



Les biotechnologies

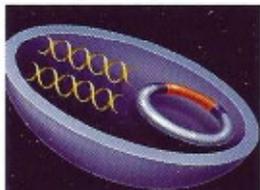
LES TECHNOLOGIES DU VIVANT



De tout temps, l'homme a tenté de maîtriser le vivant, de le manipuler ou d'intervenir sur son évolution. Dès l'antiquité, certaines civilisations sélectionnent déjà des plantes et des animaux pour l'agriculture et l'élevage ; d'autres utilisent des techniques de fermentation pour la fabrication de boissons et d'alcools. Ces premières manipulations, fondées sur une approche empirique et non scientifique, s'apparentent ainsi aux premières applications des biotechnologies.

QU'EST-CE QUE LES BIOTECHNOLOGIES ?

Les biotechnologies désignent les applications technologiques utilisant du matériel vivant dans le but de fabriquer, de manière contrôlée, des « produits d'intérêts » industrialisables et commercialisables. Elles s'étendent à tous les organismes (des **bactéries**



et virus aux végétaux et animaux). Pluridisciplinaires, elles s'appuient sur toutes les techniques développées dans les sciences de la vie : microbiologie, biochimie, biologie moléculaire et cellulaire, génie génétique, enzymologie, génomique...

Les biotechnologies sont à l'origine de développement dans de nombreux secteurs d'activités : médecine, chimie, agroalimentaire, environnement...

Leur impact sur nos sociétés est très profond car il met en exergue des implications économiques considérables et autant d'enjeux éthiques fondamentaux. Ce siècle pourrait bien être celui des biotechnologies...

LES FONDEMENTS DES BIOTECHNOLOGIES

TECHNIQUES ET CONNAISSANCES
Les biotechnologies modernes s'appuient à la fois sur les progrès

de nos connaissances scientifiques fondamentales et sur les perfectionnements réalisés dans les méthodes et les techniques opérationnelles. Pour ces dernières, les principales évolutions passent par la naissance de plusieurs disciplines scientifiques :

- La biologie moléculaire a pour objet l'étude des mécanismes de fonctionnement des cellules au niveau moléculaire. Elle a offert une vision structurale unitaire des systèmes biologiques, auparavant perçus comme trop complexes et variés. Elle est à l'origine de l'invention du génie génétique et de l'essor des biotechnologies.

- La génétique traite des phénomènes héréditaires. Elle s'appuie sur la biologie moléculaire.

- Le génie génétique désigne les techniques d'intervention sur le génome. On parle de transgénèse et de recombinaison des gènes, ce qui comprend l'isolement du gène, sa modification et son transfert dans un autre organisme. L'intérêt réside dans la capacité de transformation du vivant dans des délais très courts, contrairement aux techniques « naturelles » de sélection et d'hybridation excessivement longues à mettre en œuvre.

- La bioinformatique est née du besoin de traiter des informations et des données biologiques toujours plus nombreuses et complexes. Elle regroupe en fait différentes disciplines (en mathématiques, physique, électronique, biologie...) et permet le développement d'applications informatiques. Elle assure la gestion, le stockage et l'analyse de ces ressources : base de données, calcul, **séquençage**,

- La biologie informatique est née du besoin de traiter des informations et des données biologiques toujours plus nombreuses et complexes. Elle regroupe en fait différentes disciplines (en mathématiques, physique, électronique, biologie...) et permet le développement d'applications informatiques. Elle assure la gestion, le stockage et l'analyse de ces ressources : base de données, calcul, **séquençage**,



cartographie, traduction, modélisation... Les avancées spectaculaires de ces dernières décennies sont directement liées aux possibilités offertes par ces outils.

MATÉRIEL BIOLOGIQUE

La « matière première » des biotechnologies est le vivant, plus précisément du matériel biologique ou des organismes.

- La cellule est l'unité de base des êtres vivants. Réunies en tissus et organes, elles constituent la structure d'un organisme et assurent ses fonctions à l'aide des informations génétiques contenues dans le noyau.

- Le génome est l'ensemble du

matériel héréditaire d'un individu, constitué d'ADN et d'ARN.

- **L'ADN** (acide désoxyribonucléique)



est le support de l'information génétique, réparti en chromosomes distincts chez les organismes évolués.

