateurs, centrales à biomasse, cimenteries, etc.). Les premières productions industrielles semblent enfin prouvées fin 2018, même si elles ne concernent actuellement que des molécules à très forte valeur ajoutée.

L'état de l'art début 2019 montre un début de concrétisation du développement des micro-algues¹¹⁰ avec la mise en œuvre des premières installations préfigurant un passage à une échelle industrielle adaptée à des productions à forte valeur ajoutée pour des productions « autotrophes », c'est-à-dire exploitant la photosynthèse. Mycrophit a déposé un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour 2 produits issus de micro-algues. La société Ecoduna en partenariat avec le verrier Schott¹¹¹ a installé un champ pilote de photobioréacteur de 1 hectare en Autriche¹¹². Les équipements utilisés ne font pas l'objet d'une production industrielle et sont onéreux. Les coûts de la biomasse sèche issue de ces installations sont actuellement trop élevés¹¹³ par rapport à un usage en biocarburant seul, mais compatible avec des produits à forte valeur ajoutée (ex. cosmétique).

La maturité des technologies employées (TRL) et de leur industrialisation (MRL) est un enjeu « Deep tech ».

Une projection tendancielle conduirait à une production de 2500 tms en 2025, 14 000 tms en 2030 et entre 100 000 et 200 000 tms en 2040-2050, niveaux qui répondraient aux besoins de la chimie de

¹⁰⁹ Ratio théorique de l'ordre de 8 à 10 par rapport aux cultures terrestres en métropole (colza, tournesol), cf. tableau 1

¹¹⁰ Micro-algues à teneur de 35% à 50% en lipides et 30% en protéines selon optimisation génétique pour biodiésel.

¹¹¹ Annonce : <https://www.info-chimie.fr/partenaire-entre-ecoduna-et-schott,89423>

¹¹² Investissement de l'ordre de 15 M€, production annuelle : 56 tms/ha.

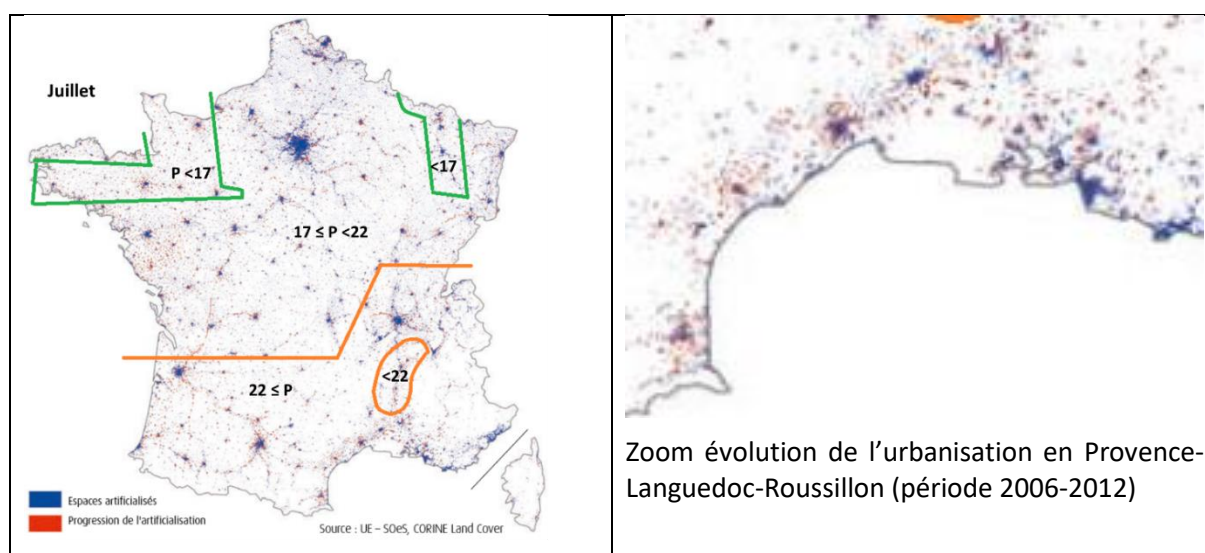
¹¹³ Coût entre 15€ et 40€/kg de biomasse sèche.

spécialité. Cette projection ne justifie pas le développement d'une filière d'équipementier, laissant ainsi le champ à d'autres pays.

L'Ademe¹¹⁴ évalue le potentiel des terrains mobilisables à 1500 km² et une production de 6 à 12 Mtms. Cette étude mentionne l'utilisation de certaines surfaces urbanisées, sans pour autant préciser leur localisation ou leur potentiel dans la mesure où une modification des règles d'urbanisme imposerait l'équipement en photobioréacteur de toute surface imperméabilisée¹¹⁵ de plus de 500 ou 1000 m², cette limite dépendant des techniques de photobioréacteur développées.

Cette étude mériterait d'être complétée par un inventaire précis des terrains et constructions éventuellement utilisables proches des sources durables¹¹⁶ de production de CO₂ avec évaluation de la quantité de CO₂ produite annuellement.

La productivité des cultures en milieu ouvert (*raceway* ou *open ponds*) est inférieure de 40% à celle de la culture en photobioréacteur, donc demande plus de surfaces, mais conserve un intérêt du fait de moindres contraintes en intrants (CO₂, composés azotés) et en investissements.



Carte 6 Productivité (P) des micro-algues en culture en milieu ouvert et évolution de l'urbanisation 2006-2012 (source Mission d'après Ademe (2014) et CGDD 2015, n°219). Plus l'indice P est élevé, plus la production par m² est forte. La productivité hivernale est quasi nulle, entre 5 et 10 en demi-saison, pour un maximum en été.

Le projet d'Algae¹¹⁷ (32ha, 7 800 t/an, 30M€) se fonde sur l'utilisation de d'effluents de méthaniseurs (composés nitrés). Il est aussi envisageable d'utiliser des effluents de stations d'épuration sous contrainte de non toxicité et de mise au point des couples « qualité d'effluents / micro-algue ».

¹¹⁴ Etude « Evaluation du gisement potentiel de ressources algales pour l'énergie et la chimie en France à l'horizon 2030 », juillet 2014

¹¹⁵ La croissance des surfaces urbanisées est de l'ordre de 550 km²/an. Les espaces artificialisés occupent 51 603 km² en 2015 en Métropole selon « Observation et statistique » publiées par le MTES, avec une progression de 1,4%/an entre 2006 et 2015. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/indicateurs-indices/f/2087/0/artificialisation-sols-1.html>

¹¹⁶ Installation dont la durée d'exploitation est supérieure à 20 ans.

¹¹⁷ <https://www.info-chimie.fr/une-ferme-geante-en-bretagne,93401>

Une simulation pour produire 1 Mtep/an de produits d'intérêts valorisés entre 4,5 Md€ et 6,4 Md€¹¹⁸ annuels obtenus à partir de biomasse utiliserait de l'ordre de 4 Mt de CO₂ et pourrait être assuré par 5 000 installations de 10 ha chacune. Il paraît par ailleurs que ce volume de CO₂ devrait être accessible¹¹⁹ en ne se fondant que sur l'incinération des déchets managers urbains et l'équipement de ces installations en épuration de CO₂.

Les agglomérations de plus de 600.000 habitants seraient éligibles à une ou plusieurs installations alimentées par leurs incinérateurs et stations d'épuration. Cependant, chaque acteur privé ou public ayant sa propre stratégie, les conditions d'un tel équipement ne seront pas spontanément réunies à hauteur de cet objectif. Il appartiendra aux pouvoirs publics de pousser cet équipement d'infrastructures, à l'instar de ce qui a été fait par le passé pour les infrastructures de transport ou d'énergie électrique.

Une évaluation technico-économico-environnementale des technologies industrielles de captage du CO₂ atmosphérique serait utile afin de préciser la place que de telles installations pourraient prendre dans le programme.

Le coût d'un tel programme serait de 60 Md€ à 80 Md€¹²⁰ sur 10 ans, hors terrain, hors captage de CO₂ et hors coûts induits par les délais administratifs. Il éviterait d'importer 10 Mt/an de produits équivalents, soit de l'ordre de 12 Mt/an de pétrole à partir de 2028-2030¹²¹ et relocaliserait de la valeur ajoutée en France. Ce montant est du même ordre de grandeur que le chantier du Grand Paris (entre 25,14 Md€₂₀₁₂ et 35,08 Md€₂₀₁₂ en 2018¹²²) et le plan France Très Haut Débit (réévalué à 34,9 Md€ par les juridictions financières¹²³)

Les emprises au sol étant importantes (production 850 tep/km²) et les terrains agricoles rares, la libération de la partie supérieure exposée à la lumière des bâtiments pour l'installation de photobioréacteurs est à étudier pour les zones d'activité, cette libération pourrait être même accompagnée d'une obligation de couverture pour les surfaces imperméabilisées (ex. parkings), avec conditionnement des permis de construire.

La production des micro-algues variant fortement selon la saison et de façon non coordonnée avec la production de CO₂, un stockage de CO₂ peut être nécessaire. Chaque implantation devra faire l'objet d'une étude précise.

Les recommandations se positionnent dans une démarche volontariste aux plans technologiques, industriels et aménagement du territoire. Cette démarche doit s'inscrire dans un ensemble de feuilles

¹¹⁸ Sur la base de 90% à 1€/kg (ou 85% de commodités à 1,4€/kg), 8% (12%) de spécialités à 20€/kg et 2% (3%) à 100€/kg.

¹¹⁹ A raison de 300 kg de déchets par personne et par an, soit entre 250 et 300 kg de CO₂, la population urbaine représente 77% (source : <http://www.observationsociete.fr/population/donneesgeneralespopulation/la-part-de-la-population-vivant-en-ville-plafonne.html>), de la population (64,86 M en 2017) soit 50 millions d'habitants émettant 12,5 à 15 Mt CO₂/an.

¹²⁰ 100 bio-raffineries à 200 M€ chacune et 200 installations micro-algues à 200 M€ chacune ou 2000 installations à 30 M€ chacune, soit 60 à 80 MD€, hors foncier.

¹²¹ Soit à 100\$/b environ 7,2 MD€ annuel ou 6 MD\$ à 83 \$/b.

¹²² Source Rapport La Société du Grand Paris, décembre 2017, Cour des Comptes

¹²³ Source Les réseaux fixes de haut et très haut débit : un premier bilan, 31.01.2017, COUR DES COMPTES

de route, chacune adressant un volet de la démarche et visant toutes à la mise en place d'une production de masse. Cette feuille de route pourraient préciser les objectifs opérationnels de mobilisation permettant une production française d'intrants (carburant, engrais, traitements) par bio-production pour l'agriculture et la santé, permettant de nourrir la population, alimenter cette industrie de bio-production et de dégager les excédents commerciaux pour couvrir les importations nécessaires aux besoins essentiels de la population.

Recommandation n° 7.

Mobiliser la biomasse pour tous les usages

[MTES] Réviser et compléter la SNMB en explicitant la part dévolue à chaque type d'usage de la biomasse (alimentaire, non alimentaire / chimie, énergie, exportation) à l'horizon 20-30 ans et en prenant en compte le développement des micro-algues.

Recommandation n° 8.

Feuille de route Micro-algues

[ME, MAAP et MTES] Etablir une feuille de route dès à présent portant sur tous les aspects de la production de biomasse par les micro-algues à des fins industrielles et non alimentaires : technologies (TRL), industrialisation des équipements et des procédés de production (MRL10), aménagement du territoire, dispositions d'urbanismes ou de construction, avec un objectif de production de 10.000 t en 2025, 100 000 t en 2030 et une perspective entre 1 et 10 Mt/an en 2050.

Recommandation n° 9.

Accompagnement de la feuille de route Micro-algues :

- Porter à maturité les technologies

[INRA, IFREMER et CEA] établir un plan ayant pour objectif de porter au TRL 6 ou plus les technologies mobilisées pour la culture et l'exploitation des micro-algues à l'échelle industrielle d'ici 2025, [Ecoles et centres techniques] établir un plan ayant pour objectif de porter au MRL10 la fabrication et l'exploitation des installations de culture de micro-algues,

[Tutelles] identifier ces thèmes dans les contrats d'établissement de ces organismes.

- mesures conservatoires

[DREAL] Identifier les localisations possibles d'installations de culture de micro-algues, avec prise de mesures conservatoires,

[MTES]. Etudier et proposer les mesures réglementaires (ex. Code de l'urbanisme, normes de construction, mesures de sécurité, ...) facilitant les implantations de photobioréacteurs et de capture, stockage et de recyclage de CO₂,

[MTES] Inventorier des sources durables de CO₂ Evaluer la quantité de CO₂ émis et captable pour dimensionner les mises en chantier d'installations.

6 FORCES ET FAIBLESSES

Comme le montre l'état des lieux, La France accuse un réel retard en bio – production surtout dans le secteur de la santé, mais aussi sur certains segments du secteur agro –alimentaire et chimique et ce malgré de nombreux atouts.

6.1 Les atouts actuels :

La France possède plusieurs des atouts nécessaires au développement d'une industrie de bio production et ce dans les trois secteurs concernés

- D'abord, des équipes de recherche qui sont à un niveau d'excellence international au travers de grands laboratoires et instituts de recherche : INRA, INSERM, CNRS, CEA, CHU, Universités, ... que partagent seuls quelques grands pays européens (Allemagne, Grande Bretagne), les Etats Unis, le Japon, Israël avec une montée en puissance aussi de la Chine et de la Corée du Sud.
- En revanche, la France accuse un retard sur l'organisation, le financement et la valorisation des travaux interdisciplinaires indispensables pour ces ruptures, par ailleurs souhaitées par les entreprises.
- Une relation Industrie / monde de la recherche qui s'est beaucoup améliorée même si encore perfectible
- Des formations de qualité sur l'ensemble des disciplines concernées biologie et chimie,
- Quelques grands acteurs industriels puissants dans leurs secteurs respectifs (SANOFI, SERVIER, AIR LIQUIDE, ARKEMA, TOTAL, L'OREAL, DANONE, LESAFFRE, ROQUETTE, ...),
- Une culture entrepreneuriale qui s'est fortement développée au fil des années avec désormais un tissu de start-up beaucoup plus significatif (surtout dans le domaine des bio technologies mais aussi dans la chimie).
- Un écosystème de financement de projets d'innovation et de start-up relativement efficient (PIA, BPI, Capital risque, ...) jusqu'à l'étape de la montée en échelle (*scale-up*) qui reste sous capitalisée.
- Des éco systèmes de support relativement efficaces (pôles de compétitivité, incubateurs, ITE, IRT, SATT, ...) même si dispersés et de valeur inégale.
- Des éléments forts d'attractivité du territoire communs à l'ensemble des secteurs économiques comme le marché intérieur, la qualité des infrastructures logistiques, des terrains encore abondants, l'assouplissement des réglementations sur le travail, le CICE mais plus spécifiquement pour les secteurs technologiques le Crédit-impôt recherche.

Cet ensemble d'atouts réels n'est cependant pas une condition suffisante pour le développement en France d'activités industrielles d'ampleur de bio production à hauteur de son potentiel et pour combler son retard en particulier dans le secteur pharmaceutique.

6.2 Les points faibles identifiés

Des points de faiblesse ont été identifiés au travers de l'ensemble des entretiens qu'ont pu conduire les missionnaires auprès de plus de cinquante entreprises des trois secteurs et de toutes tailles, et des remontées de terrain des CSF.

Contrairement aux marchés américains et chinois, le marché français est limité, très réglementé et l'adressage du marché européen difficile (multiplicité des donneurs d'ordres, interprétations des réglementations).

Le point de faiblesse principal est une articulation insuffisante des deux types de recherche nécessaires : la recherche fondamentale, explorant un éventail de voies et source de rupture repose et la recherche collaborative répondant aux questions posées par les entreprises, en particulier en portant à maturité les technologies (passer des TRL 1 à 3 aux TRL 7 et 8). Il faut surtout impulser une évolution culturelle au niveau des organismes en créant une structure d'interface de type CEA Tech pluri domaines pour accélérer les transferts de technologie et le ressourcement de la recherche amont.

Un mode de fonctionnement vertueux entre les deux types de recherche doit permettre de lever les verrous. Dans ce cas, la recherche collaborative soumet à la recherche fondamentale des questions que celle-ci résout, et de fournir à la recherche collaborative de nouvelles voies. L'exemple type est le lien entre la physique qui par moment a demandé aux mathématiciens de créer une formalisation permettant d'expliquer les phénomènes physiques observés, et d'un autre côté, utiliser des formalisations mathématiques pour expliquer des problèmes physiques. La recherche fondamentale dysfonctionne quand elle n'agit qu'en réponse à la recherche collaborative ou quand elle ne répond jamais aux sollicitations de la recherche collaborative.

Sur la recherche collaborative, il existe des marges de progressions. En particulier les modes de fonctionnement¹²⁴ de la recherche académique restent éloignés de leurs préoccupations. Les centres techniques, pourtant forts dans le secteur agro-alimentaire, restent en retrait sur les attentes des industriels : validation de molécules, levées d'obstacles techniques. Démarchées par les labos publics en recherche de financement, les entreprises, aidées par le CIR, se tournent vers la recherche publique, réservant ainsi leurs propres équipes de R&D sur des projets moins risqués. Les coopérations de long terme entre industriels et laboratoires restent l'exception et les chaires communes académique-industriel sont rares.

¹²⁴ Exemples : Evaluation des chercheurs et des équipes à partir des citations de leurs publications, financements sur appels à projets publics, travaux conçus en fonction de la durée d'une thèse.

Recherches fondamentale et collaborative

Positionnement de la recherche fondamentale : explorer et modéliser des champs scientifiques sans objectif opérationnel commercial originel. Les compétences de leurs équipes peuvent lever des verrous rencontrés par la recherche collaborative.

Positionnement de la recherche collaborative : porter à maturité les technologies, lever les obstacles rencontrés par les praticiens (industriels, etc.). Les travaux de la recherche collaborative peuvent identifier des verrous qui sont à résoudre par la recherche fondamentale. La recherche collaborative exploite certains résultats de la recherche fondamentale.

Evaluation du fonctionnement d'un organisme de recherche fondamentale

La figure ci-après ventile la répartition des moyens (personnel, infrastructures, fonctionnement) entre les trois grands types d'activité. Une répartition en A traduit un fonctionnement déconnecté de la réalité industrielle. Une répartition en C traduit un positionnement trop orienté vers la satisfaction de besoins opérationnels des industriels, négligeant la recherche à long terme. Une répartition intermédiaire en B montre une connexion des équipes avec les besoins des industriels et un respect de l'orientation « recherche fondamentale » du l'organisme. Le positionnement de la zone B dépend de la discipline et de l'adoption des techniques induites dans des applications pratiques.

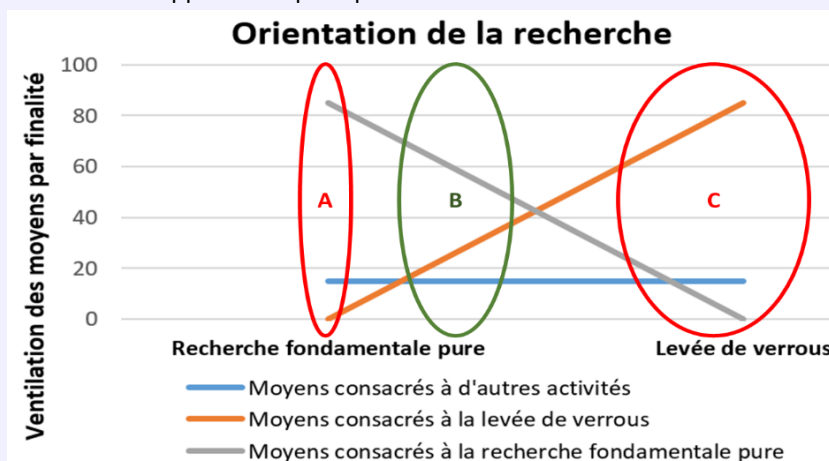


Figure 12 Orientation de la recherche d'un organisme de recherche fondamentale évaluée à partir de la répartition de ses moyens entre recherche fondamentale, recherche appliquée et moyens généraux

Evaluation du fonctionnement d'un organisme de recherche coopérative

La figure ci-après ventile les projets en fonction des blocages appelés « verrous » nécessitant le recours à des organismes de recherche fondamentale. Un positionnement en A correspond essentiellement à un centre adressant des projets mobilisant des technologies matures. Une répartition en B ou B' correspond à un centre adressant des projets mobilisant des technologies non totalement matures (B) à peu matures (B'). Une répartition en C correspond à un positionnement sur des technologies immatures.



Figure 13 Recherche collaborative et maturité des technologies

Nota : le pourcentage est donné à titre d'illustration

Le projet CSF Santé porté par SANOFI AVIESAN (où via le CSF des verrous technologiques pour améliorer le rendement des procédés bio production, est illustratif d'un futur travail collaboratif de laboratoire public axé sur les priorités des industriels. Cette approche est pratiquée par l'INRA notamment via TWB. En outre, selon des PME, la recherche par les laboratoires d'un financement complet de leurs travaux dès le début de leurs travaux ne répond pas à leur attente économique et conduit à des négociations longues les obligeant parfois à renoncer. Il existe cependant une contradiction dans une démarche demandant une propriété intellectuelle complète des résultats et un financement au coût marginal de la recherche. Une approche en deux temps avec une licence de développement non exclusive suivi d'une licence d'exploitation s'est révélée plus efficace dans d'autres pays.

