

BIOTECHNOLOGIES : La nouvelle révolution industrielle

Si le charbon a été le moteur de la révolution industrielle du XIX^e siècle, le vivant a tout l'air d'être celui du XXI^e. Progressivement, les biotechnologies pénètrent les processus de fabrication traditionnels. La bioproduction n'en est qu'à ses balbutiements, mais, placée sous le signe du développement durable, son avenir semble radieux. Revendiquant une place au soleil, la France met en place des mesures incitatives afin de favoriser ces innovations biologiques...



DR Genopole

Ces derniers temps, tout le monde se met au Bio. L'industrie n'échappe pas à la tendance. Plus qu'une mode temporaire, il s'agit bel et bien d'une révolution technique. On connaissait déjà, en agroalimentaire, les levures employées pour la fermentation dans l'industrie de la bière. Voilà que les

biotechnologies impactent maintenant les secteurs de la pharmacie, chimie, cosmétique, et de l'environnement. D'après un rapport du ministère de l'Industrie intitulé « Technologies clés pour 2010 », le marché mondial des biotechnologies industrielles représentait 50 milliards de dollars en 2006

et pourrait atteindre 160 milliards en 2010. De son côté, la banque Burrill & Company estime qu'aujourd'hui, « plus de 20 % des nouveaux médicaments lancés dans le monde sont directement issus des biotechnologies, et 80 % des médicaments en cours de développement proviennent des découvertes ou des outils biotechnologiques ». Mais que sont les biotechnologies au juste ?

Les biotechnologies industrielles consistent à remplacer les méthodes classiques de fabrication, transformation ou dégradation chimiques, par des méthodes biologiques employant des micro-organismes (bactéries, levures, moisissures...), véritables usines vivantes qui produiraient toutes les substances nécessaires aux industriels. Pour déclencher ces réactions, plus besoin d'énergie fossile ou de produits chimiques. De ce fait, le principal intérêt des procédés biologiques est avant tout environnemental.

Les professionnels distinguent les biotechnologies « rouges », qui ont permis l'essor de nouveaux médicaments



Unité de Bioproduction.

DR Genopole

et vitamines, des biotechnologies « blanches », qui ont des applications dans les secteurs de la chimie et de l'environnement.

Ce nouveau mode de production Bio permet de nombreuses applications. Par exemple, dans l'industrie chimique, certains micro-organismes produisent des molécules entrant dans la composition de matériaux (plastiques, cosmétiques, encres, détergents, peintures...). C'est sur ce principe que Novozymes, une société danoise, a mis au point une enzyme industrielle baptisée Celluloft qui permet d'augmenter la douceur des tissus en coton, ainsi que la vivacité des couleurs. Aux USA, le chimiste Dupont exploite une usine capable de produire des milliers de tonnes de propanediol. Ce dérivé de l'amidon, obtenu grâce à une bactérie génétiquement modifiée, sert d'ingrédient de base à un bioplastique. De la même manière, un spécialiste du textile a inventé des vêtements dont les fibres textiles sont issues de l'amidon de maïs transformé par des levures en un biopolymère comparable au polyester.

L'industrie minière également utilise des bactéries pour extraire les minerais et métaux lourds (biomining) ou améliorer les modes de nettoyage et de transformation du charbon pour des usages chimiques et énergétiques (bioprocessing).

Les entreprises dans les starting-blocks

« Aujourd'hui, à peine 1 % des micro-organismes présents sur notre planète ont été isolés, cultivés et étudiés », déclare Jean Weissenbach, directeur du Génoscope à Evry, le centre national de séquençage. Une course a démarré entre les entreprises du secteur afin d'identifier en premier les gènes qui présentent un intérêt industriel. Les jeunes entreprises innovantes spécialisées dans les Biotechnologies pourraient être qualifiées de « Start-up » sans rougir, vu les fonds importants qu'elles soulèvent pour s'assurer un développement rapide.