- Le gène est une séquence d'ADN correspondant à la synthèse d'une protéine ou d'une molécule d'ARN (acide ribonucléique).

- Les protéines sont des macromolécules composées d'acides aminés. Elles jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement des processus biologiques et interviennent dans la majorité des fonctions de l'organisme (catalyse, protection, réparation, communication, reconnaissance, structuration cellulaire...).

- Les enzymes sont des protéines qui accélèrent les réactions chimiques se déroulant dans les cellules. Ce sont donc des catalyseurs qui transforment un substrat en produit et se retrouvent intacts en fin de réaction. Leur rôle est donc essentiel. Elles permettent entre autre de se substituer aux méthodes classiques de la chimie industrielle.

APPROCHE INDUSTRIELLE

Techniquement, le développement industriel de procédés biotechnologiques suit trois étapes.

- Une phase de recherche définie par une étude de faisabilité, dans des conditions de laboratoire : il s'agit par exemple d'isoler des protéines, de fabriquer des molécules, de tester leur effet sur la santé humaine ou animale...

- Une phase de développement permettant d'étudier les conditions de production industrielle tout en respectant des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pour le produit.

- Une phase de production assurant la mise en œuvre de la production industrielle.

En dehors de la nécessité de la recherche fondamentale permettant les innovations et la création de nouveaux produits, les conditions sine qua none d'une industrialisation des procédés sont :

- Une production en grande quantité et en qualité constante : c'est définir les modalités de passage d'une production de laboratoire à une échelle industrielle. Les techniques employées aujourd'hui permettent de produire du matériel biologique

identique et en grand nombre. Les innovations sont ensuite le fruit de recherches définissant le « matériel » exploité, les techniques employées et les procédés mis en œuvre.

- Des possibilités de commercialisation : ceci amène directement à la dimension économique (coût des matières premières, coût de recherche et de développement, investissement industriel, rentabilité...).

- Des droits d'exploitation qui assurent l'utilisation légale des procédés de production, mais aussi du matériel vivant manipulé (brevetabilité du vivant).

D'autre part, afin de protéger les consommateurs, les produits doivent satisfaire à des procédures d'autorisation de mise sur le marché et respecter le cadre législatif.

Enfin, certains aspects des biotechnologies soulèvent des questions d'ordre éthique, qui font aujourd'hui débat et qui peuvent influencer le développement ou pas de certaines techniques. La brevetabilité du vivant en est un exemple.

LES APPLICATIONS

SANTÉ ET MÉDECINE

La santé est un secteur phare dans lequel se concentrent entre 40 et 60 % des entreprises de biotechnologies. Toutes les maladies sont concernées et à tous les niveaux de lutte : diagnostics et dépistages,



nouvelles thérapies, **nouveaux médicaments**...

Dans l'industrie pharmaceutique, 50 % des molécules innovantes sont issues des biotechnologies, avec une prévision à 80 % pour 2010 : les hormones, les vaccins, les interférons, l'insuline, l'EPO, les antibiotiques...

De nouvelles techniques voient également le jour, telles que la thérapie génique ou cellulaire...

- La thérapie génique consiste à traiter une maladie en agissant directement sur le génome.

- La thérapie génique consiste à traiter une maladie en agissant directement sur le génome. Lorsqu'un gène est absent ou défectueux, certaines maladies (héréditaires ou autres) peuvent apparaître. En effet, l'organisme ne dispose plus alors des protéines nécessaires à sa protection. L'introduction d'un gène « correcteur » dans les cellules du

patient provoque alors la production de ces protéines aptes à combattre la maladie.

- La thérapie cellulaire permet de remplacer des cellules malades ou détruites à partir de **cellules souches**, provenant du patient ou



d'un donneur. Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui ont la capacité de se renouveler par division. Elles se différencient ensuite pour former les différents types cellulaires de nos tissus. Il existe deux types de cellules : les cellules souches adultes présentes dans différents tissus et les cellules souches embryonnaires des ovules fertilisés.

- La pharmacogénétique vise à adapter un traitement en fonction des caractéristiques génétiques d'un patient, dans le but de réduire les effets secondaires et les risques de toxicité.

Un exemple : les anticorps monoclonaux

L'**anticorps** est une molécule produite par le système immunitaire.