6.3 Que faire pour transformer les points faibles en atouts

Il convient de rappeler les rôles de chacun : la recherche fondamentale relève prioritairement des pouvoirs publics, donc de l'Etat. L'élaboration des technologies relève d'une démarche mixte alliant industriels et Etat. Elle fournit aux industriels des solutions pour développer des marchés et à l'Etat des moyens de souveraineté et des leviers économiques. Elle s'appuie d'une part sur des résultats de la recherche fondamentale, qu'elle peut alimenter en sujets d'étude, d'autre part sur une recherche propre et appliquée. Compte tenu des installations utilisées par les bioproductions, une mutualisation avec un objectif d'être au niveau des meilleures installations mondiales est opportune.

Recommandation n° 10. [CSF et ANR] : **Améliorer l'interaction de la recherche avec l'industrie** Structurer la gestion des projets de recherche aux différentes maturités (TRL) autour d'un « pipe-line » unique, en associant à chaque étape les opérateurs principaux de financement, (ANR, ADEME, Bpifrance,...) pour que chacun d'eux suive la progression des projets et anticipe leur prise en charge dans ses dispositifs. A chaque étape, seul l'opérateur qualifié décide, en expliquant sa décision aux autres.
Relancer le dialogue stratégique Recherche publique / industrie en associant les industriels aux instances de pilotage de la Recherche collaborative en France (ex: renouveler la participation des industriels aux comités stratégiques de l'ANR et intégrer les centres techniques).

Recommandation n° 11. **En Recherche amont : Renforcer la collaboration industrie/recherche**
[MESRI et ANR] : Flécher une part des budgets aux organismes de recherche nationaux sur des projets définis avec les industriels et faisant avancer le niveau de maturité technologique (TRL) et une autre partie sur la recherche fondamentale.
[MESRI] : Porter à au moins 4 ans la durée des thèses en sciences expérimentales, avec intégration de la phase de publication des résultats.

Recommandation n° 12. En Développement : Gagner en efficacité par la mutualisation

[ANR] Faciliter la mise en commun des outils immatériels de biotechnologie et le développement de méthodologies communes (bio-informatique, enzymotèques, etc.).

Recommandation n° 13. Préparer l'industrialisation de la biologie de synthèse

[SGPI/ANR/INSERM/Genopole/TWB..] : Soutenir la biologie de synthèse via les actions « grands défis scientifiques » du programme 421 du PIA 3 (soutien des progrès de l'enseignement et de la recherche), en réservant une première enveloppe de 50 M€. Pour cela, rassembler la communauté scientifique pour la mise au point d'un plan stratégique à 10 ans avec prise en compte des besoins industriels et favoriser ainsi la structuration du paysage des équipes de R&D, en associant les industries potentiellement concernées aux instances de gouvernance, et obtenir ainsi un écosystème capable de répondre aux défis scientifiques et technologiques de cette discipline.

Il sera utile de conforter les quelques centres de R&D (dont TWB) positionnés sur le passage du laboratoire (TRL 2 à 4) à une production industrielle (TRL 6 à 8) sur des projets tirés par la demande industrielle.

- La relative dispersion et la multiplication des écosystèmes de support (cf. supra) nuit à leur lisibilité voire à leur efficacité en termes de taille critique surtout en terme d'attractivité par rapport à des investisseurs étrangers et ce à l'inverse du cas irlandais (NIBRT), allemand (Fraunhofer) ou britannique (projet Catapult) (**pour mémoire Recommandation cf. supra écosystèmes**).

- Une multiplication des guichets d'aide ou de financements publics aux start-up et PME qui les oblige à multiplier les dossiers très chronophages pour des petites structures (cas cité d'une PME renvoyée entre l'ADEME et la BPI pendant 6 mois et obligée de refaire son dossier suite à des compétences respectives mal identifiables).

- Un accès des entreprises françaises aux grands programmes européens très inférieur au taux de retour attendu correspondant à sa contribution financière¹²⁵. A part, quelques grands industriels et les laboratoires de recherche, les grands programmes européens dans les domaines qui bénéficient de financements significatifs ne bénéficient pas à nos acteurs. Les prêts garantis par la BEI restent par ailleurs trop méconnus en particulier par les relais de supports au niveau régional.

¹²⁵ Le recours par les entreprises françaises aux crédits de l'Union européenne a baissé à l'instauration du CIR.

Recommandation n° 14. Améliorer les fonctions support aux PME - ETI :

[DGE] Etablir un guichet unique ou procédure commune pour les dossiers d'aide aux TPE et d'implantations de petite capacité (< 500 t de produit fini par jour).

Recommandation n° 15. Faciliter l'accès aux fonds européens (plan Junker et suivant, FEDER, etc.) et prêts garantis BEI.

[DGE/MESRI/SGPI] : Pousser des appels à projets européens ciblés sur le développement de capacités (lignes pilote industriel).

[CSF /réseau des pôles de compétitivité/ DGE] Créer/ soutenir une cellule Europe commune aux pôles de compétitivité concernés, telle que imaginée entre IAR/Axelera pour accéder aux fonds européens (JTI et BBI).

- Manque de projets structurants de bio production sur les secteurs les plus stratégiques et les plus porteurs hors ceux mis en place pour les biocarburants : ce point est en voie de résolution puisque récemment, les industriels (pharma et agro –alimentaire) ont fait un travail d'identification avec les laboratoires de recherche de verrous technologiques à lever pour améliorer leur productivité ou se positionner sur des segments de marché en création ou en très forte croissance.

Dans le secteur pharma, le CSF santé propose ainsi une initiative basée sur un consortium public-privé d'envergure, permettant d'articuler la mise en place de projets de ruptures technologiques dans la bio-production, levant les verrous industriels, et ayant pour vocation l'industrialisation des résultats sur site industriel en France. Elle s'articule autour de plateformes ayant un ancrage territorial fort et une gouvernance commune simple selon les caractéristiques suivantes:

- Les projets disruptifs auront pour point de départ les besoins concrets des partenaires industriels, qui pourront ensuite intégrer les solutions proposées dans leurs entreprises.
- Les projets seront initiés par un réseau académique d'excellence avec des industriels (PME/Start-up/grand groupes) ayant des solutions innovantes, permettant d'apporter ces solutions de rupture (modèles d'innovation ouverte).

Ces solutions pourront être testées dans des pilotes industriels (accélérateurs/lignes pilotes qui pourraient être hébergés par les industriels ou des plateformes existantes). Ces ruptures technologiques devront permettre aussi l'émergence d'un tissu d'entreprises innovantes à travers la création de start-ups incubées dans des incubateurs dédiés localisés au cœur des plateformes ayant intégrées le consortium. Les projets de rupture, initiés afin de répondre aux verrous identifiés par les industriels et concourant à l'objectif d'amélioration d'un facteur 100 de la productivité des procédés de fabrication des molécules innovantes, s'articuleront autour des axes suivants en particulier pour la thérapie génique et cellulaire:

- Améliorer les rendements intrinsèques de l'expression et de la purification des molécules biologiques et systèmes biologiques d'intérêt,
- Réduire la variabilité des étapes de production par le contrôle en ligne de la production biologique,
- De nouveaux modes de production pour répondre aux défis de la personnalisation¹²⁶,
- Comprendre et anticiper les défis de l'industrialisation d'un bio-médicament : développer des outils de simulation et d'intelligence artificielle pour co-concevoir le produit et son procédé de fabrication.

¹²⁶ Exemples : dosages individualisés, thérapies géniques

Les modes opératoires de cette proposition et son insertion par rapport au cadre des écosystèmes actuels restent à étudier.

En première estimation, les coûts de cette initiative à partager entre secteur public et privé représenterait 500 M€ sur 5 ans dont 150 M€ pour les seuls projets collaboratifs.

- Dans le secteur agro-alimentaire, la croissance de la demande en protéines à l'horizon 2030 est estimée à 40%, soit une croissance annuelle de 7% du fait de la croissance démographique (9,5 milliards de personnes en 2050) et du changement des régimes alimentaires dans les pays en voie de développement (augmentation de la consommation de protéines animales et végétales) et dans les pays occidentaux (augmentation de 15% par an de la consommation de protéines végétales et de nouvelles ressources protéiques). Aujourd'hui le marché global des ingrédients protéiques concentrés est estimé à 23 Mds€ dont 6,1 Mds€ pour les protéines végétales.

En 2020, ce marché devrait atteindre 30,5 Md€ dont 8,1 Md€ pour les protéines végétales. L'objectif est de répondre à cette demande de nouveaux modes de consommation.

La France a inclus les protéines végétales dans sa stratégie bioéconomie et en a fait depuis 10 ans un objectif sans pour autant le mettre en place. Elle est maintenant en retard sur cette thématique R&I Protéines du futur par rapport aux pays leaders dans ce domaine :

- Le Danemark avec l'intégration d'un plan Protéines Végétales dans la Stratégie bio économie,
- Le Canada avec la création le *Protein Industry Cluster* (plus de 150 M\$ d'aides sur 5 ans).

Les acteurs industriels au sein de Protéines France ont évalué leurs investissements en Recherche, Innovation et Unités de production à plus 1,2 Md€ à court et moyen terme pour devenir le leader européen de ces protéines innovantes

Le CSF alimentaire propose qu'un appel à projets précompétitifs et compétitifs soutenus par l'Etat pour lever les verrous identifiés et partagés par les acteurs rassemblés au sein de l'association Protéines France soit lancé. Les projets précompétitifs pourraient représenter environ 30 M€ (sur un budget global de 150 M€) sur 5 ans et s'appuieront en particulier sur les Centres de Recherche de l'INRA et de l'université Pierre et Marie Curie (IESE)¹²⁷ et sur la plate-forme Improve.

Le CSF chimie matériaux souhaite structurer une réflexion sur la bio-production.

¹²⁷ Institut d'écologie et des sciences de l'environnement, laboratoires sur les sols

Recommandation n° 16. Positionner les plateformes technologiques sur l'industrialisation des procédés en visant un Manufacturing Readiness Level de 10 - [DGE/SGPI] Articuler les plateformes technologiques collaboratives au niveau français et mettre à disposition des industriels un « chemin de développement de projet », fondé sur la complémentarité des outils et des compétences et des méthodologies communes à chaque étape. Rendre lisible leurs offres de service aux industriels.

- [DGE/SGPI] Donner la priorité aux projets de ces plateformes portant sur l'industrialisation des procédés.
- [DGE /CGI /CSF agro/ANIA/ INRA] Créer d'une structure de type TWB (INRA, Industriels, ...) dédiée aux projets ferments du futur pour un coût estimé 40 M€ sur 6 ans à partager avec l'Etat. Assurer la pérennité des démonstrateurs sur les technologies fermentaires (TWB-ITE Pivert – ARD).

Recommandation n° 17. Lancer les projets structurants des CSF

[DGE et SGPI] Promouvoir en priorité quelques projets structurants précompétitifs et disruptifs (Financements partagés Etat et industriels),

Projets collaboratifs bio-production santé (process, prix /100 et autres verrous technologiques), plates-formes (coût estimé entre 300 et 500 M€ sur 5 ans),

Projets Protéines végétales et Ferments du futur : appels à projets sur les qualités nutritionnelles des protéines et les ferments, (coût estimé entre 150 et 200 M€ sur 5 ans).

Cette recommandation sera à accompagner par le soutien de la réflexion dans les biotechnologies et les produits biosourcés lancée par le secteur Chimie/matériaux dans le cadre de son CSF.

- Autre point faible, l'absence d'implantations en France de grands acteurs américains de biotechnologie pharma (hors groupe LILLY en Alsace) mais aussi en chimie. Les grands acteurs américains du secteur vont certainement considérer l'opportunité d'implantations industrielles en Europe en sus de celle qu'ils ont aux Etats unis ou envisagent en Asie dans une perspective de rapprochement des marchés les plus importants ou d'éventuelles tensions commerciales entre grands blocs. Or, aujourd'hui, les destinations privilégiées pour de tels investissement restent l'Irlande (fiscalité), l'Allemagne et la Grande-Bretagne ; Les atouts français devraient être mieux valorisés auprès de ces grands acteurs voire aussi auprès des investisseurs financiers internationaux.

Recommandation n° 18. Démarcher les grands groupes internationaux pour favoriser leur implantation en France :

- [CSF avec soutien DGE/Business France/LEEM] Créer une Task force Business France Pharma,
- [CSF/DGE/BUSINESS France] Poursuivre les collaborations engagées avec Business France pour la promotion des plateformes chimiques françaises à l'international.

- Absence d'un grand CMO français comme LONZA ou de capacités suffisantes pour le concurrencer pour le secteur pharma.

Compte tenu de l'effort de soutien à la R&D et à la création d'entreprises dans le secteur pharma et de l'exclusivité acquise par le façonnier (ou CMO) qui réalise les lots pour essais cliniques, il convient de faciliter la transition des acteurs et façonniers traditionnels vers la bio-production.

Une réticence du secteur bancaire, hors banques régionales, et de « capital développement » à s'engager sur un secteur de temps longs (projets de 5 à 10 ans) par rapport à ceux du secteur numériques à temps plus courts. Le financement de l'industrialisation des projets pour des PME reste mal assuré au regard des tickets requis de plusieurs dizaine millions d'euros. Plusieurs start-up françaises ont été ainsi à l'origine de l'innovation dont le développement et l'industrialisation se sont faits aux Etats Unis.

En Allemagne et contrairement à la France, il existe un secteur bancaire régional fortement engagé auprès des PME et ETI.

Par comparaison, aux Etats Unis, les firmes de bio technologies arrivent à mobiliser facilement des montants, sur des projets de développement équivalents, qui peuvent être supérieurs d'un facteur 10 à ceux pouvant être mobilisés en France, voire en Europe expliquant l'émergence depuis une dizaine d'années d'acteurs majeurs du secteur hors « big pharma » traditionnel.

Le fonds de la BPI finançant l'industrialisation des projets d'innovation¹²⁸ avec des prises de participations significatives, de par sa montée en puissance, commence à répondre à cette problématique. Ce fonds n'a cependant de vocation à soutenir un secteur industriel spécifique et s'inscrit plus à ce stade dans une logique « projets » que dans une logique stratégie de filière et son modèle ne convient pas forcément aux entreprises concernées (exemple de la société Ynsect). Il a cependant déjà soutenu 4 sociétés SPI centrées sur les bio-productions chimiques, montrant la vitalité de cette filière.

Les besoins en financements longs (en fonds propres et par des prêts à moyen-terme) des PME innovantes du secteur pourraient s'élever ainsi à plus de 2 milliards d'euros dans les 3 à 5 ans à venir.

Or, l'appel à des investisseurs internationaux, toujours possible, induit des risques forts de délocalisation pour partie ou en totalité des implantations industrielles du fait du transfert des centres de décision.

La mise en place de fonds spécialisés avec une participation des grands industriels du secteur apportant leurs expertises, voire des débouchés, aux entreprises à financer serait une approche plus pertinente pour cette logique de filière. Il faudrait y associer des acteurs bancaires ou acteurs financiers institutionnels d'envergure bien en deçà des acteurs de capital risque déjà impliqués (SOFINNOVA...) limités sur la hauteur de leurs participations. Ces fonds aideraient en particulier au

¹²⁸ Fond SPI

financement des PME jugées les plus stratégiques qui seront identifiées et suivies pour éviter leur prise de contrôle par des acteurs non européens.

Recommandation n° 19. Accompagner les acteurs stratégiques de l'écosystème de la bioproduction

[DGE] Répertorier et soutenir les entreprises (PME, ETI, etc.) stratégiques du secteur en recourant aux dispositions de la loi PACTE (art. 55 et 56 du projet de loi réf. ECOT 18110669T).

Recommandation n° 20. Financer l'industrialisation

[IGF et BPI France] Etudier la mise en place de fonds spécialisés biopharma d'une part et chimie/agro alimentaire, d'autre part (industriels du secteur, financiers, BPI, ...) pour tickets 20 à 150 M€ (Σ 1 000 à 2 000 M€).

Un manque d'incitations à produire sur le territoire, une fois le développement effectué, par rapport à nos concurrents internationaux en Europe (aide régionale en Allemagne et en Wallonie, aide à l'établissement d'un site de production en Irlande à hauteur de 50% d'un projet de 20 M€) mais surtout aux Etats Unis (subvention et/ou prêts garantis à hauteur de 100 M\$ pour une implantation nécessitant un investissement de 300 M\$) ou au Canada et en Chine (subventions étatiques directes ou indirectes¹²⁹).

Recommandation n° 21. Favoriser les implantations industrielles en France par des incitations fiscales

[DGE et DB] : Etudier la création d'un suramortissement pour des équipements spécifiques à la bio-production et/ou un crédit d'impôt bio-production pour PME et ETI.

[DGE et DB] : Etudier la possibilité qu'une partie d'un CIR bonifié soit liée au développement industriel sur le territoire.

Des difficultés réglementaires (ex directive *new food*) désavantageant des producteurs européens par rapport à leurs concurrents non européens, dont les producteurs chinois.

Un approvisionnement en Biomasse encore incertain et controversé (voir partie 5 et annexe)

¹²⁹ Exemple de mécanisme d'aide indirecte : apurement par l'Etat central des déficits des collectivités locales en partie propriétaires du capital d'entreprises déficitaires et qui en épougent les pertes

En sus du programme proposé en partie 5, il existe des sources de biomasse agricole dont les conditions d'accès sont actuellement menacées par la discontinuité des cadres. Si un accord a pu être trouvé sur les biocarburants de 1^{ère} génération, l'échéance prochaine de la suppression des avantages fiscaux montre la rentabilité insuffisante d'une telle activité faute de pertinence énergétique avec les cours du pétrole et du dollar actuels.

Recommandation n° 22. [CSF alimentaire et fédérations agricoles] Mettre en place des contrats cadre fournisseurs de biomasse (Monde agricole – Etat/CGAAER).

- Insuffisante prise en compte d'externalités positives liées à la bio production :

Les productions disposent d'une obligation d'analyse de cycle de vie qui permet d'en apprécier l'impact sur les émissions de gaz à effet de serre et d'identifier leur filière de traitement des déchets. Chacun des effets est traité individuellement dans la chaîne de taxation fiscale ou parafiscale. Ainsi, les produits innovants qui ne disposent pas de filière de traitement sont soumis à une sur-contribution (doublement de la contribution). Ce point est important pour les productions de faible valeur intrinsèque (emballage, plasturgie) mais sur lesquelles l'industrie française est forte en Europe. Cette démarche pourrait être utilement promue par la mise en place de labels modèle NEN basé sur la norme EN 16640 donnant le contenu en biomasse des produits.

- Insuffisante prise en compte en amont dans la négociation communautaire (exemple AJINOMOTO France, abaissements de droit de douane sur l'importation de lysine avec Indonésie ou négociations « taxes sur les automobiles contre soja ou produits pharmaceutiques¹³⁰) des conditions de pérennité des sites industriels français ou européens. Il est à noter l'asymétrie des processus d'implantations industrielles : la destruction d'une industrie ou la fermeture d'une usine se font beaucoup plus rapidement et facilement que leur création ou installation.

¹³⁰ Le Monde du 11 janvier 2019 « Face à Donald Trump, les Européens cherchent à gagner du temps »

Recommandation n° 23. Sécuriser l'aval : développer les débouchés en Europe pour une production française, via 3 thèmes d'action

- *Autorisation d'accès au marché* : [DGE] Modifier les définitions des produits de façon à inclure ceux obtenus via des bioprocédés quand ils sont identiques aux produits existants et ne pas bloquer l'entrée sur le marché aux produits biologiques modifiés à usage en milieu confiné.

- *Reconnaissance des produits biosourcés* : [ACDV et syndicats professionnels] Promouvoir un label « biosourcé », aux produits dont le carbone est issu de productions animales, végétales ou microbiennes ;

[DGE] publier les décrets d'application de l'article 144 de la LTECV relatifs à la politique d'achat public.

- *Etablir des conditions économiques non défavorables aux bio-productions* : [Etat] Reconnaître les avantages environnementaux des bio-productions, y compris sur l'aspect parafiscal ; valoriser les externalités des bio-productions par rapport aux productions sur base de carbone fossile (définition des externalités; définition d'un cadre de valorisation de ces externalités, assiette de la taxe carbone) ;

Concernant les emballages biosourcés et les bioproduits sans filière de recyclage, supprimer ou rendre rapidement dégressive, typiquement sur 2 ou 3 ans, la majoration de l'éco-contribution Citeo

Recommandation n° 24. Protéger les bio-productions dans le cadre des négociations internationales :

[MEAE] Exclure les marchés aval des « trocs » européens (ex. auto contre soja qui assèche le marché des protéines pour l'alimentation animale, suppression de droits de douanes, etc.)..

- Un système de formation appliquée insuffisant sur l'aspect process de production conduisant à des goulots d'étranglements pour les recruteurs français du secteur, absence comme pour le cas de la chimie d'école du génie chimique spécialement orientée process de production

Recommandation n° 25. Structurer les formations supérieures (niveau ingénieur) :

[Mission CSF – MESRI – ME] Mettre en place des cursus spécialisés sur la biotechnologie (production, procédés, analyse, etc.), avec école de génie biochimique (niveau ingénieur et doctorants) et Chaires industrie-académique.