Un embryon de marché promis à un bel avenir n'a jamais manqué d'attirer des investisseurs. Ainsi, en 2007, 625 millions d'euros ont été investis dans les sociétés dédiées aux sciences de la vie, dont 489 millions d'euros levés par les entreprises sur le marché boursier et 126 millions d'euros levés auprès des investisseurs en capital-risque. Mais à quoi ressemble donc une Start-up Biotech ? Voici un petit échantillon de jeunes pousses :

- Novagali Pharma au secours de la sécheresse oculaire

Novagali Pharma est une société pharmaceutique émergente, spécialisée en ophtalmologie. Ses chercheurs, spécialisés dans la physiologie, l'anatomie et les pathologies de l'œil, mettent au point de nouvelles approches afin de développer des produits ophtalmiques de pointe, destinés aux trois segments de l'œil. Grâce à ses deux plateformes technologiques brevetées « Novasorb » et « Eyeject », la société a développé un large éventail de produits innovants destinés au traitement des principales affections de l'œil

mais aussi des pathologies plus rares.

Le premier produit issu du panel Novagali Pharma à être commercialisé s'appelle « Cationorm ». Une émulsion cationique innovante pour le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire.

Le syndrome de l'œil sec est la deuxième cause de consultation en ophtalmologie. Cette maladie toucherait environ 100 millions de personnes dans le monde et 14 % des adultes de plus de 40 ans.

« Le lancement de Cationorm est particulier pour nous car il s'agit d'une première qui marque l'aboutissement de longues années de travail pour toute une équipe et nous sommes aujourd'hui très fiers de l'innovation que représente Cationorm pour le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire », commente Jérôme Martinez, président du directoire de Novagali Pharma. Formulé sans conservateurs, Cationorm est présenté en conditionnement de 30 unidoses stériles.



DR Novagali Pharma

« Cationorm », une émulsion cationique innovante pour le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire, produite grâce aux biotechnologies.

- WatchFrog pour mesurer l'effet des polluants

WatchFrog commercialise des solutions innovantes pour détecter et cribler une grande variété de molécules pharmaceutiques, cosmétiques ou chimiques. La nouvelle génération de tests proposés par WatchFrog correspond à des petites larves d'amphibiens qui s'allument (émission de fluorescence) lorsqu'une fonction biologique est activée. Mesurant quelques millimètres, ces petits organismes modèles sont compatibles avec des outils semi-robotisés de lecture qui permettent de suivre et mesurer l'effet de polluants dans l'environnement, dans les eaux des boissons, les eaux de surfaces, les rejets industriels, ou encore les boues...

- Biométhodes convertit la biomasse en bioéthanol

Biométhodes est spécialisée en ingénierie des enzymes. L'entreprise a industrialisé une technologie destinée à convertir la biomasse lignocellulosique (non alimentaire : déchets agricoles, entre autres) en Bioéthanol. Ceci fait de Biométhodes un acteur maîtrisant l'ensemble des savoir-faire nécessaires au développement des projets de produc-

tion de biocarburants de deuxième génération. Le procédé repose sur des enzymes améliorées, et sur des conditions physicochimiques douces. Contrairement aux procédés couramment utilisés, cette nouvelle technologie ne nécessite ni l'emploi de hautes pressions, ni des températures très élevées pour séparer efficacement la biomasse des déchets agricoles en ses trois composants essentiels, la cellulose, l'hémicellulose et la lignine.

Outre le bon rendement de production d'éthanol de deuxième génération à partir de la fermentation des sucres, ce procédé permet également de valoriser les produits dérivés à haute valeur ajoutée, tels que la lignine et l'acide acétique.

- Eco-Solution progresse dans le domaine des algo-carburants

Installée sur le parc technologique Biocitech, près de Paris, Eco-Solution a levé près de 9,5 millions d'euros auprès d'investisseurs privés. Cette société a pour mission de renforcer les performances globales des processus biologi-

ques industriels en élargissant la biodiversité microbienne. Eco-Solution a développé une plate-forme technologique qui lui permet de sélectionner et de développer des micro-organismes dont les performances permettent de satisfaire aux impératifs environnementaux et réglementaires des industriels.

Les premières applications commercialisées par Eco-Solution touchent le domaine de l'environnement, notamment l'amélioration du traitement des eaux usées industrielles et le traitement de l'azote ammoniacal des eaux urbaines. La société développe également de nouvelles applications visant à améliorer les procédés biologiques de production de biocarburants à partir de micro-algues enrichies, lesquels micro-organismes utilisent l'énergie solaire comme seule et unique ressource énergétique. « Eco-Solution fait une avancée importante dans le développement des algo-carburants », indique Dominique Duvauchelle, président d'Eco-Solution. « La production de carburants à base de micro-algues est une réponse sans précédent à la limitation des ressources minérales et aux

Genopole accueille les bébé-entreprises dans ses éprouvettes

Où produire aujourd'hui en France, les molécules d'intérêt qui donneront naissance aux médicaments de demain ? C'est pour répondre à ce réel besoin des entreprises de biotechnologies, que Genopole a créé le Centre de Bioproduction. Cette surface de 1 300 m² dédiée à la production de protéines thérapeutiques et d'anticorps monoclonaux, ouvre ses portes au cœur de la vallée de la génétique, à Evry-Corbeil, en région parisienne.