Par ailleurs, plusieurs recommandations complémentaires apparaissent nécessaires pour assurer une meilleure coordination entre les acteurs concernés et une meilleure promotion de la bio production. En particulier, il apparaît d'un côté une volonté de développer des thérapies innovantes et d'autre part des initiatives interdisant à court terme une mise en œuvre partielle de la production. Par exemple, le traitement de certaines maladies d'origine génétique utilise un procédé de modification et de spécialisation de cellules. Une base est formée par les CarTcells, dont la production française est embryonnaire alors que les techniques de différenciation sont maîtrisées. L'interdiction d'import de

cellules humaines (donc des CarTcells) handicape fortement une production française. De la même façon, les diverses stratégies et feuilles de route publiées récemment (SNMB, SNBE, FREC, Plan national Bas Carbone, PPE, ..) qui tous visent plus ou moins directement les secteurs Alimentaire et Chimie, proposent des recommandations qui peuvent s'avérer antagonistes. Il apparaît nécessaire de rassembler les plans d'action correspondants dans un cadre stratégique unique traitant de façon cohérente la bioéconomie et favorisant les bio-productions.

- Recommandation n° 26. Assurer la cohérence de l'action publique** [ME et MTES] Rendre cohérentes les actions réglementaires avec les stratégies influant sur la bio-production en accord avec les orientations européennes, [MTES et MASS] tenir et publier un état des recours à la bio-production induits par les stratégies nationales. [MEF, MTES, MAA, MESRI] : rassembler les plans d'actions concernant la bioéconomie et les bio-productions en un plan unique afin d'éliminer les divergences entre politiques publiques
- Recommandation n° 27. Garantir la qualité et la conformité des bioproduits mis sur le marché**
[ME] : Donner à la DGCCRF et à la DGDDI les moyens d'assurer un contrôle sérieux des produits labellisés fabriqués et importés en France, de façon à garantir la réputation des acteurs industriels du domaine.
- Recommandation n° 28. Promouvoir les bioproduits auprès des utilisateurs**
[Syndicats professionnels] : Soutenir la trajectoire de bioéconomie par des actions de promotion de la bio-production et de ses produits en France (consommateurs, ...) en application du plan d'actions de la stratégie de bioéconomie.
- Recommandation n° 29. Assurer la gouvernance et le suivi du plan d'action de développement de la bio-production**
[CNI avec soutien DGE] : Instituer un comité de suivi du plan d'actions
Créer une structure de dialogue SGPI - MESRI – CNI – Association des Régions de France sur le dispositif (comité de pilotage du biomanufacturing),
Mettre en place une Alliance France Bio-productions rassemblant les différentes filières concernées (Santé, alimentaire, chimie, environnement, protection des plantes, bio-énergie, ...).

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de mission



LE MINISTRE DE L'ÉCONOMIE
ET DES FINANCES

LE VICE-PRÉSIDENT
DU CONSEIL NATIONAL DE L'INDUSTRIE

Paris, le 3 juillet 2018

Le Ministre de l'Économie et des Finances
Le Vice-Président du CNI

à

Monsieur le Président du comité stratégique de filière
alimentaire
Monsieur le Président du comité stratégique de filière
chimie-matériaux
Monsieur le Président du comité stratégique de filière
des industries de santé
Monsieur le Vice-Président du Conseil Général de
l'Économie

Objet : Réflexion stratégique sur la politique industrielle en matière de bio-production.

Messieurs les Présidents,

Les technologies du futur (nanotechnologies, biotechnologies, intelligence artificielle, sciences cognitives...) vont révolutionner de manière rapide, large et profonde nos systèmes de production. La bio-production, qui repose sur la maîtrise des mécanismes élémentaires du vivant à des fins de synthèse industrielle de molécules ou de systèmes biologiques d'intérêt, est un élément clé de cette transformation.

La bio-production a ainsi été identifiée par la Commission Européenne comme l'une des six « technologies génériques clés » ; elle a vocation à irriguer de nombreux domaines d'application (chimie fine, plastiques, biocarburants, agroalimentaire, médicaments, traitement des déchets, etc.) et présente un important potentiel de croissance. Dans le secteur de la santé, un travail de fond a été initié par l'alliance AVIESAN avec certains industriels dont Sanofi.

Le Gouvernement souhaite mobiliser pleinement les énergies publiques et privées pour faire de notre pays un lieu d'excellence en matière de bio-production et lui permettre de capter la croissance des marchés de demain. La maîtrise des procédés de bio-production à l'échelle industrielle sera la clef d'un avantage compétitif pour notre pays.


MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE
ET DES FINANCES

139 rue de Bercy – 75572 Paris Cedex 12

La France a les moyens d'ambitionner une stratégie de renforcement scientifique, technologique et industriel en matière de bio-production. Notre pays dispose en effet de nombreux organismes de recherche publics capables d'être à la pointe de la recherche dans ces domaines essentiels pour l'avenir. L'appareil universitaire s'est largement ouvert à un transfert de ces connaissances vers le secteur productif. Cependant, la France accuse encore un retard en matière d'industrialisation, alors que la qualité scientifique de notre pays est reconnue mondialement et que l'on compte un nombre important de start-up dans le domaine.

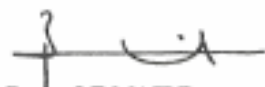
Dans ce contexte nous souhaitons vous confier une mission de réflexion stratégique visant à identifier les actions à mener pour assurer le développement de la bio-production, et optimiser les retombées industrielles.

Vous vous attacherez à dresser l'état des lieux de l'écosystème français de la bio-production, ses forces et ses faiblesses, et établirez une comparaison avec les pays les plus avancés dans le secteur. Vous proposerez des recommandations permettant de renforcer la dynamique de recherche et d'innovation, et d'exploiter au mieux le potentiel de création d'activités industrielles lié à la bio-production. Vous investiguerez le potentiel lié à une meilleure collaboration entre les acteurs de la recherche académique et du développement et les acteurs industriels.

Vous étudierez l'adéquation des outils de financement publics et privés aux besoins des projets de bio-production, et la complémentarité entre les outils mis en place aux niveaux français et européen. Enfin, vous identifierez les éventuels besoins d'adaptation de la réglementation nationale et européenne pour accompagner un développement ambitieux de la bio-production, tout en tenant compte des conditions d'acceptabilité au regard notamment des principes environnementaux et sanitaires.

Pour réaliser cette mission vous pourrez vous appuyer sur une équipe projet constituée d'experts industriels et académiques. Vous y associerez en particulier M. Pierre Monsan, directeur de Toulouse White Biotechnology, M. Franck Lethimonnier, directeur de l'Institut Thématique Technologie pour la Santé de l'INSERM et M. Jean-Loup Faulon, directeur de recherche à l'Institut Micalis de l'INRA. Nous souhaitons pouvoir disposer de vos conclusions pour la fin octobre 2018, accompagnées d'un plan de développement de la bio-production en France.

En vous souhaitant un plein succès pour l'exercice de votre mission, nous vous prions d'agréer, Messieurs les Présidents, l'assurance de notre considération distinguée.



Bruno LE MAIRE



Philippe VARIN

Copies :

Madame la Ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

M. Pierre Monsan, directeur de Toulouse White Biotechnology

M. Franck Lethimonnier, directeur de l'Institut Thématique Technologie pour la Santé de l'INSERM

M. Jean-Loup Faulon, directeur de recherche à l'Institut Micalis de l'INRA

Annexe 2 : Liste des acronymes et unités utilisés

Acronymes

ANIA	Association Nationale des Industries Alimentaires
ANR	Agence Nationale de la recherche
BPI	Banque pour l'investissement
CDMO	Contract Development Manufacturing operator
CEA	Commissariat à l'Energie Atomique
CGE	Conseil général de l'Economie
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CICE	Crédit d'impôt compétitivité - emplois
CIR	Crédit Impôt Recherche
CMO	Contract Manufacturing Operator : Santé : Façonnier, Autre : Fabricant
CNI	Conseil National de l'Industrie
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CSF	Comité Stratégique de Filière
DGE	Direction Générale des Entreprises
DREAL	Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement
ETI	Entreprise de taille intermédiaire
IMT	Institut de Technologique
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRT	Institut de Recherche Technologique
ITE	Institut de Transition Energétique
MAAP	Ministère de l'agriculture, de l'alimentation et de la pêche
MASS	Ministère des affaires sociales et de la santé
ME	Ministère de l'économie
MESRI	Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation
MRL	Manufacturing Readiness Level ou Echelle de maturité de fabrication
MTES	Ministère de la transition écologique et solidaire
PIA	Plan d'investissements d'avenir
PME	Petites et moyennes entreprises
PSL	Université de Paris Sciences et Lettres
R&D	Recherche et développement
SATT	Société d'Assistance et de Transfert Technologique
SGPI	Secrétariat général pour l'investissement
SNMB	Stratégie nationale de mobilisation de la biomasse
TPE	Très petites entreprises
TRL	Technology Readiness Level ou Echelle de maturité technologique

Unités

G	Giga	Milliard (pour les unités non monétaires)
M	Méga	Million
Md		Milliard (pour les unités monétaires)
\$	Dollar	Dollar américain (USD)
t	tonne	Tep : tonne équivalent pétrole, tms : tonne matière sèche

Annexe 3 : Liste des personnes rencontrées ou interrogées

Organismes publics et parapublics (hors R&D)

Cabinet du ministre de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique

- M. Aloïs Kirchner, Conseiller auprès du Ministre de l'économie
- Cabinet du ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche
 - M. Jean-Philippe Bourgoin, Conseiller technique auprès du ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, chargé de l'innovation
- Ministère de l'agriculture
 - Délégué ministériel : Jean-Marc Callois, Nathalie Barbe

BPIFrance

- Magali Joëssel magali.joessel@bpifrance.fr, Jean-Philippe Richard jph.richard@bpifrance.fr

DG Entreprise

- Julien Tognola, Julie Galland, Gary Norden, Jouin-Moulinié

DG Trésor :

- Emmanuel Viau

SGPI

- Jean-Christophe Dantonel, jean-christophe.dantonel@pm.gouv.fr, Directeur de programme Santé Biotechnologies

Organismes de recherche et développement

Alimentaire

- INRA : Jean-Michel Chardigny – Monique Axelos, directrice scientifique alimentation et bio-économie

Chimie

- ACDV : François Monnet
- INSA Toulouse : Fayza Daboussi, fayza.daboussi@insa-toulouse.fr
- IFPEN : Jean-Pierre Burzinsky, Directeur,
- CEA : Florian Delrue, Ingénieur de recherche, CEA (micro-algue)
- Pôle IAR : Yvon Le Hénaff : y.lehenauff@a-r-d.fr, Thierry Staedler, C. Rupp Dalhem
- TWB : Michel Manach –(ou/et Pierre Monsan)

Santé

- INSERM : Franck Lethimonier, expert
- LEEM : Pascal Leguyader, pleguyader@leem.org, Quentin DECKER
- Atlantic Biopole : Florence Hallouin, Directrice
- Bio Alsace : M. Facci, chargé de mission
- Lyonbiopole : Florence Agostino-Etchetto, DG, florence.agostino-etchetto@lyonbiopole.com
- Medice (Paris), Stéphane Roques, Président, presidence@medice.org ou christian.lajoux@gmail.com, 01 79 68 10 82
- Polepharma (Tours), Fabien Riolet, DG, fabien.riolet@polepharma.com, 02 37 20 99 91, Denis Marchand

Les structures de transfert (autres que AVIESAN et le TWB), ou de formation :

- Genopole : Pierre Tambourin (ex Directeur général), Jean-Marc Grognet (Directeur général), Alain Clergeot (Directeur Génopole Entreprise)
- IRT bioaster : Nathalie Garçon, DG, nathalie.garcon@bioaster.org, 04 81 11 37 43

- IMPROVE SAS (plateforme mutualisée pour les protéines végétales) : Denis Chéreau, Directeur général d'IMPROVE, 07 78 92 48 50
- IMT : Hervé Galtaud, CEO, h.galtaud@groupe-imt.com, Audrey Munos

Comités stratégiques de filière et experts

Alimentaire :

- Jean-Philippe Girard, ex-président
- Jean-Loup Faulon (INRA, expert)

Chimie-Matériaux :

- Pascal Juéry, Président
- Pierre Monsan (TWB, expert)

Santé :

- Jean-Luc Bélingard, président
- Franck Lethimonier (INSERM, expert)

Organisation professionnelles

Union des Industries Chimiques (UIC)

- M. Didier Le Vély, Délégué général
- Syndicat Interprofessionnel COS Biochimie : Mme Catherine Lequime (perm), Didier Schneider (animateur du GT Biotechnologies Industrielles du SICOS Biochimie, PCAS)

Syndicat national des producteurs d'additifs (SYNPA)

- Mme Mélanie LePlaine-Mileur,

Syndicat national des producteurs d'alcool agricole (SNPAA)

- Mr Sylvain Demoures sdemoures@snpaa.fr

Fonds d'investissement :

- Sofinnova Partners : Denis Lucquin, Michael Krel
- Auriga Partners : Bernard Daugeras

Entreprises

Alimentaire

- Arbiom : Marc Chevrel, Président directeur général
- Roquette : Christophe Rupp-Dahlem, Directeur des affaires publiques : Christophe.rupp-dahlem@roquette.com
- Lesaffre : Carmen Arruda
- Fromageries BEL : Emmanuel JAMET
- Eurogerm : Sophie Valruda Marc Heisler –
- Vivescia /ARD: Yvon Le Hénaff
- Ynsect : Alexis Angot, Secrétaire général

Chimie

- Arkema : Patrick Charles, Directeur R&D Chimie du soufre
- Ajinomoto France : Daniel Bercovici, PDG
- ADISSEO. Jean-François Rous (directeur R&I ?)
- SANOFI Chimie : François Ragot, A Martin
- ROQUETTE : Christophe Rupp-Dahlem
- Solvay : Stéphane Verdier ; François Monnet
- TOTAL : Stéphane Kressmann (Recherche), François Ioos, francois.ioos@total.com

- Protéus (filiale de PCAS/NOVACAP) : Juliette Martin, Didier Schneider (cf. ci-dessus)
- BIOADVISE : Claude Bensoussan (spécialiste fermentation, membre du GT BI du SICOS Biochimie)
- ARD : Yvon Le Hénaff ; nouveau DG = Jean-Christophe Duval
- Global Bioenergies : Marc Delcourt, Bernard Chaud
- Carbios : Jean-Claude Lumaret
- Metabolic Explorer : Benjamin Gonzalez (DG)
- Deinove : Emmanuel Petiot
- L'Oréal : Mme Carrasco,
- SEPPIC/Air Liquide : Sébastien Duprat de Paule
- SOFIPROTEOL / AVRIL : Paul-Joël Derian, Mr Olivier Nore
- Microphyt : Mr Vincent Usache, Directeur, vincent.usache@microphyt.eu
- LIMAGRAINS/BIOGEMMA Mme Valerie Mazza valerie.mazza@limagrains.com

Santé

- Merck Biodeveloppement : Alain Rachon <alain.rachon@merckgroup.com>, (Responsable commercialisation, Site de Martillac, Gironde)
- Sanofi : Nicolas Bossard de Molin, vice-président Industrial Publics Affairs, nicolas.bossard-de-molin@sanofi.com; Isabelle Thizon-de-Gaulle, VP et Europe Scientific Relations and Initiatives Isabelle.Thizon-DeGaulle@sanofi.com, François Ragot, Arnaud Martin, [développement activité CMO](#).
- Biomerieux : Philippe Archimard et Eric Quemeneur directeur scientifique (Transgene)
- Novartis : Véronique Ameye, relations institutionnelles, veronique.ameye@novartis.com, 01 55 47 60 23 (site anticorps monoclonaux à Huningue et accord de production Car-T-cell)
- Laboratoires Servier : Patrice MARTIN, [Dir. Site de Gidy](#), patrice.martin@servier.com
- Laboratoires Pierre Fabre : Christian Bailly
- Lfb : Mazen Elzaabi, relation institutionnelle, elzaabi@lfb.fr, 01 69 82 10 61, Roland BELIARD—CEO LFB Biomanufacturing et Dir. Bus Dev Bio-production, BELIARD@lfb.fr (bio-production site d'Alès)
- Cellfor cure (filiale LFB et CDMO en bio-production cellulaire aux Ulis) : Pierre-Noël Lirsac, PDG, lirsacp@lfb.fr, 01 69 82 10 59
- EFS (plate-forme MTI) : Dr Cathy BLIEM LISZAK, Directrice Générale Chaîne Transfusionnelle Thérapies et Développement, Christophe Solère, Anne Legendre,
- Yposkesi, Frédéric Revah, Président, frevah@genethon.fr, 01 69 47 29 11 (plateforme de thérapie génique du Généthon à Evry), Alain LAMPROYE, alamproye@yposkesi.com
- ABL Europe : Patrick MAHIEUX¹³¹, CEO, pmahieux@ableurope.com
- Novasep : Michel Spagnol, michel.spagnol@novasep.com Directeur général,
- Bio-Elpida : Benoit Pinteaur, PDG, b.pinteaur@bio-elpida.com
- GTP Eric Devic : devic@gtptech.com
- Flash Therapeutics : Pascale Bouillé pascale.bouille@flashtherapeutics.com
- Virocovax : Edouard Sèche
- Axyntis : Sébastien Rose

¹³¹ Mèl A. Sainsot du 18/09

Annexe 4 : Les procédés

A4 – 1 Les techniques de la phase amont (hors thérapies)

La phase amont (« Up Stream Processing ») se subdivise entre la préparation du produit qui sera transformé et les fluides.

A4 – 1.1 La préparation de la biomasse

La biomasse, produit du vivant, est multiple, hétérogène et évolutive. Les procédés susmentionnés ne s'accommodent pas du « tout venant » mais demandent une préparation au minimum physique (ex. hachage ou broyage, séchage, tri), ou physico-chimique (ex. extraction des sucres cellulosiques ou hémi-cellulosiques des bois).). A ces méthodes s'ajoute la dégradation enzymatique de la biomasse en sucres cellulosiques ou hémi-cellulosiques.

Cette phase met en œuvre des techniques connues (broyage, concassage, ...) mais peu modélisées et dont l'optimisation dans un contexte particulier reste à faire, en particulier sur la consommation énergétique et la tenue aux sollicitations mécaniques (usure, encrassage).

Les transformations de la biomasse intervenant lors de ces traitements sont peu connues. Il est signalé que la préparation la biomasse pour des sucres cellulosiques ou hémi-cellulosiques dégage des inhibiteurs de fermentation peu connus, handicapant l'exploitation au plan industriel de nombreux procédés.

Etant insérée dans la chaîne de production, les performances (coûts, régularité) de la préparation de la biomasse sont un facteur de réussite ou d'échec. Par exemple, l'utilisation de canne de maïs a été une source d'échec d'un projet industriel, les machines de broyage envisagées s'usant prématurément lors du broyage de cannes boueuses ou sablonneuses et les palliatifs étant en dehors de la marge économique du projet.

A4 – 1.2 La préparation des autres charges que la biomasse et les auxiliaires de production

Ces intrants autres que la biomasse sont des produits déjà élaborés. Les process à leur appliquer sont le contrôle de qualité (analyse chimique, etc.) et le dosage.

Les techniques mises en œuvre sont l'analyse physico-chimique (granulométrie, analyse de composition) par échantillonnage et la métrologie. Ces techniques sont connues et matures. Un soin particulier sera porté sur la précision à coût donné, de façon à rester dans les tolérances du procédé et à la formation des équipes.

A4 – 1.3 La préparation des fluides

En procédé de fermentation, la qualité de l'eau utilisée a un effet majeur sur la production elle-même. Cet aspect est bien connu des brasseurs. Ce point est particulièrement important en bio-production parce que le procédé utilise beaucoup d'eau et les contraintes environnementales sur les effluents peuvent imposer d'utiliser l'eau en circuit fermé, à l'instar de ce que font les papeteries.

En général, les installations utilisent de l'eau issue de forages, et, les dosages du milieu de culture tiennent compte de sa composition¹³².

En cas d'utilisation d'eau recyclée, un soin particulier sera porté sur l'élimination des éléments susceptibles de perturber la fermentation (polluants, contaminants, inhibiteurs) ou le produit final.

¹³² Ex. Une variation de 20 ppm de la concentration en calcium peut modifier la production du fermenteur.

A4 – 2 La préparation des micro-organismes ou des cellules

La préparation des micro-organismes ou des cellules requièrent des procédés spécifiques qui permettent de générer des mutations et de sélectionner les organismes ayant les propriétés souhaitées, d'extraire des gènes et de les implanter dans d'autres organismes ou de créer des gènes ex nihilo. Ces procédés couvrent aussi la lecture du génome et la culture de micro-organismes souche et de lignées cellulaires.

Cette préparation fait appel à de nombreuses techniques et procède encore largement par essais-tests-erreurs. Elle est très itérative et lente. Il existe des modèles qui permettent de réaliser des simulations par calcul dites « in silico », qui limitent le nombre d'essais et raccourcissent les temps de conception et préparation d'un micro-organisme.

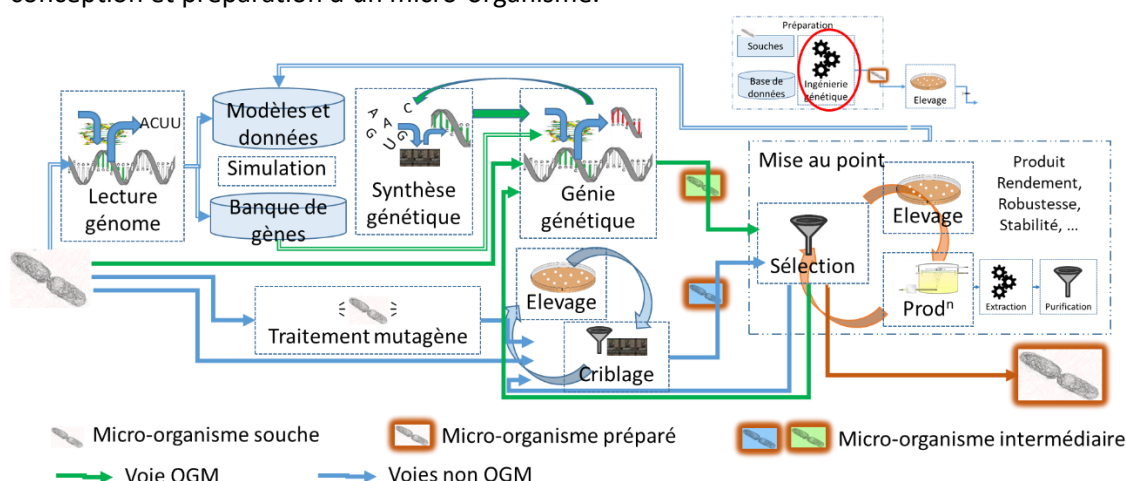


Schéma A4-1 Principales voies de conception et préparation de micro-organismes

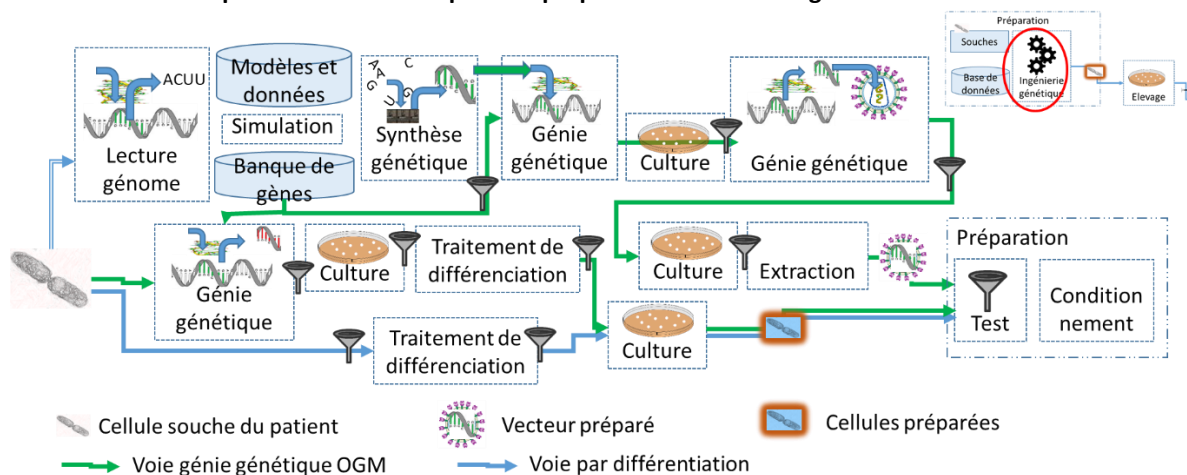


Schéma A4-2 Principales voies de préparation cellulaires pour thérapies

A4 – 2.1 Synthèse génétique in vitro

Elle consiste à assembler des molécules simples, par exemple de l'un des acides aminés de base¹³³ de l'ARN ou de l'ADN, de façon à créer une molécule plus compliquée¹³⁴, par exemple un gène. Les

¹³³ Acides aminés Adénine, Guanine, Cytosine, Thymine et Uracile

¹³⁴ Premières synthèses de fragments d'ARN dans les années 1960, de quelques 100 nucléotides

premières synthèses de gènes ont été réalisées dès 2002 et la première bactérie à gène synthétique en 2010¹³⁵.

La synthèse peut combiner une phase « in vitro » qui crée des séquences limitées (jusqu'à un millier de paires) et une phase « in vivo », où un micro-organisme assemble des séquences pour réaliser un gène, puis un génome. Chaque phase combine des opérations de couplages de nucléotides, de marquage des éléments défaillants en vue de leur élimination, de contrôles et purification. Certains procédés ont recours à des étapes anhydres, délicates à mettre en œuvre. Il existe des robots assurant la synthèse de la phase « in vitro ». Le lecteur pourra trouver un exemple de description d'un procédé chimique dans la thèse de Géraldine Fulcrand « Synthèse d'oligonucléotides chimériques : 2',5'-oligoadénylates d'anométrie alpha et L-oligodésoxynucléotides », Montpellier, 1992 ou de Maria Claudia Addamiano « Synthèse et caractérisation de nucléotides et oligonucléotides modifiés pour l'obtention de structures capables de mimer l'activité enzymatique des protéases à sérine. », Toulouse, 2016.

On notera les tailles des échantillons produits dans les expérimentations, de l'ordre de 10^{11} à 10^{13} molécules avant purification et les rendements par étape de l'ordre de 90 à 95% et des temps réduits (quelques minutes à quelques heures). Ces rendements peuvent paraître bons, mais dans un processus à 10 étapes, mais l'enchaînement des étapes dans un procédé fait rapidement chuter le rendement réel. S'il est ajouté un prélèvement de contrôle, nécessairement destructif, les rendements s'effondrent.

	10 étapes				20 étapes	
Contrôle	Sans prélèvement	Prélèvement de 10%	Sans prélèvement	Prélèvement de 10%	Sans prélèvement	Prélèvement de 10%
Rendement élémentaire	0,90%	0,80%	0,95%	0,85%	0,95%	0,85%
Rendement final	34,8%	10,7%	59,9%	19,7%	35,8%	3,9%

Tableau A4-1 Rendement théorique en fonction des paramètres de performance du procédé et des prélèvements de contrôle.

A4 – 2.2 Synthèse génétique in vivo

La synthèse in vivo recourt à des micro-organismes pour assurer la concaténation ou l'agencement des chaînes intermédiaires préparées.

Les rendements sont nettement moins bons que dans la phase in vitro et chaque étape est plus longue (quelques jours), mais les étapes sont moins nombreuses.

A4 – 2.3 Les enjeux de la préparation

Si en phase expérimentale, les besoins en produit final sont limités, par exemple de l'ordre de la centaine de vecteurs en cas de démonstration, en phase de thérapie génique, les besoins pour une dose sont de l'ordre de 10^{16} cellules modifiées, ce qui peut expliquer qu'actuellement, la préparation de la dose d'un patient sollicite un réacteur de moyenne capacité (200 l) et non un équipement de laboratoire (capacité de 200 ml à 20 l).

¹³⁵ Sources: Science, 21 mai 2010. Vol 328 ou www.sciencemag.org: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome, Gibson et al.

Les enjeux en production sont à la fois techniques (augmenter le rendement élémentaire de chaque étape), de procédé (limiter le nombre d'étapes), de stabilité ou reproductibilité des opérations et des outils de contrôle, en particulier des outils non destructifs. Ainsi sur un procédé en 20 étapes, remplacer 1 contrôle par prélèvement sur 3 par un contrôle non destructif permet de doubler le rendement.

A4 – 3 Les principaux procédés de production utilisés par les chimistes et les agrochimistes

La production biosourcée fait appel à une grande variété de procédés.

Les procédés cœur permettent de transformer un produit (biomasse traitée) appelé charge (source de carbone) en un produit d'intérêt. Le produit d'intérêt est soit le produit final, soit un produit intermédiaire qui deviendra la charge d'une transformation ultérieure.

A4 – 3.1 Les traitements physico-chimiques:

Les traitements physico-chimiques utilisent les conditions physico-chimiques (température, pression, acidité, milieu de réaction) et les réactions chimiques de base (oxydation, réduction) pour transformer des molécules en d'autres. Ces réactions peuvent être aidées essentiellement par des catalyseurs minéraux.

La biomasse, après une préparation physique (hachage, broyage, séchage, ...), est traitée soit par la chaleur (torréfaction, pyrolyse, gazéification, ...) soit par divers procédés de séparation pour en extraire les différents composants (fraction glucidique, lipides, substance azotée) qui seront les bases pour obtenir le produit final désiré.

Les avantages des procédés physicochimiques reposent sur l'existence de lignes de productions maîtrisées, une tolérance à des variations sur la biomasse utilisée et une versatilité de sources.

Biocarburants de 2^e génération

La voie thermochimique indirecte : BTL

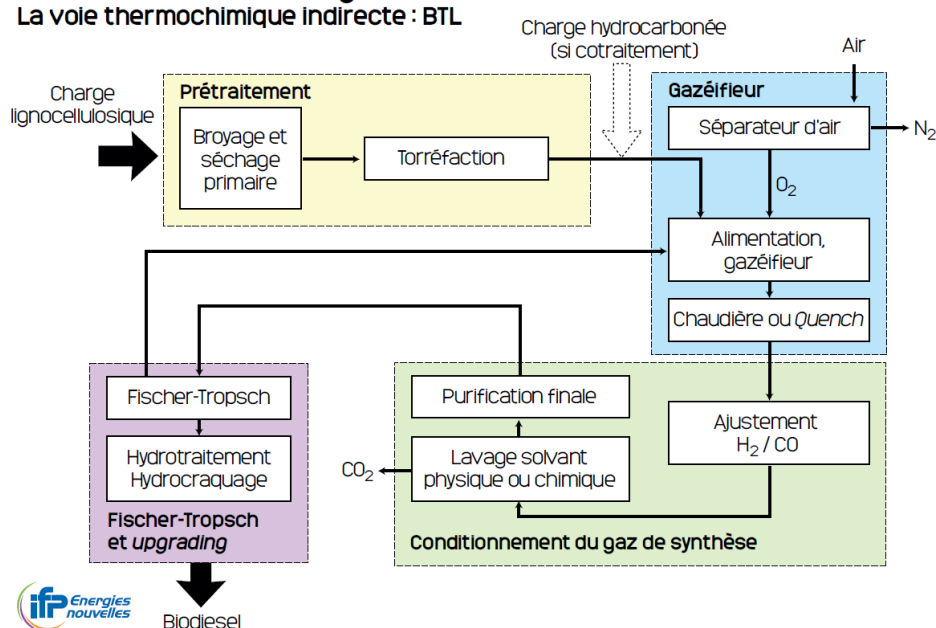


Schéma A4-3 Exemple de traitement de la biomasse par procédés physico-chimiques.

Les inconvénients principaux sont le recours à des procédés à haute température et pression, induisant des risques technologiques. Les produits intermédiaires peuvent aussi être dangereux et nécessitent des protections particulières.

La définition retenue pour la bio-production exclut cette voie.

A4 – 3.2 : La catalyse enzymatique

La catalyse est un mode de réaction chimique où, à l'aide d'un composant particulier appelé catalyseur, les produits à transformer réagissent plus facilement pour donner la molécule désirée. Le catalyseur est récupéré inchangé en fin de réaction. La consommation d'un co-substrat peut être nécessaire (réactions d'oxydo-réduction, par exemple). Dans ce dernier cas, une opération de régénération est nécessaire avant de le réutiliser.

En catalyse enzymatique, le catalyseur est une protéine, produite par des micro-organismes préparés, cultivés et mis dans des conditions de production, puis extraite et purifiée. Ces étapes de préparation de l'enzyme recourent aux biotechnologies (conception d'enzymes performantes par modification aléatoire ou rationnelle de la structure protéique) et à la fermentation.

Les avantages de la catalyse enzymatique sont la production directe de la molécule recherchée¹³⁶, une grande palette de molécules accessibles et des conditions plus proches de l'ambiance (pression atmosphérique, température entre 30°C et 100°C), induisant des coûts d'installation inférieurs. Elle offre des taux de conversion importants (jusqu'à 100%). La catalyse enzymatique est maîtrisée par les acteurs de la filière alimentaire¹³⁷.

Dans certains cas, la catalyse enzymatique se substitue à plusieurs étapes en procédés physico-chimiques, ajoutant ainsi un traitement plus rapide, une consommation d'énergie ou de solvants moindre.

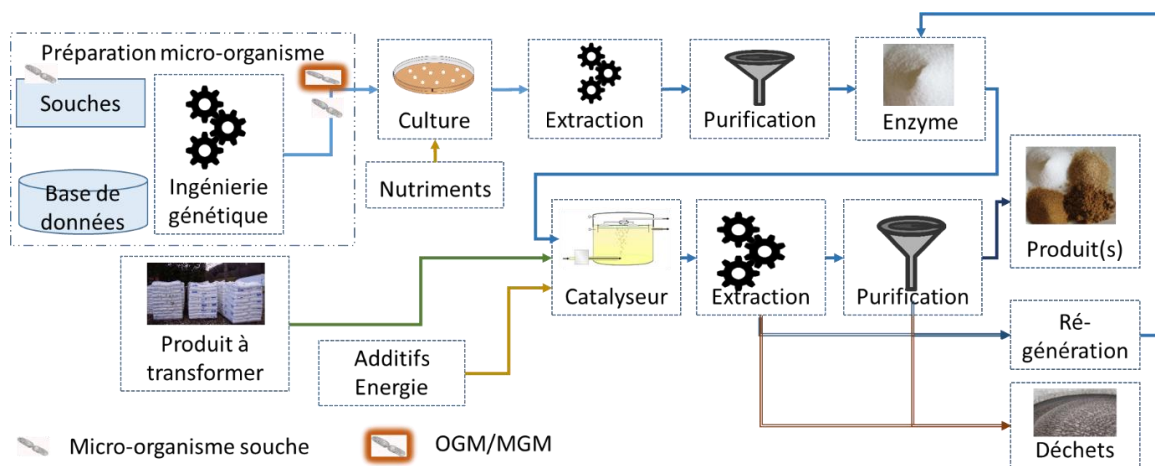


Schéma A4-4 Schéma de la catalyse enzymatique

¹³⁶ Ex. Production directe de L-méthionine, directement assimilable par les êtres vivants, en lieu et place de la D-méthionine issue de la voie physico-chimique, qui demande une reconfiguration en L-méthionine par les êtres vivants.

¹³⁷ Exemple : hydrolyse de l'amidon par recours à des enzymes spécifiques (amylases).

Ses inconvénients sont sur une dégradation des enzymes à la température utilisée¹³⁸, une ingénierie en biotechnologie spécifique et des équipements de purification pour la fabrication des enzymes et, dans l'industrie chimique, des savoir-faire encore peu développés ainsi que les coûts des enzymes.

Les techniques de la catalyse enzymatique sont connues, et sont largement utilisées dans les industries des détergents et agro-alimentaires (humain et animal), même si elles sont peu pratiquées dans l'industrie chimique. Leur enseignement est à développer.

A4 – 3.3 La fermentation

La fermentation utilise le métabolisme de micro-organismes (exemple levures) pour transformer un produit. L'exemple type est la fermentation alcoolique qui transforme le glucose en éthanol. Elle se fait en phase aqueuse, en présence (fermentation aérobie) ou en absence d'oxygène (fermentation anaérobie).

Elle peut faire appel ou non à des micro-organismes pathogènes et/ou génétiquement modifiés. Dans ces cas des réglementations et précautions spécifiques sont à appliquer, en particulier pour prévenir les contaminations.

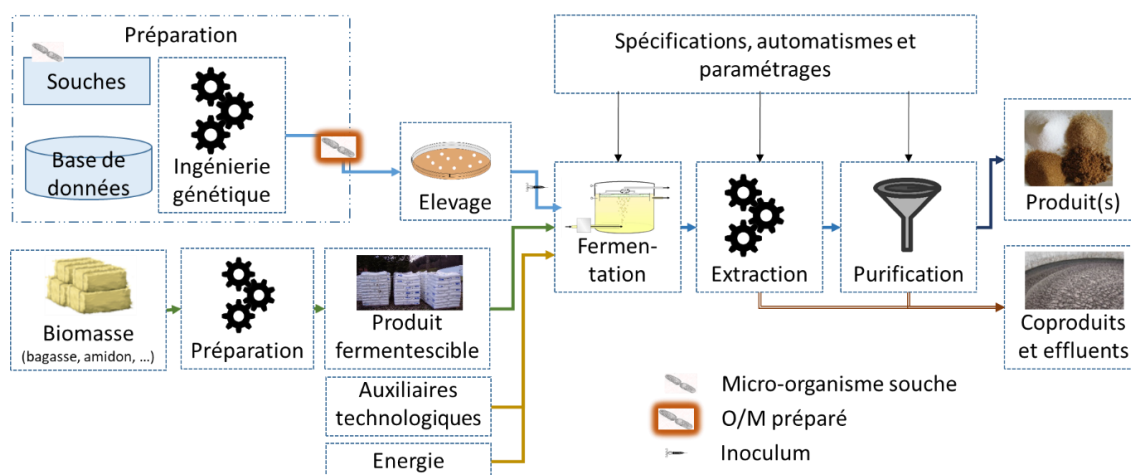


Schéma A4-5 Schéma général de la fermentation

La multiplication des micro-organismes avant fermentation, la conception des fermenteurs, la préparation des intrants et conduite des opérations conditionnent et la molécule produite, et l'efficacité (rendement¹³⁹, productivité¹⁴⁰ et titre final¹⁴¹).

Ses avantages sont : une excellente maîtrise des processus de fermentation, un fonctionnement dans des conditions proche de l'ambiance, un procédé proche du naturel, la très grande polyvalence des fermenteurs.

¹³⁸ L'enzyme n'est généralement pas récupérée en fin de procédé, sauf si elle est utilisée sous forme immobilisée (adsorbée ou greffée chimiquement sur un support dans un procédé continu). On utilise en général une quantité d'enzyme telle qu'elle est dénaturée et inactive en fin de réaction.

¹³⁹ Rendement : rapport entre les quantités de produit d'intérêt et d'intrant consommé

¹⁴⁰ Productivité : quantité de produit d'intérêt produit par période (ex. kg/h)

¹⁴¹ Titre final : concentration de produit d'intérêt dans le milieu en fin de fermentation (ex. g/l)

Ses inconvénients sont : un passage à l'échelle nécessitant essais et mises au point¹⁴², une conduite délicate du processus de fermentation¹⁴³, avec effet sur le rendement voire la molécule produite, une sensibilité aux impuretés toxiques et à la contamination, un bilan produit d'intérêt / produit à transformer limité¹⁴⁴ conduisant à un volume élevé de déchets¹⁴⁵, une extraction-purification longue et coûteuse, des rendements limités. Si des OGM sont utilisés, une valorisation des coproduits limitée et un traitement des déchets difficile¹⁴⁶, conduisant à l'incinération de certains coproduits.

Un point d'attention : le volume important de coproduits est une source de valeur s'il contient d'autres produits d'intérêt et si leur exploitation est compétitive.

Les techniques de la fermentation même sont maîtrisées, mais l'enseignement de la conduite opérationnelle de lignes de fermentation reste à développer.

Les techniques restant à développer portent sur la mesure non destructive et à distance de certains paramètres et sur la caractérisation fine et continue du milieu. Cette dernière est utile pour assurer la stabilité des productions en titre (concentration du produit), en rendement (rapport produit/charge) et en durée (délai pour atteindre une quantité donnée). Il existe des axes de solution en développement dans le cadre de la biologie de synthèse comme les biocapteurs cellulaires, ou la régulation dynamique intercellulaire pour l'homogénéisation des cultures.

La notion de « robustesse » des souches industrielles demande à être mieux comprise et caractérisée.

A4 – 3.4 La combinaison des traitements

Il n'est pas toujours optimal de réaliser en un seul traitement la transformation de la charge dans le produit final. Le procédé peut par exemple combiner une étape de fermentation fournissant un précurseur suivi d'une catalyse enzymatique ou chimique conduisant à la molécule recherchée. Ici des programmes de rétro-synthèse alliant réactions chimiques et enzymatiques (avec coûts associés) pourraient être utilisés pour départager les étapes chimiques des étapes de biocatalyse et fermentation.

En chimie classique, la synthèse de molécules complexes recourt souvent à l'agencement de traitements successifs, ce qui renchérit le coût des installations et de fabrication de la molécule.

Une cible particulière de la bio-production est la synthèse de molécules dont le processus de fabrication est complexe et coûteux¹⁴⁷.

¹⁴² Les micro-organismes sont sensibles aux contraintes physico-chimiques : par exemple des gradients de vitesse trop forts peuvent endommager la paroi cellulaire, conduisant à la mort du micro-organisme

¹⁴³ Les micro-organismes adaptent leur métabolisme aux conditions de culture. En particulier la température, l'acidité (pH) et la composition du milieu de culture sont les paramètres principaux.

¹⁴⁴ Limite de l'ordre de 2/3, compte tenu du métabolisme des micro-organismes.

¹⁴⁵ Exemple : fabrication de protéines par fermentation : pour 130 000 t de protéines produites, 110 000 t de coproduits et déchets. Intrants de l'ordre de 240 000 t, dont 200 000 t de sucre (source Ajinomoto)

¹⁴⁶ Limitation à la cession des déchets, interdiction d'épandage, traitement de l'eau, ...

¹⁴⁷ Exemple : bio-production de l'acide hyaluronique (utilisée en cosmétique), permettant de passer d'une trentaine d'étapes à moins de 10 ou de l'hydrocortisone à l'aide de levures en une étape de fermentation au lieu de 23 étapes consécutives de synthèse chimique.