« De nombreuses entreprises étaient jusqu'alors contraintes de sous-traiter à l'étranger la production des molécules issues de leur recherche.

Aujourd'hui, grâce à la création du Centre de Bioproduction Genopole et à son important dimensionnement, toute société pourra disposer d'un lot clinique, produit par une équipe de spécialistes, dans un délai acceptable et respecté, mais aussi à un prix compatible avec les possibilités d'investissement de jeunes sociétés de biotechnologies », explique Alain Métayer, responsable du programme bioproduction à Genopole.

Genopole accueille sur son site et favorise la création d'entreprises de biotechnologies, en aidant les porteurs de projet à créer leur entrepri-

se et en les accompagnant du premier jour jusqu'à la validation par le marché ou la commercialisation de leurs produits. Start-up ou entreprises d'envergure qui ont souhaité profiter d'un environnement propice à l'innovation et au développement, ce sont aujourd'hui plus de 64 entreprises de biotechnologies qui font partie du portefeuille Genopole.



DR Genopole

Genopole compte 22 laboratoires publics de recherche, dont 2 centres nationaux, et 16 plateformes technologiques et plateaux techniques mutualisés. Au total 84 253 m³ sont dédiés aux laboratoires de recherche et aux entreprises de biotechnologies.



DR Genopole

problèmes posés par les agro-carburants qui consomment des ressources agricoles normalement dédiées à la satisfaction des besoins alimentaires », ajoute-t-il.

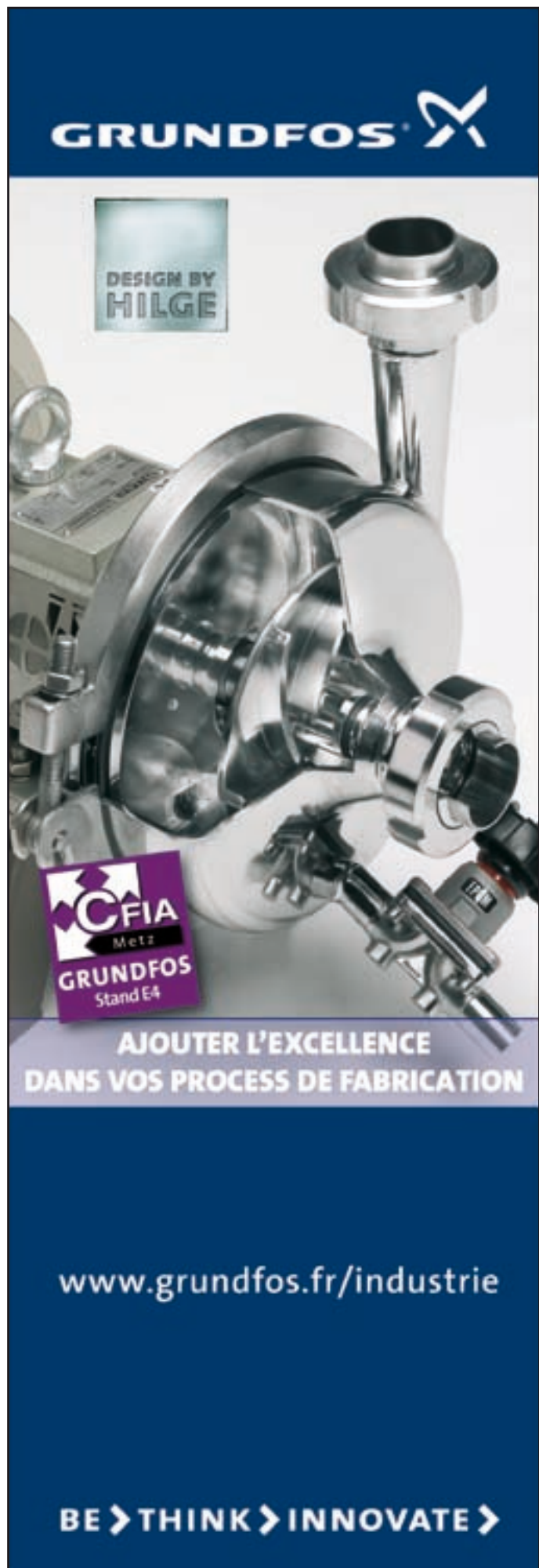
Bioproduction : mauvais départ pour la France

Avec un marché biopharmaceutique en forte croissance, les besoins de production de molécules thérapeutiques sont grandissants. Entre 2009 et 2011, les capacités de bioproduction dans le monde augmenteront de 25 %. La plupart des unités de production de lots commerciaux sont installées aux États-Unis et en Europe du Nord (Pays-Bas, Irlande, Royaume-Uni et Danemark).

La France accuse encore un large retard. Pour qu'elle puisse rester dans la course, elle devra pouvoir attirer les investissements nécessaires à la création d'unités de production. Une étude intitulée « Bioproduction en 2008, état des lieux et recommandations pour l'attractivité française », conduite conjointement par le LEEM – représentation des entreprises du médicament en France – et Genopole, premier bioparc français dédié aux biotechnologies, met en évidence la nécessité pour les industriels de prendre le virage de la bioproduction et pour les pouvoirs publics d'établir un environnement attractif pour favoriser l'implantation d'unités de production en France. L'étude montre que 104 nouveaux biomédicaments devraient être commercialisés d'ici 2012.

Cette étude dresse également un état des lieux des implantations d'unités de bioproduction en Europe et dans le reste du monde et hiérarchise les critères de décision d'installation de ces unités. « Sur les 7 projets européens de création d'ici 2011, aucun n'est prévu en France. Les facteurs clés d'implantation majeurs identifiés par l'étude sont les politiques fiscale et sociale du pays d'accueil, la formation et l'expérience professionnelle ainsi que l'environnement technique et scientifique », précise Pierre Tambourin, directeur général de Genopole. Il apparaît aussi que l'attractivité de la France est sous-estimée par les décideurs. Pour favoriser l'implantation d'unités de production de lots commerciaux, la France devra garder sur son territoire les molécules, de la recherche à la production commerciale.

« Un pays développé doit pouvoir faire bénéficier sa population de ces nouvelles voies de traitement. Il en va de son indépendance sanitaire, de sa capacité à anticiper les évolutions épidémiologiques nationales et à figurer en bonne place dans le club très envié des grands pays leaders en matière de santé », déclare Christian Lajoux, président du LEEM. 4 axes de propositions pour accroître l'attractivité de la France sont mis en évidence : sécuriser la production des lots cliniques, favoriser la création d'un ou plusieurs nouveaux établissements de production de lots commerciaux, soutenir un projet national de partenariat public/privé pour la recherche sur les bioprocédés et développer la formation et les compétences spécifiques à la bioproduction.



The advertisement features a large image of industrial machinery, likely a pump or valve, with a 'DESIGN BY HILGE' logo. In the foreground, there is a purple trade show booth sign for 'CFIA Metz GRUNDFOS Stand E4'. The background is a dark blue gradient with the Grundfos logo at the top. The text 'AJOUTER L'EXCELLENCE DANS VOS PROCESS DE FABRICATION' is prominently displayed in white. At the bottom, the website 'www.grundfos.fr/industrie' and the slogan 'BE > THINK > INNOVATE >' are shown.

GRUNDFOS

DESIGN BY HILGE

CFIA Metz
GRUNDFOS
Stand E4

**AJOUTER L'EXCELLENCE
DANS VOS PROCESS DE FABRICATION**

www.grundfos.fr/industrie

BE > THINK > INNOVATE >

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT : Le fer de lance, plus que jamais

Parmi les mesures à prendre face à l'urgence de la crise économique, la tentation de diminuer ou supprimer la R&D est grande chez certains industriels. Il est vrai que ce sont là des investissements dont on ne voit pas la couleur à court terme...

Au lieu de se priver de ces futurs relais de croissance que sont les innovations, les entreprises doivent savoir que de nombreuses aides existent pour maintenir et accentuer leur recherche, ou simplement se lancer. De quoi donner l'impulsion nécessaire pour rattraper le retard français dans le domaine des Biotechnologies. Abbas Djobo, directeur du pôle innovation d'Alma Consulting Group, nous renseigne sur les différentes subventions...