A4 – 4 Les traitements aval (hors thérapies)

Les traitements aval portent sur le produit de la fermentation (digestat) ou de la catalyse enzymatique.

Ils comportent

- une phase d'extraction, qui permet d'isoler le produit d'intérêt du digestat, en particulier d'éliminer les micro-organismes,
- une phase de purification qui permet d'obtenir le produit sous la forme et avec la pureté désirée,
- la valorisation des coproduits, particulièrement important dans le cas de la fermentation, du fait d'un contenu en carbone important,
- et d'autres traitements, la spécificité de la bio-production étant, dans certains cas, l'élimination de déchets contenant des OGM.

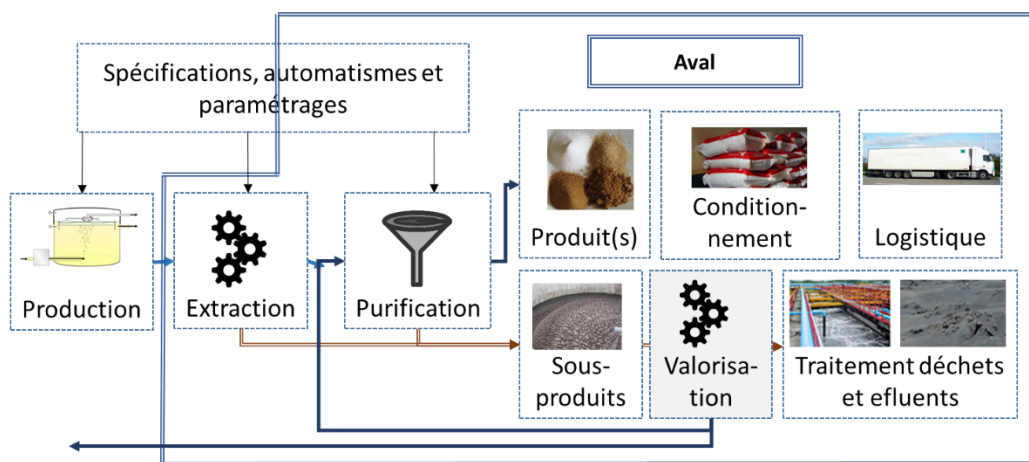


Schéma A4-6 Traitements aval en fermentation

Les techniques d'extraction : elles dépendent des caractéristiques du milieu (aqueux, gazeux) où se trouve le produit d'intérêt et du produit d'intérêt lui-même.

Les techniques principales sont la filtration par membrane ou par colonne (chromatographie), la centrifugation, l'extraction par solvant, la décantation, la distillation à basse température. Elles ne sont pas spécifiques à la bio-production¹⁴⁸ et sont bien maîtrisées, à l'exception de l'extraction par eau sub-critique. Les techniques de mesure restent à améliorer, compte tenu de la multiplicité des métabolites présents dans le digestat.

La purification fait appel à de nombreuses techniques également utilisées dans d'autres domaines, dont les membranes filtrantes, l'extraction par solvant, la solubilisation et la précipitation dans divers milieux, le séchage, etc. Le développement de techniques plus sélectives est fortement souhaitable.

Les opérations de purification sont les plus coûteuses, allant jusqu'à 50% du coût de production du produit. Si la chromatographie et les colonnes sont bien maîtrisées mais chères, la technique de filtration par membranes nécessitent une mise au point longue et coûteuse, mais ouvre à une

¹⁴⁸ Ces techniques sont utilisées dans le traitement des eaux usées, l'extraction d'essences ou d'extraits végétaux. Exemples d'extraction de la caféine : par solvant organique ou par CO₂.

purification bon marché et apte à de fortes productions¹⁴⁹. Cette technique est maîtrisée par les grands groupes alimentaires, mais moins connue des centres de R&D, limitant ainsi son recours.

Etant donné l'avantage concurrentiel prodigué, il conviendrait de développer une capacité de mise au point de chaînes de purification membranaire associé à l'un des pôles d'accompagnement industriel alimentaire ou chimie.

La conception de la chaîne de traitements repose sur une connaissance approfondie et pratique des techniques et du génie de procédés. Elle demande la réalisation d'essais, et est chère. La mise en œuvre des modèles théoriques reste délicate et peu efficace. Sont à citer les membranes : conception et fabrication de membranes en fonction des caractéristiques de la molécule d'intérêt.

L'ingénierie porte sur le choix de la meilleure technique ou combinaison de techniques en regard des produits d'intérêt et du coût de traitement des effluents et sous-produits.

A4 – 5 L'élaboration des procédés et la préparation des agents

A4 – 5.1 L'élaboration des procédés

Elle consiste à créer à partir de souches de micro-organismes, de modèles et de données les éléments qui permettront de réaliser la transformation faite en phase de production. Elle se matérialise par un « process book », qui décrit tous les paramètres de conduite de la production, une lignée de micro-organisme, une enzyme ou tout autre type d'agent et des brevets.

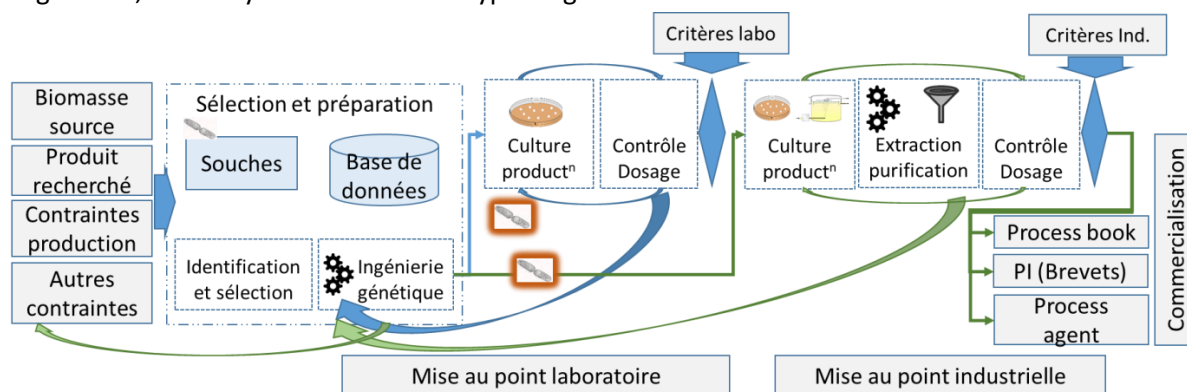


Schéma A4-7 Elaboration d'un procédé (exemple fermentation)

Le processus d'élaboration est itératif et dispose de très nombreux degrés de liberté, puisqu'on peut choisir entre plusieurs procédés de production, divers types de micro-organismes, diverses façons de les préparer et d'extraire – purifier le produit recherché. Par contre, les micro-organismes imposent leurs propres contraintes, sans que celles-ci soient parfaitement prévisibles.

Il peut se greffer sur ce processus un processus de recherche et d'extraction-purification d'autres produits que celui recherché.

Le coût de la mise au point industrielle est prépondérant dans cette élaboration.

¹⁴⁹ Elle est utilisée aussi bien dans la purification du sucre (forte production et faible prix) et d'acides utilisés en cosmétique (faible production et prix fort).

En cas de produits alimentaires, des phases de tests de toxicité sont requises pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du produit.

La biologie de synthèse a formalisé ce processus sous la forme d'un cycle (en anglais DBT pour Design-Build-Test) comprenant une étape de conception (sélection et design des souches et enzymes), de construction (ingénierie génétique) et de caractérisation (mise en culture, extraction, purification, contrôle et dosage). Ce formalisme permet de traiter l'étape de mise au point laboratoire de façon automatique sur des plateformes robotisées.

Les techniques mises en œuvre sont très variées et font appel à de nombreuses disciplines, dont les sciences du vivant, les sciences de l'ingénieur, la mécanique des fluides, l'informatique, la métrologie, mais aussi le droit de la propriété intellectuelle, le droit des contrats et la connaissance des réglementations.

Les procédés de biotechnologie mettant en œuvre du vivant, les phases d'élaboration font appel aux techniques principales ci-après. Ces techniques disposent de variantes et certains points sont couverts par des brevets.

Liste de technologies mises en œuvre dans l'élaboration des procédés :

Nota : technologies marquées * ont été développées dans le cadre de la biologie des systèmes (modélisation) et de synthèse.

Transverses :

- génie industriel
- modélisation de systèmes et de systèmes de systèmes,*

Souches : identification et caractérisation des souches :

- édition et lecture du génome (ADN, ARN, etc.),*
- observation des comportements et analyse de leurs cycles de reproduction et de vie,*
- dénombrement, évaluation de la densité de micro-organisme,*
- comportement sous stress contrôlé mesure des conditions d'acidité – pH, température, ondes, concentrations ioniques,*
- mesure des métabolites : dosages et identification par analyse d'échantillon ou continue (mesure indirecte des molécules par leur traces, RMN, ...)
- prélèvement, transport et conservation.

Culture des souches et des organismes préparés :

- culture en milieu aérobie,
- culture en milieu anaérobie,
- culture en milieux spécifiques (hautes températures, milieux soufrés, ...)
- culture de cellules végétales,
- culture de cellules mammifères,
- préparation de milieux stériles,
- préparation de milieux à caractéristiques contrôlées
- métrologie 3D en faible volume (pH, oxygène, concentrations ioniques, température, composés organiques, etc.),*
- analyse de la diversité microbienne (cytométrie en flux),*
- modélisation des interactions entre organismes et son milieu,*
- modélisation du vieillissement des souches,*

Préparation des souches et lien avec les productions possibles

- génération de mutations génétiques,*
- culture continue avec pression de sélection,*
- criblage à haute fréquence (sélection d'individus présentant les caractéristiques désirées, ex. surexpression des gènes produisant la molécule d'intérêt, résistance à certains types de molécules),*
- synthèse de gènes (OGM),*
- extraction et insertion de gènes (OGM),*
- modélisation du comportement du génome,*
- modélisation du fonctionnement des gènes,*
- modélisation de l'expression des gènes,*
- intelligence artificielle pour détection de corrélations ou de lois, *

Synthèse génétique

- modélisation de comportement des protéines, *
- assemblage d'acides aminés, *
- caractérisation d'acides aminés, *
- observation de la structure 3D de protéines
- nanoélectronique

Identification des droits applicables et protection

- recherche documentaire et analyse de textes technico-juridiques (brevets)
- rédaction de textes technico-juridiques (brevets, variété)

Elimination des organismes après utilisation et des métabolites

- si OGM : en France, incinération¹⁵⁰

Et lors et la mise au point du procédé :

Stabilisation du procédé

- traçabilité
- analyses statistiques
- analyse et recherche des causes
- établissement de protocoles

Passage à l'échelle, à savoir du laboratoire (litre), au démonstrateur (hectolitre – 10 m³) et à l'industriel (50-1 000 m³)

- modélisation.

La plupart des techniques sollicitées sont mûres (TRL 9), mais ne sont pas nécessairement exploitées et standardisées dans le cadre de la bio-production.

Les manques portent sur :

- la description des comportements et des caractéristiques des organismes, à l'exception de quelques-uns (ex. E coli)
- l'ingénierie génétique à haut débit en particulier pour des souches industrielles (ex. pichia, yarrowia, halomonas, CHO, extrêmophiles)
- la modélisation des relations séquences-activités enzymatiques
- les algorithmes de modélisation sur la compréhension des mutations des souches
- les algorithmes de rétro-synthèse liant réactions chimiques et enzymatiques- la modélisation du passage à l'échelle

¹⁵⁰ Dans certains pays européens, l'incinération n'est pas la seule voie pour ces coproduits : par exemple, la Belgique et le Danemark acceptent comme intrants agricoles des coproduits issus de traitements recourant à des OGM)

- l'analyse fine du comportement local du milieu (micro-fluidique).

A4 – 5.2 La production des agents

La production des agents (enzymes ou ascs, micro-organismes sélectionnés ou génétiquement modifiés, ...) recourent à des chaînes similaires de production mais en général à une échelle plus petite, donc aux mêmes techniques. La différence majeure porte sur les inocula, qui sont formés d'organismes vivants et qui doivent rester actifs jusqu'à leur utilisation dans la production.

Ces productions sont en général assurées sous le contrôle du propriétaire du procédé, car elles lui apportent une assurance de paiement des droits d'utilisation du procédé.

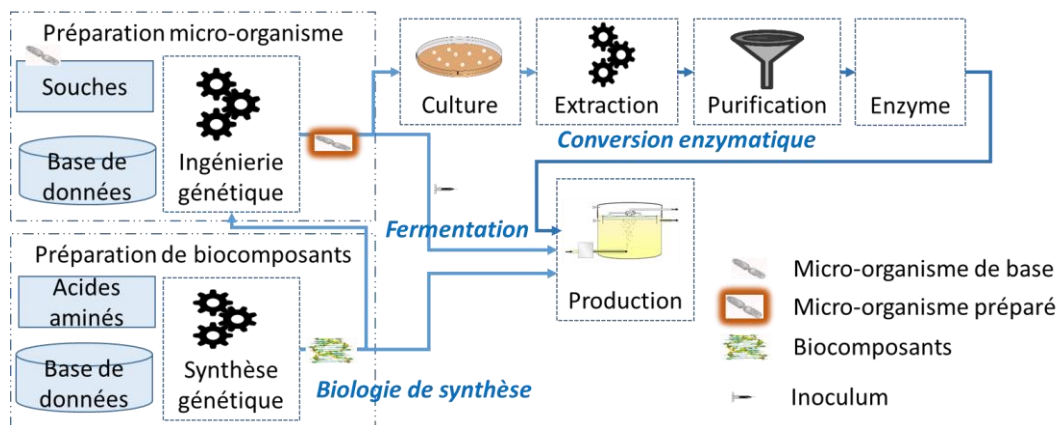


Schéma A4-8 Schéma général de la préparation des agents

Les techniques particulières sont :

Préparation des inocula

- sélection et purification
- dénombrement
- préparation du milieu :
 - o cas des inocula en milieu liquide : stérilisation, analyse continue des intrants, purification, dosages
 - o cas des inocula secs : séchage, lyophilisation
- prélèvements et contrôles : travail en milieu stérile

Expédition des inocula

- conditionnement
- traçabilité des aléas du respect des conditions de transports

Ces techniques sont mûres, mais, dans l'industrie chimique, un soin particulier sera apporté à la formation des agents au travail en milieu stérile et à la prévention des contaminations.

A4 – 6 Comparaison des processus de développements en bio-production entre Santé et alimentaire-chimie-matériaux

A4 – 6.1 Schéma général

Les processus de recherche-développement sont assez proches entre le secteur Santé et les deux autres secteurs. En particulier, ils ont des grandes étapes assez similaires.

En partant d'un besoin, soit reproduire une molécule donnée, soit du design d'une molécule ayant des propriétés données, la première étape consiste à trouver des voies de synthèse.

En fonction des caractéristiques de la molécule recherchée, un chemin de synthèse est élaboré, qui peut se faire soit par synthèse directe, soit par un agencement de synthèses d'intermédiaires ou précurseurs. Ce chemin de synthèse peut être en partie élaboré par calcul.

Cas d'une étape de type fermentation. C'est la voie la plus répandue.

Un examen croisé des souches permet de présélectionner quelques micro-organismes susceptibles de produire la molécule recherchée. Dans un premier temps, il sera recherché en laboratoire une variante du micro-organisme qui produit la molécule (TRL3), puis par sélection, les individus qui seront les plus efficaces pour la produire seront isolés puis cultivés de façon à vérifier la stabilité de la lignée (TRL4). A ce stade, les quantités produites sont faibles (quelques grammes¹⁵¹).

Les réacteurs utilisés sont de petite taille (typiquement de 200 ml à 20 l).

Lorsque la molécule a été conçue, il est alors possible de tester ses effets à petite échelle.

Lorsque les résultats des tests se sont révélés conformes aux attentes, une première phase de passage à l'échelle est réalisée. Elle a pour but de vérifier que le micro-organisme produit avec la même efficacité dans des réacteurs de plus grande dimension et dans des conditions assez proches de la ligne industrielle. En pharmacie, la quantité produite doit permettre de réaliser les essais cliniques phase 2 (effets secondaires) et 3 (effets thérapeutiques). En alimentaire, la quantité produite doit permettre de faire les essais sanitaires (non toxicité, effets secondaires) mais aussi d'acceptabilité (le produit est testé dans des recettes). Les quantités sont dans environ 100 fois plus importantes qu'en laboratoire. Les réacteurs vont de 50 l à 5 m³.

Lorsque les quantités à produire sont très importantes, une seconde phase de montée en échelle est réalisée. Elle a pour but de vérifier que le micro-organisme produit avec l'efficacité désirée dans des conditions proches ou identiques à la production industrielle. Ces essais permettent de valider le dossier de production et les paramètres économiques.

Les réacteurs vont de 100 à 500 m³. Les installations disposent des équipements d'extraction et de préparation la biomasse. Elles peuvent disposer d'équipements de purification et de conditionnement. Chacune de ces étapes combine simulation informatique et essais réels, avec de multiples itérations et décisions de poursuite ou d'arrêt.

¹⁵¹ Selon l'application recherchée, la quantité peut varier du microgramme (thérapies individuelles) à la dizaine de gramme (applications industrielles).

A4 - 6.2 Les différences entre les secteurs Santé et Alimentaire – Chimie – Matériaux

Cependant, il existe quelques différences majeures entre les produits visés : pour le secteur Santé (médicaments et thérapies) :

- Une certification GMP¹⁵² des installations de production, dès la réalisation des lots d'essais cliniques,
- Une association extrêmement étroite entre les équipes médicales et les équipes industrielles pendant la phase de recherche sur le produit, permettant de monter des technologies de production,
- Un besoin de finalisation de la technologie (TRL 7-9) au moment des premiers essais cliniques (EC phase 2), le procédé faisant partie du dossier d'autorisation de mise sur le marché,
- A tout moment un produit peut être invalidé s'il ne rentre pas dans l'épure thérapeutique, et l'avantage thérapeutique prime sur l'aspect économique, ce dernier intervenant en phase de généralisation.

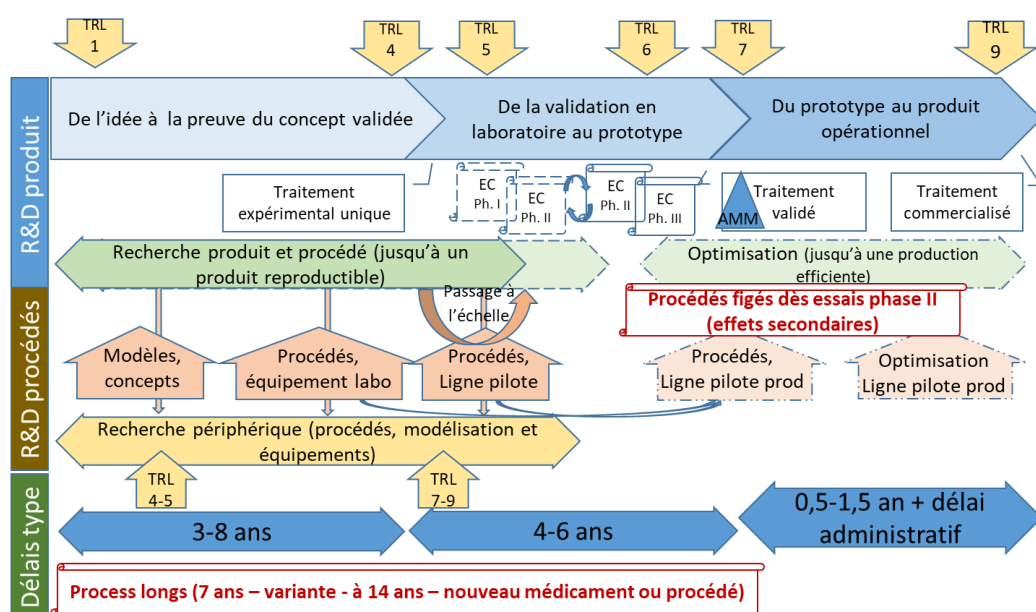


Schéma A4-9 Processus de recherche – développement du secteur Santé

Et pour les secteurs Alimentaire et Chimie-Matériaux :

- Un besoin de maturité de la technologie de production dès le début de la recherche produit. La plupart des technologies doivent être maîtrisées et les plus immatures (TRL inférieurs à 3-4) ne sont pas utilisées,
- Une progression de maturité des technologies étroitement calée sur celle du produit, trop lente, le produit peut arriver trop tard sur le marché, plus rapide, un concurrent peut sortir le produit plus tôt et prendre une part du marché,
- Plusieurs passages à l'échelle en cas de productions en grande série, chaque passage pouvant remettre en cause le procédé et le micro-organisme issu de la phase de laboratoire,
- A tout moment un projet peut être invalidé s'il ne rentre plus dans l'épure économique, l'avantage technique étant limité par le recours à des substituts.