Le Journal des Fluides : Quels moyens de financement existent-ils en R&D au niveau national ?

Abbas Djobo : En France, deux types de financements existent pour la R&D : d'une part le cofinancement public de projets de recherche et innovation (financement direct) et d'autre part des mesures fiscales et sociales incitatives de financement indirect mises en place par le gouvernement.

Les aides directes (subventions) sont adaptées à des interventions ciblées sur un projet, un secteur d'activités ou une catégorie d'entreprise. Ces dispositifs sont principalement :

- Le Fonds Unique Interministériel (FUI). Financement qui peut être sollicité par les adhérents d'un pôle de compétitivité pour un projet de R&D qui aura été préalablement labellisé par le pôle ;
- L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) ;
- Les financements OSEO (Programme ISI, Pacte PME...).

Le gouvernement français a également mis en place des mesures fiscales et sociales incitatives de financement indirect des activités de recherche et développement. Parmi ces dispositifs, le statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI) et le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) occupent une place prépondérante et se complètent.

La JEI : Les JEI bénéficient d'exonérations sociales et fiscales. D'une part, une exonération de charges patronales de sécurité sociale pour tout le personnel impliqué en recherche et développement et, d'autre part, une exonération totale d'IS pendant les 3 premiers exercices bénéficiaires et à 50 % pendant les deux exercices bénéficiaires suivants. À cela s'ajoute une exonération totale d'IFA pendant toute la durée du statut, et des exonérations d'impôts locaux (Taxe Professionnelle et Taxe Foncière) sur délibération des collectivités territoriales. En 4 ans, le dispositif a progressivement séduit de plus en plus d'entreprises puisqu'elles sont 1 914 à en avoir bénéficié en 2007 pour un montant d'exonérations sociales associé de 94 M€. Le montant d'exonérations moyen, par entreprise, est donc d'environ 50 000 € ce qui correspond à la rémunération brute annuelle d'un salarié.

Le CIR : Incitation fiscale mise en place en 1983, le CIR a été dopé et pérennisé en 2004. Avec la loi de finances pour 2008, le gouvernement a choisi de renforcer et simplifier ce dispositif avec comme objectif la relance de l'innovation. En 2007, 8 071 entreprises ont bénéficié du dispositif (CIR 2006 déclaré en 2007) ce qui représente une aide de 1,495 Mds€. D'ici 2012, le budget prévisionnel devrait

tripler pour atteindre plus de 3 Md€. Le CIR mis en place par la loi de finances pour 2008 se veut résolument plus incitatif pour les entreprises : il correspond à 30 % des dépenses de recherche et développement jusqu'à 100 M€ de dépenses puis 5 % au-delà. Afin d'encourager les entreprises à rentrer dans ce dispositif, le taux est majoré à 50 % puis 40 % respectivement pour la 1^{re} et la 2^e année d'option au CIR lorsque ces dernières bénéficient du dispositif pour la première fois ou qu'elles n'en n'ont pas bénéficié au cours des 5 années précédant leur demande. D'autres mesures favorables viennent compléter cette réforme et touchent directement l'assiette de dépenses éligibles. Il s'agit notamment de l'incitation à l'embauche des jeunes docteurs dont le salaire est pris en compte pour 4 fois son montant dans l'assiette de dépenses ainsi que la majoration du plafond des dépenses de sous-traitance qui passent de 10 à 12 millions d'euros pour les opérations confiées à des organismes de recherche publics.

JDE : Et à l'échelon Européen ?

Abbas Djobo : Sur le plan européen, l'Europe a dégagé un budget de 50 Md€ pour la période 2007-2013 via le 7^e PCRD (Programme cadre de recherche et développement technolo-

gique) pour encourager la coopération transfrontalière et l'investissement des entreprises dans les projets en partenariat. Au niveau européen, de nombreuses actions de coordination et de support (CSA) permettent aux PME d'accéder plus facilement à l'information sur les financements communautaires. Notre société, Alma Consulting Group intervient dans plusieurs de ces initiatives parmi lesquelles Secure Force dont l'objectif est d'encourager les PME du domaine de la sécurité à intégrer le 7^e PCRD. Le projet EPISTEP vise quant à lui à faciliter l'accès aux plateformes technologiques européennes du domaine des TIC (e-mobility, Artemis, Eniac). Autre exemple, le projet Platon+ qui a pour vocation de rapprocher les sciences humaines et sociales des autres thématiques de recherche (sciences dures) du PCRD. Aujourd'hui, une PME française a donc de nombreuses opportunités de nouer des partenariats nationaux et/ou européens, et ainsi de faire cofinancer par les pouvoirs publics des activités de recherche et développement.