¹⁵² L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou GMP (Good Manufacturing Practice) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché »

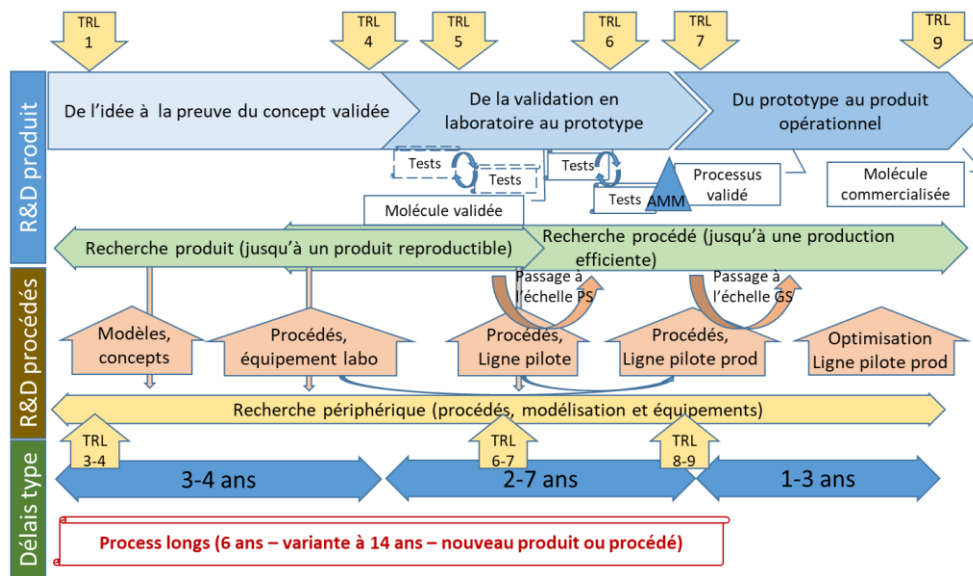


Schéma A4-10 Processus de recherche-développement en alimentaire et chimie.

Annexe 5 : L'approvisionnement en biomasse

Les définitions :

Plusieurs définitions distinctes de la biomasse mais non disjointes coexistent :

A Masse totale de l'ensemble des êtres vivants occupant, à un moment donné, un biotope bien défini. (Ainsi conçue, la biomasse d'une forêt comprend aussi bien les arbres, leurs oiseaux et leurs insectes que le sous-bois ou la faune microscopique du sol ; le climax d'un lieu est en général la biocénose ayant la plus forte biomasse possible.) - SNMB

B Masse vivante, considérée du point de vue de l'énergie que l'on peut en obtenir par combustion ou fermentation (gaz de broussaille, gaz de fumier, feu de bois) - SNMB.

C La biomasse désigne l'ensemble des matières organiques pouvant se transformer en énergie. On entend par matière organique aussi bien les matières d'origine végétale (résidus alimentaires, bois, feuilles) que celles d'origine animale (cadavres d'animaux, êtres vivants du sol). (Connaissance des énergies) - Article L211-2 du code de l'énergie

Pour la bio-production, la biomasse correspond à une matière première. Elle est plus large que chacun des points de vue habituellement considérés. En particulier, par rapport à la définition A, elle inclut la masse totale des résidus et des cadavres des êtres vivants et, par rapport aux définitions B et C élargit le champ des usages par rapport à la production d'énergie, typiquement l'utilisation de matière vivante (cellules, organismes vivants) en vue de sa modification dans un but thérapeutique.

La quantité de biomasse disponible

Dans une hypothèse d'arrêt de l'utilisation totale des énergies fossiles (charbon, pétrole, lignite, tourbe) et du remplacement par une bio-production au niveau mondial, les besoins en biomasse de chaque secteur sont très différents en volume.

Le tableau 1 donne les éléments principaux secteur par secteur. Des évaluations ont été réalisées à partir des statistiques publiées par l'Agence internationale d'énergie concernant la production de gaz naturel, pétrole et de charbon, les trois principales sources d'énergie fossile et des rapports OCDE.

En se basant sur les seuls chiffres de 2016-2017, l'approvisionnement en biomasse n'apparaît pas comme une difficulté particulière pour le seul secteur de la santé.

Pour les deux autres secteurs, la question de la biomasse se pose, pour la quantité (carburants et combustibles), et/ou pour la qualité, de par les exigences de certains procédés¹⁵³ ou des exigences de non contamination¹⁵⁴.

Il est à noter la très grande incertitude concernant la biomasse disponible de façon durable, l'OCDE donne une fourchette dans un rapport 1 à 20 [2], en particulier en regard d'une estimation du besoin mieux cernée du fait de l'expérience acquise par les opérations de production de produits (santé, alimentaire) ou de molécules pivot pour la chimie et les carburants.

¹⁵³ Exemple : utilisation de souches microbiennes sensibles à certaines impuretés ou à des inhibiteurs.

¹⁵⁴ Exemple : présence d'éléments toxiques ou radioactifs

Sans modification substantielle des consommations, les deux secteurs de l'énergie et de la chimie de commodités peuvent avoir à faire face à des conflits pour l'utilisation de la biomasse, entre nourriture et produits intermédiaires (utilisation des sols, utilisation de parties comestibles de la plante), entre usages actuels (ex. paille pour litière, bois de chauffage, retour au sol maintien de sa qualité) et utilisation pour la bio-production, entre préservation de la biodiversité (vieux bois) et bio-production, entre engagements de niveau d'émission de gaz à effet de serre (pratiques de cultures et plantations relarguant le carbone des sols pour alimentation ou autre biomasse) et bio-production. Il peut aussi y avoir des conflits d'approvisionnement : chaque pays ayant à faire face aux besoins de sa population conditionnés par l'évolution de sa démographie, de sa classe moyenne¹⁵⁵ et des habitudes de consommation, pour une ressource locale finie, sera amené à faire des choix, en particulier entre part exportée et part utilisée sur place, dont le retour au sol.

Secteur :	Santé	Alimentaire	Chimie sans et (avec carburants)	Electricité	Disponible
Besoin	10 Mtep (e)	0,6 Gtep (e)	1-2 Gtep (14-18 Gtep)	Non déterminée	2 à 40 Gtep
Commentaires		Conflit ou complément nourriture?	Pétrole: 4,4 Gtep, Gaz : 3,2 Gtep Charbon : 3,8 Gtep Dont pour électricité : 3,5 Gtep Dont pour chauffage : 1,2 Gtep	2016 : 3,5 Gtep dt 0,06 Gtep déchets et 1,2 Gtep Gaz	D'après OCDE (Monde)

Version ratio 2 pour secteurs alimentaire et chimie, 3,3 pour santé

Secteur :	Santé	Alimentaire	Chimie sans et (avec carburants)	Electricité	Disponible
Besoin	10 Mtep (e)	1 Gtep (e)	2-3 Gtep (20-30 Gtep)	Non déterminée	2 à 40 Gtep
Commentaires		Conflit ou complément nourriture?	Pétrole: 4,4 Gtep, Gaz : 3,2 Gtep Charbon : 3,8 Gtep Dont pour électricité : 3,5 Gtep Dont pour chauffage : 1,2 Gtep	2016 : 3,5 Gtep dt 0,06 Gtep déchets et 1,2 Gtep Gaz	D'après OCDE (Monde)

Version ratio 3,3 tous secteurs

Tableau A5-1 : ordres de grandeur des besoins en biomasse niveau Monde par secteur (source mission, d'après OCDE et AIE, Base : consommations d'énergie fossile 2016-2017) dans une hypothèse de total remplacement des consommations d'énergie fossile actuelles hors production d'électricité

La mission a réalisé deux évaluations en se basant sur un taux de conversion moyen de 30% entre l'énergie contenue dans la biomasse¹⁵⁶ et celle contenue dans les produits élaborés pour tous les secteurs et de 50% pour les seuls secteurs alimentaires et chimie, à l'exception du chauffage et de l'électricité, pour lesquels aucune hypothèse de fourniture par des sources carbonées renouvelables¹⁵⁷ est faite.

¹⁵⁵ L'évolution de la classe moyenne est la plus représentative de l'évolution de la consommation en biens et services.

¹⁵⁶ Exemples :

Coefficient de passage du sucre (produit intermédiaire de biomasse) en biodiesel : 4,4t de sucre pour 1t de biodiesel, soit un rapport sucre => biodiesel de 0,5 en Tep et globalement de l'ordre de 0,4. Source Global Bioenergies

Conversion Sucre en lysine et autres acides aminés : 2 tonnes de sucre pour 1,3 t d'acides aminés, soit un rapport de 0,65, et globalement de 0,5 si on tient compte des autres intrants de fermentation. Source Ajinomoto

Conversion de bois en protéines : 100 tms de bois pour 35 tms de protéines (teneur à 60-70%), rapport de 2,9, source Arbiom

Le rapport biomasse => biocarburant est de l'ordre de 1,34 tep/ha/an pour le colza, ou 4,13 tep/ha/an pour la betterave sucrière ou 1,78 tep/ha/an pour le blé, soit un ratio de l'ordre de 0,6 à 0,7 pour l'éthanol, OCDE.

¹⁵⁷ Sources non « carbonées fossiles » : Hydraulique, nucléaire, éolien, solaire, géothermique, hydroléon

Au vu des masses en équivalent pétrole de sources d'énergie ou de carbone fossile mobilisées, chaque secteur a ses propres contraintes : la quantité de biomasse est un non sujet pour la santé et est une ressource très probablement insuffisante pour faire face aux besoins énergétiques actuels en remplacement des énergies fossiles¹⁵⁸. Si les taux de conversion se révèlent plus défavorables, la conséquence serait une tension plus grande sur les approvisionnements en biomasse.

La disponibilité de la biomasse pour alimentation et chimie fine n'apparaît pas globalement comme une problématique de disponibilité globale. Elle est cependant l'objet d'une controverse sur sa mise à disposition et sur l'acceptation de cette mise à disposition.

Il est illusoire de penser remplacer tout le carbone fossile par des produits issus de la biomasse à niveau et à qualité constante. L'ambition ne peut être que partielle, à savoir et à terme un recours total sur Santé hors médicaments, alimentaire et la chimie fine, partiel à total sur les médicaments et la chimie de commodité et très partiel sur l'énergie.

En complément, la raréfaction des ressources fossiles conduirait chacun des pays à prévoir une utilisation de sa biomasse pour ses propres besoins, limitant de fait l'accès de la France à l'importation¹⁵⁹. Aussi, il est illusoire de ne développer une bio-production sur la seule importation de biomasse.

La consommation française d'énergie fossile carbonée est de l'ordre de 118 Mtep¹⁶⁰. Le besoin de biomasse pour la remplacer serait entre 236 Mtep et 388 Mtep selon le rendement des procédés mis en œuvre.

L'évaluation des besoins reste à réaliser, en particulier pour les secteurs autres que santé. La ressource en biomasse d'exploitation durable existe mais est mal connue (cf. tableau 2).

Elle fait l'objet d'une étude nationale « stratégie nationale de mobilisation de la biomasse »¹⁶¹ de 2016 exposant les ressources actuelles et celles mobilisables moyennant des mesures particulières (exemple : organisation de la collecte, modification du fonctionnement du marché). Conçue dans une approche de valorisation énergétique, la SNMB prend uniquement en compte les besoins en biomasse pour biocarburants et gaz.

Elle n'intègre pas en particulier les besoins futurs en biomasse agricole du fait de l'évolution des demandes des consommateurs qui augmentent la part de Végétal dans leurs menus.

L'appétence de ceux-ci pour les protéines végétales en est une illustration emblématique. La croissance en protéines végétales pour l'alimentation humaine est en Europe de 15% par an et nécessitera donc des surfaces additionnelles pour les cultures protéagineuses en particulier en France. Ce transfert s'accompagne d'une baisse de consommation de viande, qui, elle libère des terrains.

Le solde des besoins en terrains induits par les changements de modes alimentaires est à établir.

¹⁵⁸ Charbon, pétrole, gaz, lignite et tourbe

¹⁵⁹ Ou introduction pour les biomasses en provenance d'autres pays de l'Union européenne.

¹⁶⁰ 79,9 Mtep de pétrole, 38,5 Mtep de gaz et 9,3 Mtep de charbon en 2016 (source AIE), dont 10 Mtep pour l'électricité

¹⁶¹ SNMB : <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Strat%C3%A9gie%20Nationale%20de%20Mobilisation%20de%20la%20Biomasse.pdf>

Les correspondances Biomasse / TEP ne peuvent s'appliquer seules aux productions de biomasse agricole pour l'Alimentation. Il convient d'intégrer une approche globale systémique dans les pratiques culturales : intégration par exemple de cultures protéagineuses (comme le pois) dans les systèmes de rotation de culture, intégration qui aura aussi un effet environnemental bénéfique (réduction des intrants azotés car stockage de l'azote atmosphérique dans les racines des protéagineux).

Comme expliqué dans la stratégie nationale de la bioéconomie, le développement de la bioéconomie non-alimentaire doit s'effectuer en complémentarité des débouchés actuels et futurs en alimentaire, l'alimentation restant la première destination de la biomasse agricole.

La disponibilité de produits issus de la première transformation de la biomasse (produits issus des céréales (blé et maïs), de la pomme de terre, de la betterave (sucre, mélasse) et des protéagineux (comme le pois)) doit donc rester une priorité pour couvrir le développement des nouvelles solutions alimentaires (protéines végétales, ferments).

Ces éléments militent pour le développement d'autres sources de biomasse.

Besoins en biomasse non méthanisée (Mtep PCI, E. primaire)	2014	2018	2023 trajectoire basse	2023 trajectoire haut	Prospective	
					2030	2050
Pour chaleur et cogénération	11,4	13,0	14,4	15,7	18,1	21,0
Bois industrie	2,9	2,9	2,9	3,1	2,5-3,3*	/**
Bois d'œuvre	4,1	4,3	4,8	4,8	6,1-6,2*	/**
Biocarburants non conventionnels lignocellulosiques ◆	0,0	0,0	0,7	0,7	3,2-4,2	5,1-6,1
Biocarburants non conventionnels non lignocellulosiques ◆	0,7	1,0	1,2	1,2	1,4	/**
Fibres, dérivés et charges pour autres matériaux	0,1	0,1	0,1	0,4	0,5	/**
Chimie du végétal lignocellulosique ◆	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	/**
Chimie du végétal hors lignocellulose ◆	0,3	0,4	0,5	0,9	0,9	/**
Total besoins en biomasse solide (hors bois œuvre)	15,0	17,1	19,3	21,3	27,0-27,9*	/**
Total besoins biomasse non méthanisée	19,5	21,7	24,6	26,9	30,6-31,9*	26,1-27,1/**
Besoin en biogaz (Mtep, PCI, E. finale de biogaz)	0,1	0,4	1,0	1,3	1,3-5,8	1,4-8,8

Tableau A5-2 Besoin en Biomasse (source SNMB 2016), Métropole ◆ : lignes concernant la bio-production

Le rapport « Le transport du bois et sa logistique » de 2008¹⁶², donne une évaluation de la récolte annuelle de bois en France à hauteur de 61 millions de m³, dont 36 millions sont commercialisés, ce qui laisserait une biomasse brute de 15 à 25 Mm³ soit de l'ordre de 1 à 2 Mtep, composés de bois secondaires (ex. branches de moins de 7 cm de diamètre) ou d'arbres difficilement récupérables (bois disséminés ou dans les zones mal organisées, relief difficile).

Cependant, la réelle disponibilité de cette biomasse a été testée à travers l'approvisionnement en bois de chaudières ou de centrales en cogénération. Ainsi, si le tonnage total consommé dans les projets de chaufferie de plus de 100 tep est passé de plus de 1 million de tonnes à plus de 3,5 millions de tonnes de plaquettes forestières entre 2013 et 2016¹⁶³, les installations principales importent, de fait, une part très substantielle de leur biomasse¹⁶⁴¹⁶⁵. Ce constat a été également fait par l'Académie d'agriculture de France¹⁶⁶.

¹⁶² Soit de 60% à 100% de la part de la récolte de bois non commercialisée, d'après rapport « Le transport du bois et sa logistique », (CGEDD-CGAAER, 2008)

¹⁶³ Source SNMB

¹⁶⁴ Ex Importation de 50% de ses besoins pour la centrale biomasse de Gardanne.

¹⁶⁵ Mettre les importations de bois – énergie en provenance de Russie.

¹⁶⁶ Séance publique du 6 juin 2018

Si la stratégie nationale de mobilisation de la biomasse de 2016 donne des éléments plus larges, elle ne donne pas d'évaluation de la ressource ni en qualité, ni en localisation fine. Elle fournit un inventaire des usages existants de la biomasse non alimentaire, en particulier, le retour au sol, l'alimentation animale ou le compostage, ce qui ne laisse, sans mesure particulière, qu'une faible part de la biomasse en France réellement disponible pour de nouveaux usages. En outre, elle pourrait sous-estimer l'impact des cultures conventionnelles sur le carbone long des sols (âgé de 100 à 15 000 ans), et donc en surestimer le bilan carbone global.¹⁶⁷

Par ailleurs, cette étude n'évalue pas la biomasse produite par les traitements eux-mêmes, pourtant source de biomasse. Par exemple, pour 130.000 t d'acides aminés d'intérêt produits à partir de 200.000 t de sucre industriel, 110.000 t de coproduits sont générés¹⁶⁸. Il est à noter que l'utilisation de ces coproduits sont réglementés : par exemple : interdiction d'épandage en France de ces coproduits s'ils sont susceptibles de contenir des restes d'organismes génétiquement modifiés.

Source	Production	Equ. Mtep	Disponible	Commentaires
Bois (forêts)	61 Mm ³ ⁽¹⁾	14 M	1 à 2 Mtep	Préempté bois d'œuvre, panneaux, papier, énergie
Bois (autres)	ND	ND		1.000.000 ha
Résidu cultures	8,3 Mt	ND	ND	Valorisation à 100 €/t (paille) – 150€/t (tourteaux, canne)
Résidu viticulture	0,65 – 1,75 Mt	0,1-0,3	0,1-0,3 Mtep	
Effluents élevage	95,5 Mt	ND	ND	Méthanisation, épandage
Déchets verts urbains	60-65 Mt	1,2-1,3	VSD: 0,2 Mt	4,2 Mt recueillis, 1 Mt valorisation énergétique
Boues d'épuration	5,272 tMB	ND	ND	Epandage, méthanisation
Bio-déchets ménagers	1,946 tMB	ND	ND	Incinération, compost, alimentation animaux ou décharge
Déchets IAA	ND	ND	VSD 0,350 Mt	

Tableau A5-3 Production de biomasse en France hors cultures spécifiques (source SNMB, sauf ⁽¹⁾ rapport bois, 2008)

Par rapport à une consommation actuelle de 118 Mtep d'énergie fossile carbonée, soit un besoin de biomasse estimé entre 236 Mtep et 388 Mtep, la stratégie actuelle de mobilisation de la biomasse pour la bio-production de 3 Mtep en 2023 et de 6,1 à 7,1 Mtep en 2030, dont 1,5 Mtep pour l'ensemble de la chimie du végétal. Cette trajectoire est incompatible avec le développement d'une bio-production industrielle en France.

Etant donné que la stratégie de mobilisation de la biomasse de 2016 a été conçue dans une approche de valorisation énergétique, elle ne traite ni les problématiques de choix entre alimentation, énergie et chimie¹⁶⁹, ni les compromis nécessaires à la mise en place dans ce contexte d'une industrie de bio-production en France, à partir de biomasse locale.

¹⁶⁷ Ex : l'affirmation de la SNBM « *En revanche dans le cas de culture annuelle, le temps de retour carbone peut être considéré comme quasiment nul et donc, le principe de neutralité carbone immédiatement respecté* » est peu compatible avec la perte mesurée de la moitié du carbone des sols de Beauce en un demi-siècle de cultures annuelles (appauvrissement biologique, exportation, érosion). Voir: <http://annales.org/re/2018/resumes/juillet/03-resum-FR-AN-juillet-2018.html#03FR> et <http://annales.org/re/2018/resumes/juillet/02-resum-FR-AN-juillet-2018.html#02FR> : « Alors que de 100 et 1000 ans sont nécessaires pour produire 1 cm de sol, celui-ci peut être érodé en un an, si le sol reste nu. A cet égard, il est vain de considérer que des plantations d'arbres protègent le sol si elles ne s'accompagnent pas de sous-bois et de litière pour amortir le choc des gouttes. ».

¹⁶⁸ Source Ajinomoto

¹⁶⁹ Elle se limite à une évocation de la problématique en affichant une hiérarchisation alimentation > chimie > énergie.

L'évaluation stratégique environnementale de cette stratégie liste les très nombreux obstacles de toute nature à cette mise en place. Elle illustre les nombreux obstacles auxquels la mise en place de la SNMB sera confrontée. Il faut également souligner la nécessité de suivre au plus près les progrès dans la compréhension des fonctionnements des sols, déterminants pour juger du bilan réel « soutenabilité » notamment carbone d'une opération.

Les pistes principales de source de biomasse pour la bio-production, biocarburants inclus, sont les cultures spécifiques, les bois et déchets verts, les déchets ménagers ou des industries agro-alimentaires.

Les tableaux 2 et 3 montrent que les ressources recensées ou estimées ne couvrent qu'une très faible partie du besoin. Toute politique de développement d'une bio-production de masse aura besoin d'un cadre clair, prévisible et assuré sur une période compatible avec des projets industriels, soit une période de l'ordre de 20 à 30 ans.

Ce cadre a besoin d'une déclinaison opérationnelle, qui soit assurée en accompagnement de la politique de développement de la bio-production et de ses marchés. Cette déclinaison et ses conditions de bonne réalisation restent à étudier.

La qualité de la biomasse

Ce critère intervient fortement dans la bio-production à au moins trois niveaux : les procédés, les déchets et les coûts.