JDF : Toutes les entreprises sont-elles concernées, ou bien y-a-t-il des critères de sélection à remplir pour prétendre à ces financements ?

Abbas Djobo : Selon les dispositifs, il y a ou non des critères d'éligibilité. Pour le CIR, il s'accorde sans ciblage sectoriel ou technologique, contrairement aux aides directes ciblées telles que les subventions. Le CIR s'adresse à toutes les entreprises exerçant une activité commerciale, industrielle, artisanale ou agricole et soumises à l'impôt société ou à l'impôt sur le revenu, quelle que soit leur secteur d'activité ou leur taille. En effet, toutes les entreprises innovantes en France, même déficitaires, ont droit au CIR, ce qui n'est pas le cas en Espagne par exemple où elles ne peuvent prétendre à ce dispositif que si elles payent leur IS ou encore en Grande-Bretagne où se sont particulièrement les PME qui sont concernées. Concernant, la JEI, il s'agit d'un statut qui requiert la validation de plusieurs critères d'éligibilité : avoir moins de 8 ans, respecter les critères de la PME européenne (en termes

de taille, chiffre d'affaires et indépendance), avoir un capital détenu directement ou indirectement à 50 % au moins par des personnes physiques ou assimilées, avoir des dépenses de recherche éligibles représentant au moins 15 % des charges totales de l'exercice. Concernant les aides directes, il existe autant de critères que d'instruments de financement. Il convient donc de se renseigner auprès de chaque organisme de financement ou de se faire aider par un conseil tel qu'Alma Consulting Group.

JDF : Que se passe-t-il dans le cas où la Recherche n'aboutit pas ?

Abbas Djobo : Concernant les aides directes, sur les projets collaboratifs, la seule obligation consiste à mener le projet de recherche à son terme.

Les entreprises bénéficient également du système des avances remboursables. Les entreprises innovantes répondant à un certain nombre de critères, se voient attribuer par des organismes comme Oseo, des avances remboursables à taux 0 sur leur projet : si le projet est un échec, l'entreprise n'est pas tenue de rembourser ; l'avance devient subvention et sera déduite du CIR. Si le projet au contraire génère des retombées économiques, l'entreprise doit rembourser cette avance, devenu prêt. Depuis 2008, toute avance remboursable est déclarée subvention et donc déduite automatiquement de l'assiette du CIR, quelque soit l'issue du projet.

Concernant les aides indirectes, il n'y a pas non plus d'engagement de résultats. Il s'agit essentiellement de soutenir l'effort de recherche des entrepreneurs afin de leur donner les moyens de prendre des « risques » et de les assumer financièrement.

JDF : À qui les entreprises doivent-elles s'adresser pour bénéficier de ces moyens de financements ?

Abbas Djobo : Tout dépend des types de subventions ou aides. Quand il s'agit de crédit d'impôt ou de JEI, ces dispositifs sont purement déclaratifs. L'administration fiscale se réservant le droit de contrôler, a posteriori la déclaration de CIR ou la qualification

de JEI. Néanmoins, les entreprises peuvent obtenir un avis préalable de l'administration fiscale et du MESR permettant de valider l'éligibilité des activités valorisées au titre du CIR ou l'obtention du statut JEI. Ce processus dit « rescrit » sécurise la mise en place des différentes déductions fiscales et exonérations. Quant aux subventions, les entreprises peuvent s'adresser à Oséo, aux gouvernances de pôles de compétitivité ou aux CCI qui ont pour vocation de les orienter.

Au niveau des aides européennes, il s'agit de s'adresser aux PCN (Points de contact nationaux). Mais, il est vrai que l'entreprise puisse être quelque fois perdue face à la multiplicité des guichets et à la complexité des dossiers. Notre expertise consiste justement à accompagner sur tous le processus ces entreprises, de la PME au grand groupe, pour mieux se repérer dans les dispositifs selon leur stratégie et accéder aux différentes aides pour leur Recherche.

JDF : Avec la crise économique, les sommes allouées ont-elles diminuées, stagnées ou augmentées ?

Abbas Djobo : Depuis 2008, nous assistons à un véritable renforcement de la politique du gouvernement en faveur de la R&D avec une montée en puissance du CIR dont il fait « l'instrument privilégié pour soutenir la recherche privée ». Les PME peuvent compter sur un CIR qui couvre 30 % de ces dépenses.

Ensuite, avec le plan de relance décidé fin 2008, ont été engagées des procédures de remboursement du Crédit d'Impôt Recherche par « anticipation » pour les créances de CIR de 2005 à 2008. Près de 4 milliards d'euros seront versés aux entreprises qui font de la recherche. Ces dispositions donnent aux entreprises de nouvelles possibilités de liquidités, provoquant un « effet booster » indéniable sur l'investissement à court terme, sur le lancement de nouveaux projets et le recrutement des chercheurs.

Quant au 7^e PCRD, son budget a été alloué sur 7 ans (2007-2013) et ne variera pas.

ÉQUIPEMENTS DE BIOPRODUCTION : Quelles particularités ?

Au cœur du process biotechnologique se trouve le bioréacteur. Appelé également fermenteur, il s'agit d'une cuve dans laquelle se multiplient des micro-organismes qui peuvent être, selon les applications, des levures, bactéries, enzymes, champignons microscopiques, algues, cellules animales ou végétales. Ces bioréacteurs permettent la fabrication de nombreux produits : bière, yaourts, additifs alimentaires, vaccins, antibiotiques, anticorps, vitamines, acides organiques etc. Plus qu'un technicien, il est préférable de faire superviser ces unités de fermentation par un biologiste.

Il existe une grande variété de cuves qui diffèrent selon les ratios hauteur sur diamètre, et selon les formes. Les sommets et fonds seront plus ou moins ronds ou plus ou moins coniques en fonction des types de produits introduits et des traitements prévus. La plage de volume est extrêmement étendue : « les modèles existants vont de 0,5 litre à 40 000 Litres, voir au-delà. Notre société, 3C France, propose une gamme allant de quelques litres à 10 000 litres, laquelle

couvre la plupart des besoins des laboratoires et unités de production industrielle.

De plus, alors que certains de nos concurrents se détachent du hors

standard, nous nous distinguons par la capacité à réaliser des cuves sur-mesure », explique Serge Kronenberg, directeur de 3C France.

Si l'Inox est le matériau le plus couramment choisi, certains bioréacteurs sont en verre. À noter qu'il se développe actuellement une nouvelle génération de cuves jetables, construites en matériaux synthétiques (plastique), dont les contenances varient de quelques litres à plusieurs centaines. Ne pas laver ou ne pas stériliser s'avère être un avantage pour certains industriels.

Double enveloppe, système d'agitation et accessoires viennent se greffer sur le bioréacteur. Les conditions de culture sont contrôlées à l'aide de capteurs pour la mesure de la température, du pH, de la concentration en oxygène dissous, du niveau de mousse, du niveau du milieu de culture, de la croissance... Un système de contrôle-commande géré par ordinateur permet d'enregistrer et piloter tous les paramètres de fonctionnement.

Bien évidemment, le bioréacteur seul ne suffit pas pour lancer une production. Celui-ci est relié par des tuyauteries à des équipements périphériques tels qu'une cuve d'addition dont le rôle est d'élever des micro-organismes destinés à alimenter les bioréacteurs, un skid d'acidification, d'ultrafiltration etc. Sur les installations, les équipements sont très proches les uns des autres, compactés.

Le talon d'Achille des installations

En tant qu'organismes vivants, les enzymes, bactéries, ou cellules employées dans les process biotechnologiques sont délicats et fragiles. Exploiter le vivant exige donc d'assurer une non-contamination et une hygiène irréprochables au niveau des équipements pour ne pas rater les lots de production. De plus, les industries du médicament notamment, doi-



Fabriqué et installé en Allemagne par la société 3C, ce fermenteur a une contenance de 600 L.

vent obéir aux « Bonnes Pratiques de Fabrication » ou BPF (GMP en anglais, ce qui signifie « Good Manufacturing Practices »), lesquelles insistent sur l'hygiène et la qualité afin d'assurer la sécurité des patients.