En santé et en alimentaire, la présence possible d'agents pathogènes ou toxiques¹⁷⁰ interdit de fait la possibilité d'utiliser les déchets du fait du risque de contamination des produits et de l'impact sur les procédés eux-mêmes.

En chimie, certaines substances sont incompatibles avec certains procédés, en particulier la fermentation.

Les réglementations imposent de fait l'incinération pour les déchets médicaux des hôpitaux et pour les sous-produits des industries alimentaires ou chimiques contenant de l'ADN génétiquement modifié.

Certains polluants (métaux lourds, éléments radioactifs, etc.) se retrouvent dans les coproduits et les déchets, parfois à un niveau concentré¹⁷¹, et leur élimination peut devenir très difficile.

Les coûts : la qualité de la biomasse influe sur le coût du produit final. Une biomasse de basse qualité est moins chère mais requiert des procédés différents et des traitements de purification et/ou d'élimination des déchets plus onéreux. En outre, les caractéristiques de qualité recherchées diffèrent en fonction des débouchés. De plus, un compromis est à trouver pour la soutenabilité de l'ensemble entre les exigences a priori de l'aval et les conditions de production amont (aléas climatiques,

¹⁷⁰ Ex. métaux lourds, pesticides

¹⁷¹ Ex. cendres issues de la combustion de bois faiblement radioactifs : les bois sont en dessous des seuils, les cendres au-dessus.

conditions de production fiable donc soutenable, bilan global)¹⁷². Enfin, l'introduction de plusieurs commodités alimentaires dans les indices boursiers de commodités en 2005-2006 en a amplifié la volatilité (cf. figure A5-1) en attirant beaucoup plus d'acteurs non industriels sur leurs marchés¹⁷³.

Les problématiques de qualité de la biomasse n'entrent pas dans le champ de la mission, mais conditionnent le développement de la bio-production. Elles sont à étudier.

La logistique de collecte et de transport de la biomasse.

Le rapport bois [3] traite dans un cas déterminé mais représentatif de la collecte et du transport de la biomasse.

Les éléments principaux sont :

- un coût important de la collecte¹⁷⁴ sur une grande partie des massifs, du fait du relief et de contraintes réglementaires (sécurité, ouverture des pistes forestières), conduisant les exploitants à ne pas collecter les menus bois, voire à exploiter le bois¹⁷⁵,
- un coût de transport, limité à un rayon moyen de 70 km pour le bois d'œuvre, et de 130 km pour la pâte à papier, le rayon maximal est nettement plus élevé mais ne concerne que de très petits volumes. Il n'existe pas d'évaluation de rayon moyen pour les menus bois (essentiellement branches de moins de 7 cm de diamètre),
- un coût élevé des transbordements (10 à 14€/t).

Ces éléments sont à rapprocher du prix du bois d'industrie en feuillu (env. 12 à 17 €/m³)¹⁷⁶ et un prix de référence mondial de la biomasse sèche de l'ordre de 50\$/t.

Les premiers retours d'installations industrielles de bio-production, hors domaine santé, conduisent à des flux annuels de biomasse sèche de l'ordre de 40.000 t¹⁷⁷, 200.000 à 400.000 t¹⁷⁸ ou 1 million de tonnes¹⁷⁹ selon les installations.

¹⁷² Voir sur ce point la stratégie nationale de bio-économie, 2017, ainsi que la récente présentation de Christian Huygue, directeur scientifique de l'INRA, lors du colloque I4CE sur la neutralité carbone (22/11/2018, CDC Paris) : « il faut que l'aval s'adapte aux modifications de l'amont » (pour être soutenable)

¹⁷³ Masters, Michael W. et White, Adam K. (2008, 31/07), "The accidental hunt brothers: How institutional investors are driving up food and energy prices." special report

¹⁷⁴ Collecte : transport du bois du site d'abattage au réseau carrossable, couvre le ramassage et le transport.

¹⁷⁵ [1] : dans l'ensemble des forêts privées, seuls 45% des volumes de bois créés sont exploités en moyenne, contre 66% en Europe et 64% dans les grands massifs forestiers français. En effet, l'exploitation est souvent corrélée à la taille du domaine.

¹⁷⁶ Source rapport des experts forestiers de France (2018), https://franceboisforet.fr/wp-content/uploads/2018/05/Indicateur2018_PrixDeVenteDesBoisSurPied_en_Foret_Privee_opt.pdf

¹⁷⁷ Ex. Unité de production de lysine de 10.000 t/an

¹⁷⁸ Ex. Unité de production d'éthanol de 50.000 à 100.000 t/an, ou de lysine de 130.000 t/an

¹⁷⁹ Ex. Unité de production de bio-distillats de 250.000 t/an

L'inventaire mentionné ci-avant montre un déficit de standardisation de la biomasse¹⁸⁰. Il existe des unités différentes, sans relation avec un contenu carbone ou énergétique, qui ne résume pas toutes les qualités attendues. En outre, pour les forêts, les appréciations de résilience aux tempêtes et aux incendies retenues par certains assureurs¹⁸¹ semblent plutôt privilégier une diversification des essences en un même lieu (comme d'ailleurs les mesures de biodiversité). Il est ainsi très difficile de connaître le potentiel réel en biomasse durable dans une aire déterminée pour une période de 20 à 25 ans, correspondant à l'amortissement d'une installation industrielle.

Ce déficit de normalisation a été conforté par l'examen des normes ISO relatives à la biomasse bien que deux comités techniques (TC238 et TC28) traitent une partie de cette problématique sur le volet combustibles. Cependant, ces textes sont relatifs à des éléments autres que la mesure elle-même de la biomasse ou à la standardisation applicable hors combustibles solides (TC238) ou liquides (TC28). Ces textes ne concernent pas la qualité de la biomasse elle-même.

Concernant les produits chimiques, leur définition fait souvent référence à des procédés de chimie organique classique, et omettent les procédés biologiques. En conséquence, une molécule peut être conforme si elle est pétro-sourcée ou issue d'un procédé de type torréfaction puis gazéification, et non conforme si elle est issue d'une fermentation, en particulier dans le domaine pharmaceutique¹⁸².

Au-delà de la disponibilité théorique de la biomasse, il convient d'étudier sa disponibilité réelle. Une bioraffinerie doit pouvoir disposer d'une biomasse de qualité et en quantité prévisibles, à un coût compatible avec le cours européens ou mondiaux des produits réalisés.

La collecte conditionne la mise à disposition et le prix. En France, l'organisation de la collecte de la biomasse est intrinsèquement dispersée :

- Pour les déchets des particuliers, la collecte et le traitement relèvent des autorités locales (communes) même si celles-ci ont délégué à des structures intercommunales (ex. SICTOM¹⁸³),
- Pour les professionnels, elles relèvent d'eux¹⁸⁴, chacun étant libre de traiter des productions et déchets dans un cadre réglementaire défini avec ou non obligation de traitement.

Il n'existe pas de structure permettant le rapprochement entre des collecteurs de déchets et des transformateurs de déchets. De plus, la réglementation sur les déchets impose d'introduire dans une filière prédéterminée les matières dès lors qu'elles sont qualifiées de « déchets », c'est-à-dire juridiquement de matière dont le détenteur est désireux ou contraint de se débarrasser. Cependant, lorsque les déchets sont l'objet d'un tri, il est relativement aisé pour une bioraffinerie de se faire reconnaître comme acteur de la filière de traitement. Ceci suppose néanmoins que les circuits

¹⁸⁰ La normalisation ne peut que refléter la diversité des cultures, les aléas climatiques et les attentes des acheteurs.

¹⁸¹ Cf. *tableaux des primes de risques à votre disposition*

¹⁸² Les réglementations pharmaceutiques imposent une AMM au triptyque molécule-procédé-installation et non à la seule molécule en cas de bio-production.

¹⁸³ Syndicats intercommunaux pour la collecte et le traitement des ordures ménagères

¹⁸⁴ Il est à signaler que les différents rapports sur la filière bois soulignent l'extrême morcellement de la forêt et sa sous-exploitation par les petits propriétaires. D'après Cour des comptes, citée par Rapport d'information du Sénat n°382 par MM. Alain HOUPERT et Yannick BOTREL, sénateurs, 1^{er} avril 2015

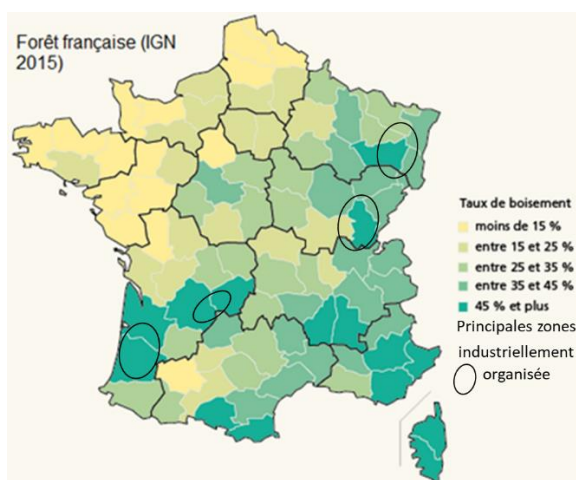
d'approvisionnement soient assez courts pour être contrôlables. Il reste le problème de la multiplicité des points de collectes (les déchèteries).

Un acteur économique aura ainsi des difficultés sur au moins deux des sources : les déchets verts (actuellement 7% de collecte en déchèterie) et les bio-déchets ménagers (en général, non collectés), en particulier auprès des SICTOM.

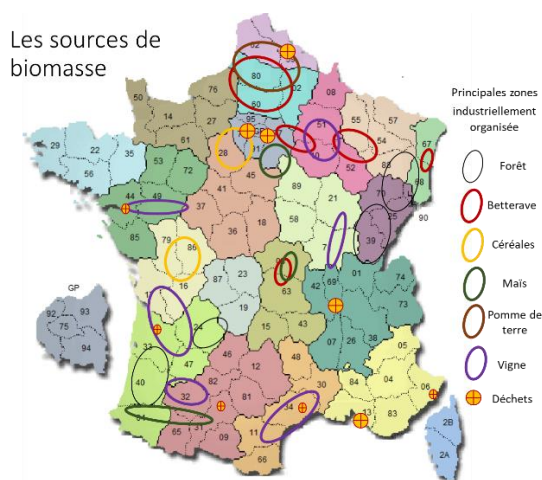
Il cependant à noter quelques îlots de collecte industriellement organisée :

- Forêt : Landes, soit 5,6% de la forêt française, Vosges, Jura, Dordogne, Creuse,
- Betterave et céréales : les principales régions de production (Hauts de France et Est, Île de France), et, dans une moindre mesure, Sud-Ouest, Poitou, Limagne,

sur lesquels pourrait s'organiser la poursuite du développement de bio-production, à l'instar de ce qui a été fait pour les usines de biocarburant 1G.



Carte A5-1 Zones de production de bois



Carte A5-2 Zones de production agricole (hors algues)

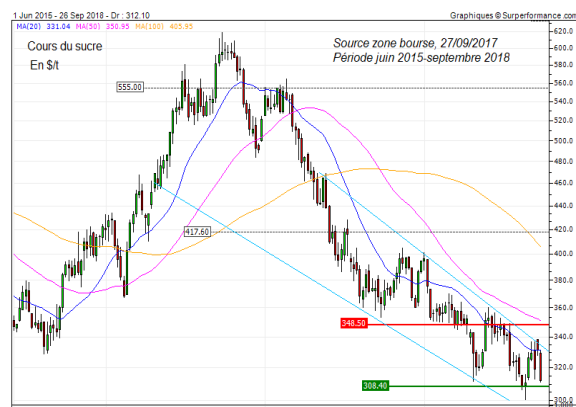


Figure A5-1 Volatilité du cours du sucre¹⁸⁵

Cas particulier des algues

Les algues sont exploitées depuis des siècles pour l'alimentation humaine ou pour l'amélioration des sols. Les micro-algues sont étudiées depuis quelques dizaines d'années et leur génétique commence à être connue. Huit sociétés ont une activité sur les micro-algues, représentant une centaine de personnes. Un grand espoir a été mis dans leur développement pour la production de biocarburants,

¹⁸⁵ Variabilité du cours du sucre (NYSE) 2015-2018

mais la sélection et la culture des micro-algues se sont révélées difficiles, ces organismes vivant dans un milieu très dilué.

Les micro-algues ont un double métabolisme, un en obscurité, l'autre en présence de lumière. En absence de lumière, les algues sont capables de transformer du sucre en produits d'intérêt. Cependant, aucun des essais n'a abouti à un bilan global favorable. En présence de lumière, la photosynthèse améliore fortement le bilan et il est possible de produire des molécules d'intérêt.

Les meilleurs rendements sont obtenus sous atmosphère enrichie en CO₂ propre, ce qui impose d'installer les grandes installations à proximité de producteurs de CO₂ (centrales thermiques, usines d'incinération ou de chauffage) avec une installation de purification du CO₂. Compte tenu de la dilution du milieu de culture¹⁸⁶, la chaîne d'extraction – purification et l'épuration des eaux sont plus coûteuses que dans les procédés fermentaires. L'étape de concentration de la phase d'extraction reste un poste de coût financier et énergétique non encore résolu. A ce jour et au cours actuel du pétrole, le bilan économique reste défavorable à la culture des micro-algues pour la production de biocarburants.

Par contre, la production de molécules dont le cours est plus nettement élevé est compétitive et certains sociétés se sont réorientées vers d'autres marchés tels la cosmétique ou les compléments alimentaires.

L'avantage majeur des micro-algues est une emprise au sol plus limitée en mode autotrophe¹⁸⁷ et en photobioréacteur que les cultures d'oléagineux et une absence d'utilisation pour l'alimentation humaine et en moindre conflit de terres avec les cultures et les espaces naturels. En supposant que les rendements obtenus sur les démonstrateurs soient reproductibles à l'échelle industrielle, une surface de 5 000 km²¹⁸⁸ permettrait de produire 10,5 millions de tonnes de biodiesel ou équivalent, soit le volume actuel de gazole non routier (4,3 Mt/an¹⁸⁹), et du carburéacteur (6,5 Mt/an) consommé en France.

Il est à relever qu'elles peuvent être source d'huiles, et d'amidon.

Leurs inconvénients majeurs sont un taux de croissance limité par rapport à des bactéries en mode hétérotrophe¹⁹⁰, la faiblesse des concentrations obtenues, dans les cultures en milieu ouvert des surfaces limitées en milieu lagunaire et le risque de maladies commun aux monocultures et, dans les cultures en photobioréacteur, l'approvisionnement en CO₂. Il faut en effet environ 4 tonnes¹⁹¹ de CO₂ par tonne de bio-gazole produit.

¹⁸⁶ 98% d'eau, à comparer à 80% - 85% d'eau dans les procédés de fermentation.

¹⁸⁷ Mode autotrophe : Utilisation du métabolisme de l'algue avec exploitation de la photosynthèse, ce qui suppose un éclaircissement.

¹⁸⁸ Source CEA, 5 000 km² représentent 9 ans d'urbanisation au rythme des années 2012-2016.

¹⁸⁹ Source CPDP

¹⁹⁰ Mode hétérotrophe : utilisation du métabolisme de l'algue sans exploiter la photosynthèse, ce qui suppose de lui fournir des nutriments carbonés.

¹⁹¹ Source Mission, d'après tests CEA. Ce rendement dépend et de l'algue cultivée, et des procédés de traitement. Les meilleurs taux sont obtenus par liquéfaction hydrothermale, avec ou sans association avec pyrolyse hydrothermale.

Il est à noter l'existence de nombreux brevets sur la stimulation de micro-organismes par stress physique des micro-organismes, dont un brevet américain US 2011/0117603 A1 de Piparia et al. dont certains articles ciblent les bioréacteurs. La France est peu présente dans ce domaine.

Cycle des transformations de la biomasse

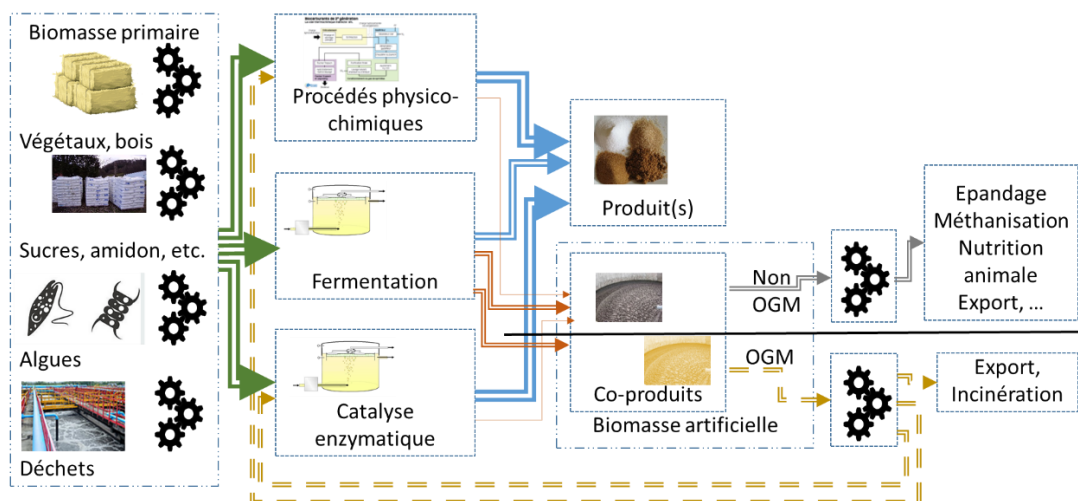


Figure A5-2 Cycle de transformation de la biomasse (source Mission)

Dans son cycle de vie, la biomasse à vocation industrielle subit une première transformation pour pouvoir être traitée par fermentation, catalyse enzymatique ou par des procédés physicochimiques pour produire. Les coproduits des procédés physico-chimiques et par catalyse enzymatique sont, compte tenu des taux de conversion, en faible volume. Les coproduits des procédés fermentaires représentent une part importante des intrants et, comme ils sont formés de composés organiques riches en protéines, une biomasse artificielle et une matière première pour d'autres transformations. La législation européenne ayant des dispositions spécifiques pour les produits contenant des OGM, les flux de biomasse artificielle issus de fermentations par OGM de doivent suivre des circuits spécifique. Ceux-ci sont représentés sur la figure A5-2. Les débouchés peuvent être plus larges que l'incinération ou l'export, et alimenter une part de la production biosourcée.

Annexe 6 – Développer une filière innovante de bio-production Santé par l'émergence de technologies de rupture (produits biologiques et thérapies innovantes)

A6 - 1 Description du contexte et Enjeux

Les médicaments biologiques deviennent incontournables et amènent à des améliorations thérapeutiques prouvées dans de multiples domaines, aussi bien dans des pathologies largement répandues, notamment l'oncologie, l'immuno-inflammation, que dans des maladies rares. En effet, les défis de santé actuels amènent tous les acteurs spécialisés dans les Sciences du vivant, à développer des stratégies thérapeutiques innovantes, spécifiques et mieux tolérées, faisant appel à des molécules complexes voire des systèmes biologiques (mAbs multi-spécifiques, nanobodies, siRNA, cellules, vecteurs viraux etc.). L'arrivée de ces nouvelles approches thérapeutiques, incluant la thérapie génique et cellulaire, vont révolutionner les thérapies de demain. Les innovations thérapeutiques reposent donc de moins en moins sur les molécules issues de la synthèse chimique, mais sont majoritairement d'origine biologique : Déjà 4 médicaments nouveaux sur 10 sont des médicaments biologiques en 2017, et ce ratio ne cessera de croître dans les années à venir. Dans un article récent de *Nature Reviews Drug Discovery*, 1287 produits en immuno-oncologie sont en phase clinique, une augmentation de 42% en un an, principalement issues de médicaments biologiques.

En conséquence, **le marché des médicaments évolue vers une place de plus en plus prépondérante de ces thérapies biologiques** : il représente déjà une part importante (200 Mds\$ sur 1000 Mds\$ pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique) et croissante (EvaluatePharma estime que, entre 2008 et 2022, la part des médicaments biologiques dans l'ensemble des médicaments sera passée de 17% à 30%). Il y a tout lieu de supposer que la croissance future des ventes de bio-médicaments continuera à un taux approximatif de 15%, correspondant à peu près à un doublement des ventes d'ici 5 ans. De plus, le marché des bio-similaires verra une forte augmentation durant les prochaines années, augmentant d'autant les besoins de la production de ces médicaments. En effet, le marché mondial des bio similaires représente un revenu de 2,5 M\$ en 2014 et devrait générer un revenu d'environ 26,3 M\$ en 2020, avec un CAGR de 49,1% entre 2015 et 2020.

La production des futures thérapies innovantes biologiques présente donc un enjeu compétitif majeur. Ceci est particulièrement relevant, dans un contexte d'érosion de la production pharmaceutique française. Celle-ci est passée, en une décennie, du 1er au 4ème rang des nations européennes (rapport AEC Partner 2018). Ce déclin relatif appelle à une relance énergique de la politique industrielle, et a fait l'objet de mesure particulière dans cadre du dernier CSIS. **Accélérer nos capacités de production des thérapies innovantes (y compris pour la thérapie génique et cellulaire), c'est offrir à la production pharmaceutique française une occasion unique de retrouver sa position de leader en Europe.**

Cependant, la production de ces thérapies innovantes, à des coûts abordables, et au plus près du malade, est confrontée à des problématiques technologiques et économiques majeures.