La non-contamination consiste à empêcher que des produits externes ne viennent dans le process, sinon le résultat de la fermentation ne sera pas parfait. Pour garantir cette non-contamination, il faut utiliser des matériaux compatibles avec les solutions liquides. Très souvent les équipements sont en Inox, mais ils peuvent aussi être en verre, ou encore en matériaux fluorés synthétiques comme le PTFE qui pourra résister à la corrosion et à la température, tout en ayant un niveau de pureté suffisamment élevé. Les états de surfaces intérieures doivent être très lisses afin de faciliter le nettoyage et d'éviter d'avoir des incrustations de bactéries ou de particules.

Par ailleurs, les points de raccordement entre chaque accessoire posent un problème sur le plan de la propreté.



DR KSB

La membrane est la seule pièce d'usure du robinet Sisto de KSB. Mise en mouvement à chaque ouverture et fermeture, elle doit, en plus, absorber les forces exercées dans les tuyauteries.

En effet, dans le cas de montages mécaniques réalisés avec des vis ou des brides, même si il y a un joint d'étanchéité, la présence d'un recoin risque de devenir une importante zone de rétention. Le soudage reste alors la seule solution efficace pour diminuer le nombre de rétentions au niveau des raccords. Le cordon de soudure pourra être poli afin d'avoir un état de surface bien adapté.

En plus des accessoires, la robinetterie. Il y a plusieurs phases lors d'un process de bioproduction : la fermentation, le nettoyage, puis la stérilisation. Autant de fluides qui entrent et sortent de la cuve, nécessitant des robinets pour isoler l'amont de l'aval. La robinetterie devient alors un point sensible dans l'installation car elle est un organe de sectionnement où le risque d'avoir des contaminations demeure potentiellement élevé.

Les robinets à membrane

La technologie du robinet à membrane est utilisée dans les domaines de la chimie, du transport de produits corrosifs et du traitement d'eau. Comme il s'agit d'un produit facilement nettoyable et qui peut être employé sur des applications stériles, il convient parfaitement aux applications biotechnologiques.

La société KSB commercialise la famille de robinets à membrane Sisto. Selon Philippe Le Ru, responsable du développement de ces vannes, « le corps du robinet, en Inox, est soudé directement sur la tuyauterie, en Inox également, et fait ainsi partie de celle-ci. Les matériaux étant identiques, la soudure est de qualité, et le raccord obtenu est sans rétention ».

Après production, les installations Biotechs subissent une phase de nettoyage, puis une phase de stérilisation. Le lavage est opéré à l'aide d'agents chimiques, le plus souvent de l'eau contenant des acides chlorhydriques ou nitriques. Ce fluide corrosif tue radicalement toutes les bactéries. Ensuite, la stérilisation est effectuée grâce à l'envoi de vapeur, ce qui provoque une hausse de la température, entre 115 à 140 °C envi-

ron. Les pressions dépassent rarement les 10 bars. « La robinetterie Sisto supporte ces traitements hygiéniques vigoureux et correspond, dans la majorité des cas, à la demande », souligne Philippe Le Ru.

En matière d'entretien, ce type de robinet est plutôt pratique. Le corps de vanne étant soudé sur la tuyauterie, la membrane est la seule pièce détachée de l'appareil. Lorsque le robinet s'use, l'unique pièce à démonter et à changer est donc la membrane.

Sur le plan dimensionnel, la gamme Sisto offre un large éventail de choix : « nos robinets s'adaptent à des tuyauteries de 6 mm de diamètre jusqu'à 150 mm environ. En général, les Biotechnologies traitent des volumes assez faibles. Le plus gros volume, c'est le fermenteur, autour duquel sont raccordées les tuyauteries », détaille Philippe Le Ru.

Reste à déterminer le type commande. Le robinet peut être soit à volant (manuel), soit actionné grâce à de petits vérins pneumatiques. L'appareil complet sera relié à une armoire de gestion disposant d'un programme qui va transmettre des informations à chaque appareil afin de les piloter.

Enquête réalisée par Olivier ROUSSARD



Cuves d'addition.

DR 3C



Tout pour le stockage et le traitement des liquides

Nous concevons et réalisons des équipements chaudronnés clés en mains :

- Cuves de stockage
- Cuves de process
- Réacteurs
- Echangeurs à plaques
- Condenseurs
- Skids
- Radiaplaques de réchauffage

Profitez de notre expérience, de nos moyens de calculs et de production les plus modernes ainsi que de notre qualité irréprochable.

ZIEMANN FRANCE S.A.S.
Tel.: +33 (0)3 88 00 39 40
sales@ziemann-france.com
www.ziemann-france.com

Taking care of processing