Avec les techniques actuelles, cela a un impact important sur le coût de ces thérapies innovantes, doublé de difficultés d'approvisionnement régulières, à cause notamment de deux fondamentaux :

- d'une part, contrairement aux médicaments chimiques, dont la production n'est pas un facteur de coût essentiel, les médicaments biologiques s'appuient sur des techniques de production récentes nécessitant d'être encore largement optimisées ; les pertes en rendement, les contrôles qualité renforcés renchérissent significativement le coût de

production ; certaines thérapies n'atteignent pas le stade de l'industrialisation, tant les barrières économiques et technologiques sont importantes.

- d'autre part, ces médicaments aux mécanismes d'action complexes ciblent des populations réduites alors que les coûts fixes de R&D et d'immobilisation industrielles explosent, ceci renchérit encore davantage le coût du traitement par patient

Sans amélioration drastique des technologies de production des bio-médicaments, non seulement certains médicaments de thérapies innovantes ne verront pas le jour, mais une inéquité d'accès au traitement deviendra inévitable. Le prix des thérapies innovantes remettront en cause la soutenabilité du système de soins et risquent de freiner sa diffusion auprès des patients.

De même que le développement de notre industrie pharmaceutique chimique et de vaccins a constitué un enjeu **d'indépendance sanitaire stratégique** ces 50 dernières années, la mutation de notre outil industriel pour produire des biomédicaments est essentielle pour garantir notre indépendance sanitaire et des conditions d'accès à ces médicaments prometteurs équitables pour les patients.

Un changement radical de paradigme dans les processus de bio-production est donc indispensable pour garantir un meilleur accès aux innovations de demain et garantir notre indépendance sanitaire.

Avec l'émergence de nouvelles technologies (révolution numérique, capacité grandissante à modifier synthétiquement l'ADN, nouveaux capteurs intelligents, organoïdes, développement de la nanoélectronique et micro-fluidique, robotique, ...) il est maintenant possible d'envisager des approches technologiques totalement disruptives pour une bio-production intelligente bien plus performante que par le passé et ainsi multiplier la productivité par un facteur 100 au moins ; essentiel pour la production des nouvelles thérapies innovantes de demain.

L'évolution radicale des technologies de bio-production représente donc un enjeu compétitif essentiel à saisir pour la France. Elle a tous les atouts pour cela.

A6 - 2 Description générale du projet :

Notre proposition vise à mettre en place un programme d'envergure pour **faciliter l'émergence des ruptures technologiques dans la bio-production des thérapeutiques innovantes du futur, répondant aux défis des industriels.**

Ceci permettra ainsi de **créer une filière d'excellence** autour de la découvertes et production des thérapies biologiques innovantes du futur.

Les objectifs de ce programme sont triples :

- Permettre aux industriels un gain de productivité de 100x à l'horizon de 10 ans ('X100'), permettant un accès optimisé aux traitements innovants, au bénéfice du patient.
- Renforcer la filière (notamment par la formation) et l'attractivité de la France, avec pour ambition de devenir le leader européen dans cette nouvelle économie (horizon 5-10 ans), renforçant ainsi notre indépendance en terme d'approvisionnement.
- Créer un tissu de start-up / PME, issues de ces technologies de rupture (court et moyen terme), tout en favorisant l'émergence, le développement d'ETI nationales sur ce secteur, permettant la création d'emplois nouveaux.

L'initiative est basée sur un consortium public-privé d'envergure, permettant d'articuler la mise en place de projets de ruptures technologiques dans la bio-production, levant les verrous industriels, et ayant pour vocation l'industrialisation des résultats sur site industriel en France. Elle s'articule autour

de plateformes ayant un ancrage territorial fort et une gouvernance commune simple selon les caractéristiques suivantes:

- Les projets disruptifs auront pour point de départ les besoins concrets des partenaires industriels, qui pourront ensuite intégrer les solutions proposées dans leurs entreprises.
- Les projets seront initiés par un réseau académique d'excellence avec des industriels (PME/Start-up/grand groupes) ayant des solutions innovantes, permettant d'apporter ces solutions de rupture (modèles d'innovation ouverte) :
 - Ces solutions pourront être testées dans des pilotes industriels (accélérateurs/lignes pilotes qui pourraient être hébergés par les industriels ou des plateformes existantes).
 - Ces ruptures technologiques permettront aussi l'émergence d'un tissu d'entreprises innovantes à travers la création de start-ups incubées dans des incubateurs dédiés localisés au cœur des plateformes ayant intégrées le consortium.
- En support de toutes ces activités, il est indispensable de développer les formations (académiques et métier) et l'employabilité de la main d'œuvre du 21^{ème} siècle, capable de répondre à ces nouveaux défis technologiques. L'apport des nouvelles technologies numériques permettra la mise en place de jumeaux numériques utile à ces activités.

Les projets de rupture, initiés afin de répondre aux verrous identifiés par les industriels et concourant à l'objectif d'amélioration d'un facteur 100 de la productivité des molécules innovantes, **s'articuleront autour des axes suivants, qui pourront s'enrichir au décours du projet, en particulier pour la thérapie génique et cellulaire:**

a) Améliorer les rendements intrinsèques de l'expression et de la purification des molécules biologiques et systèmes biologiques d'intérêt

L'amélioration de nos processus de bio-production, passera tout d'abord par l'unité élémentaire de production, à savoir la cellule. Il est donc impératif d'inclure dans ce programme des activités visant à définir de nouveaux concepts disruptifs concernant l'expression des molécules par la cellule - ou systèmes biologiques d'intérêt -, en amont (screening combiné d'entités thérapeutiques, clones et variants, ingénierie cellulaire, ...) , et celle de la purification (pendant indissociable qui consiste à isoler le produit d'intérêt du substrat d'expression) sont les clefs de l'amélioration des rendements théoriques en matière de bio-production. La compréhension et l'optimisation des paramètres de ces processus restent encore à décrypter très en amont (choix des lignées cellulaires, paramètres environnementaux de la production, etc..). L'introduction de techniques nouvelles issues de méthodes et d'équipements de caractérisation d'autres secteurs pourrait également être investiguées pour améliorer les techniques de purification (ex : Nouvelles techniques de micro-fabrication permettant de fabriquer de nouvelles membranes avec des pores spécifiquement adaptés aux séparations envisagées ou encore le développement de nouvelles résines de purification).

b) Réduire la variabilité des étapes de production par le contrôle en ligne de la production biologique

La détection et la caractérisation rapide et à faible concentration des molécules, virus, bactéries etc. d'intérêt constitue l'un des verrous majeurs et la source d'avantages compétitifs indéniables dans le contrôle en ligne, si possible in situ, et la maîtrise de la variabilité des processus de bio-production et donc l'amélioration des rendements. Ceci passe par une réelle innovation en matière de capteurs et d'interface digitaux/biologiques, mais également de systèmes embarqués (hardware et software) performants pour gérer en ligne ou dans l'équipement de diagnostic le traitement des informations.

Pour ce faire, les écosystèmes français du numérique et de la santé pourront mettre leurs compétences en commun pour relever ces défis et faire émerger des solutions innovantes et performantes.

c) Nouveaux modes de production pour répondre aux défis de la personnalisation

La personnalisation des thérapies et bio-médicaments pose par ailleurs la question de la pertinence des standards actuels de mode de production, calqués initialement sur la recherche de grosses quantités d'une même molécule. Or la possibilité de faire « à façon » le produit peut s'avérer indispensable (down-sizing), et doit être maîtrisée au même degré de qualité et de rendement que dans le cas d'une production de masse. Ainsi, l'objectif serait de pouvoir à terme avoir des systèmes de production complètement asservis, avec des systèmes de régulation des conditions de culture en temps réels, des systèmes autonomes utilisant un ensemble de capteurs online pour monitorer le processus et un système d'intelligence artificielle, pour analyser les données et ajuster/corriger les paramètres de culture de façon à garantir une qualité constante et parfaitement maîtrisée du produit final

d) Comprendre et anticiper les défis de l'industrialisation d'un bio-médicament : développer des outils de simulation et d'intelligence artificielle pour co-concevoir le produit et son procédé de fabrication

La co-conception d'un produit et de son mode de fabrication est un concept qui a pu faire ses preuves dans de nombreux secteurs industriels. Elle est particulièrement utile lorsque les performances du produit dépendent drastiquement des technologies de fabrications, ou inversement, lorsque que le processus de fabrication et sa performance est intimement lié au produit. Le développement d'outils de conception logiciel pourrait permettre un gain de temps et d'économie de lots de mise au point considérables.

Les technologies de rupture issues de cette recherche de pointe, compétitive au niveau international, seront ainsi la base à la création d'un tissu riche de start-ups et renforceront le portefeuille des PME/ETI innovantes qui collaboreront à ces projets de recherche, attirant des investissements privés ciblés.

Objectifs du projet

Une opportunité unique pour la France de devenir leader en Bio Production en Europe à moyen terme



Devenir le **leader européen** en Bio Production d'ici 5-10 ans



Sécuriser au moins **40 Md€ de valeur ajoutée industrielle** d'ici 5-10 ans vs les ~5 Md€ actuels



Créer plus de **130 000 emplois en France** d'ici 2030

Annexe 7 : Production européenne de médicaments biologiques

Cartographie des sites de productions de médicaments et princeps et biosimilaires biologiques autorisés sur le marché en 2017 (Source LEEM)

Comme le même procédé de bio-production mis en place pour produire le même médicament en deux installations différentes peut conduire à des produits différents, chacun dispose de sa propre AMM.

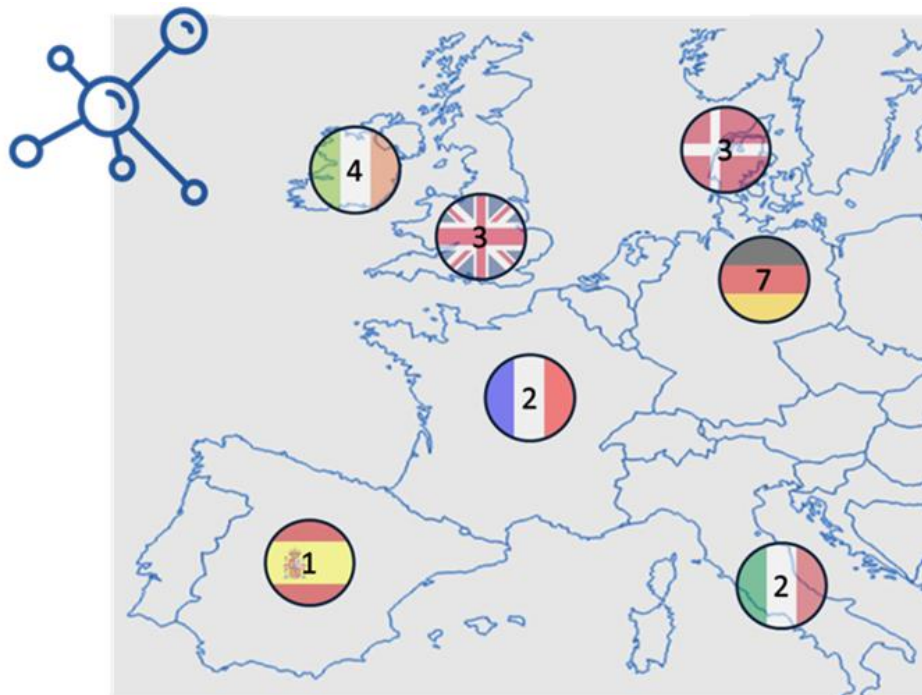


Figure A7-1 Nombre de sites enregistrés « fabricant » par pays en 2017 – Princeps biologiques - 22 AMM



Figure A7-1 Nombre de sites enregistrés « fabricant » par pays en 2017 –Médicaments biosimilaires - 15 AMM

Annexe 8 : Projets CSF alimentaire

A8 – 1 Protéines du futur, pour faire de la France un leader mondial des nouvelles sources protéiques

Objectifs :

- *Soutenir des projets de R&D pour lever des verrous sur la qualité nutritionnelle d'un large panel de protéines*
- *Mettre en place un référentiel sensoriel commun afin d'accélérer le développement et l'industrialisation d'une large gamme de produits*
- *Définir et mettre en œuvre un plan d'actions de communication auprès du grand public ; définir et mettre en œuvre un plan d'accompagnement des entreprises à la réglementation pour faciliter l'introduction sur le marché de produits et solutions innovantes*
- *Accompagner les start-up du secteur dans leur développement et leur financement*

Pilotage global : Protéines France, GT spécifiques : Etat + Protéines France

Livrables: référentiel méthodologique, qualité nutritionnelle, outils de sélection, communication, accompagnement et financement « Novel food »

Engagements

- *Etat: Financement PIA et Thématique « protéines du futur » dans les appels à projet (Agriculture et agroalimentaire de demain)*
- *Filière: cofinancement et co-pilotage GT Communication et « Novel food ».*

A8 – 2 Ferments du futur, Interactions Aliments-Ferments-Microbiotes : anticipation et bioproductions

Modèle: Plateforme de type Toulouse White Biotechnologie

Objectifs :

- *Créer une association de recherche collaborative*
- *Mettre en place une plateforme de recherche précompétitive et compétitive*

Pilotage global : Industrie

Livrables: programme de R&D d'actions pré-compétitives et centre de démonstration (installation et équipes) en TRL 6

Engagements

- *Etat: Financement PIA, Appel à projet sur la plateforme*
- *Filière: Cofinancement PIA.*

Annexe 9 : Listes d'entreprises

A9 – 1 Start-ups de la bio-production en Chimie

START UP	Effectif	Dép	PRODUITS	TECHNOLOGIES/COMPETENCES	BUSINESS MODEL	Lien
ABOLIS BIOTECHNOLOGIES	5	91	Développement de microorganismes pour mise au point de procédé respectueux de l'environnement	Production de microorganismes à façon pour des produits naturels ou non naturels. Biologie synthétique	CRO	GENOPOLE Evry, lien ISSB JL Faulon
AB SYNTH		91	plateforme biologie synthétique		Projet	Evry, Genopole
AFYREN	6	63	Ingénierie en microbiologie, chimie verte et bioprocédés	Technologie fermentation mixte, transformation de la biomasse pour des molécules d'intérêt	CRO- Service /diversification dans l'analytique pour la méthanisation	lien Univ Blaise Pascal Clermont Ferrand
ALDERYS	32	91	Production de produits issus de la ressource renouvelable . Flavonoïdes (acquisition EVIAGENICS)	Ingénierie biologique via des levures	Partenariat Adisseo, Lesaffre, Gnosis Advanced	Sur Gépole Evry. Support du fond EMERTEC
AMEBOA	46	69	Production d'amibes capables de dégrader les biofilm des tours réfrigérantes	sélection d'une amibe non pathogène. Culture d'amibes et conservation.	Dvt industriel et commercial. Vente de produits propriétaires.	TWB
ARBIOM	40	91	Bioraffinerie 2nd génération; Obtention de sucres C6 et C5 , de lignine,	Dégradation de la biomasse lignocellulosique avec de l'acide phosphorique et ds cocktails enzymatiques adaptés.	lien entité US Noton.	Filiale FR d'une entité US Opta-Fuel. Sur le Gépole d' Evry. Collaboration avec Deinnove sur la bioraffinerie/ ex Biométhode
ANTOFENOL	2 à 5	34	Agriculture	Produit de Biocontrôle par extraction	Développement de produits pour commercialisation	
CLEAN CELLS	39	85	Pharma	R&D Biotech		
ENALEES	5	91	Diagnostic moléculaires, détection d' ARN ou ADN de pathogènes des animaux	Biologie moléculaire	Développement de systèmes propres. Commercialisation directe.	GENOPOLE Evry
ALGAIA (ex EVIAGENICS)	70	29	Extrait des microalgues. Recentrage stratégique suite vente activité à ALDERYS	Cultures d' algues et extration de matières actives	Développement de systèmes propres. Commercialisation directe.	fond EMERTEC, CEA Investissement, CapDecisf Management
ENOBRAQ	2	31	Captage CO2 , production d'éthanol par Syngas avec un mélange CO2 hydrogène	Biotechnologie industrielle	Cession de licence d' exploitation	SOFFINOVA PARTNERS.
ENOETROPICS	<10		Bromélaïne issu de déchets production	Biotechnologie industrielle		
GLOWEE	6	91	Micro-organismes luminescents			
INNOVAFEED	35	R&D 91, prod 62	remplacement des protéines végétales par des farines, des huiles et des bioactifs dérivés d'insectes			GENOPOLE Evry
METAFORA	6 à 9	75	Sondes pour reconnaître les transporteurs de nutriments à la surface des cellules			Evry, Genopole
NOVOLYZE	10 à 19	21	Souche modèle pour validation des techniques de décontamination			Evry, Genopole
OLYGOSE	12	60	GOS à partir de glucose de lait de petits pois	Technologie enzymatique, purification	Exploitation en direct , financement par partenaires	fourniture lait chez Roquette
YNSECT	37	91, 80	Protéines dérivées d'insectes pour l' alimentation animale plus chitine et huiles.	Valorisation protéines et chitine pour l' alimentation animale. Elevage d'insectes automatisé.	Financemen par des fonds	EMERTEC Gestion et Demeter Partners (1,8 M€), NEW PROTEIN CAPITAL (5,8 M€).
CARBIOUS	40	63	Greffage de catalyseurs enzymatiques dans les plastiques pour faciliter leur dégradation	Mise au point de catalyseurs spécifiques (améliorés) et techniques de greffage.	Développement de produits propriétaires et partenariats (le plus récent annoncé avec Limagrain)	Investisseurs. Appel au public.
DEINOVE	80	34	Développement de procédés autour du Deinococcus	Biologie synthétique. Mise au point de procédés et extraction.	Cession de licence d' exploiraton	Investisseurs . Appel au public.
METABOLIC EXPLORER	65	63	Développement de procédés avec ingénierie métabolique. Divers axes (ie L méthionine)	Biologie synthétique. Mise au point de procédés et extraction.	Création de co- entreprises avec des partenaires ou développement propres.	Appel aux public.
GLOBAL BIOENERGIES	60	91	Production d' isobutène par fermentation.	Souche aux voies métaboliques revisitées (biologie synthétique). Evaporation du produit.	Cession de licence d' exploitation	Investisseurs dont certains industriels (Arkema, Audi..). Appel au public.
CARBOLICE	13	63	Partenariat Limagrain et Carbios sur recyclage du PET avec des enzymes			
EVERTREE	5	60	Partenariat entre Avril et Biopolymer Technologie (Israël)	Tourteaux recyclés pour matériaux composites (colle)		
BIOPHENOL	2	91	Fractionnement d'huile issue de pyrolyse, extraction des phénols			
PILI BIO	3	31	Colorants	Synthèse par combinaison de fermentation et de conversion enzymatique de sucres		

A9 – 2 Acteurs Micro-algues

SOCIETES	Effectif	Dép	PRODUITS	COMPETENCES	Liens
ALGAMA	6 à 9	91	Les microalgues pour l' alimentation humaine (boissons, nourriture)	Marketing, cullinaire, scientifique , screening d' actifs	Evry , Génopole
ALGANELLE	3 à 5	73	Acide hyaluronique	Stade R&D sur la production d' acide hyaluronique avec les microalgues.	Novacap, investisseur minoritaire en mai 2015
ALGOBIOTECH	4	91	Microalgues pour alimentation , phytothérapie, cosmétique, diagnostique	R&D , développement	Evry , Génopole
ALGOSOURCE TECHNOLOGIES	6 à 9	44	Extrait de spiruline Spirulysat (phycocyanine), extrait de magnésium marin du sel de Guérande	AlgoSource propose une gamme complète de services allant de l'ingénierie de la production à la valorisation industrielle des microalgues.	
FERMENTALG	64	33	Production de Omega 3 pour alimentation humaine et animale : EPA (EicosaPentaenoic Acid – Acide eicosapentaénoïque) et de DHA (Acide docosahexaénoïque). Pigments et vitamines A E B1 B3 pour la cosmétique. Molécules plateforme pour la chimie verte, biocarburants.	Technologie de rupture permet, grâce à l'exploitation des propriétés uniques des microalgues, de produire des molécules d'intérêt telles que des omégas 3, des colorants, des antioxydants, des hydrocarbures. La mixotrophie à dominante hétérotrophe, dernière génération de culture développée par Fermentalg, permet de produire des molécules algosourcées en couplant à la fois les avantages de l'autotrophie et de l'hétérotrophie	Association avec AVRIL pour la commercialisation des EPA et DHA
GREENSEA	8	63, 34	Pigments fluorescents, cosmétique	Microalgues et cyanobactéries exotiques et extrémophiles	Greentech
KYANOS Biotechnologies	1 à 2	31	Microalgues pour les colorants et compléments alimentaires, vitamine B12.	Développent un procédé de production de micro algues Cyclotrophique	
MICROPHYT	14	34	Microalgues pour cosmétique , colorants alimentaires	R&D, industriel. Unité de production dans le Gard. Conception et assemblage de photo-réacteurs	
METABOLIUM	10	93	Les produits développés proviennent d'une part de la plateforme d'évolution-sélection de micro-organismes et d'autre part d'un procédé d'enrichissement de microalgues en Sélénium organique (ALGOSELEN)	Travaux de Recherche et Développement (R&D) en prestations de service destinées aux industriels ou des applications propriétaires qui sont ensuite licenciées à l'Industrie.	