Son rôle consiste à marquer un agent pathogène par le biais d'un antigène déterminé. Dans le cas de certaines maladies ou déficiences, nous ne fabriquons pas nécessairement les anticorps requis. Les anticorps monoclonaux peuvent pallier cette défaillance. Ils sont produits artificiellement à l'état pur à partir d'un clone d'une cellule. Leur intérêt est prépondérant en terme de spécificité d'action et de réduction des effets secondaires, en particulier dans la lutte contre le cancer, la pratique de transplantations ou la mise en œuvre de dépistages.

Ils peuvent être utilisés seuls pour stimuler les réactions immunitaires, en association avec des marqueurs radioactifs pour réaliser des diagnostics ou avec des médicaments ou des toxines pour des thérapies.

AGRICULTURE ET AGROALIMENTAIRE

Autres secteurs où les biotechnologies connaissent un fort

Secteur en chiffres

4 000
Les biotechnologies regroupent 4 000 entreprises dans le monde, dont 400 en France.

45 %
Les États-Unis détiennent 45 % des brevets de biotechnologie.

34 %
L'Europe détient 34 % des brevets de biotechnologie.

Secteurs d'activités en Europe :

61 %
Santé

32 %
Agriculture et agroalimentaire

7 %
Environnement

Les secteurs d'activités en France :

48 %
Santé humaine

15 %
Matériel et équipement de recherche

12 %
Santé animale

7 %
Cosmétique

Insertion d'un gène d'un amphibien dans un ADN bactérien



1973

développement, l'agriculture et l'agroalimentaire ont connu les premières applications avec les méthodes de sélection, d'hybridation, de domestication, de fermentation... Ces techniques restent toujours employées aujourd'hui mais sont perfectionnées et facilitées par le génie génétique, par exemple à l'aide de la transgénèse.

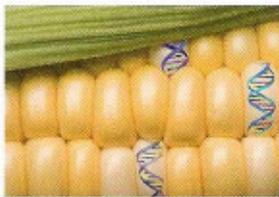
Les applications concernent à la fois :

- L'amélioration des organismes cultivés ou élevés par le biais de résistances et de tolérances aux ravageurs, aux maladies ou aux stress abiotiques (froid, sécheresse, substrats pauvre...)
- ou encore par l'augmentation des rendements de production, des performances de reproduction...
- Les procédés de transformation de ces produits agricoles visant à améliorer la qualité nutritionnelle ou gustative des aliments, leur conservation ou tout simplement leur qualité marchande.

D'autres innovations portent sur l'apport de nouvelles propriétés, tels que les alicaments qui associent un médicament et un aliment.

Un exemple : les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM)

La création d'un OGM passe par la modification de son patrimoine



génétique pour lui conférer des caractéristiques qu'il ne possède pas à l'état naturel. Les techniques de génie génétique permettent de transférer dans un organisme un ou plusieurs gènes (transgène) d'une autre espèce (virus, bactérie, champignon, plante, animal...). L'objectif est d'amener cet OGM à fabriquer une protéine d'intérêt ou, au contraire, de réduire ou de stopper la production d'une protéine naturellement présente dans cet organisme.

Quelques exemples :

- Un gène de bactérie transféré dans le maïs permet à ce dernier de produire un insecticide, le protégeant ainsi « naturellement » des attaques des ravageurs.
- Le « riz d'or » offre des qualités nutritionnelles supérieures (teneur importante en vitamine A) grâce à l'apport de trois gènes, deux provenant de la jonquille et le troisième d'une bactérie.
- Un saumon transgénique doté d'un gène d'hormone de croissance d'une autre espèce de poisson croît cinq fois plus vite et atteint ainsi une taille commercialisable plus rapidement.
- Dans le domaine médical aussi avec la production de molécules thérapeutiques. Par exemple, l'introduction d'un gène de la sangsue dans le colza pour produire des anticoagulants.

Il existe deux approches de création d'un OGM :

- le transfert direct repose sur l'utilisation de protoplastes (cellules sans paroi) dans lesquelles est introduit l'ADN par différents procédés (polyéthylène glycol (PEG),

électroporation, microinjection, biolistique) ;

- le transfert indirect dans lequel la transgénèse s'effectue à l'aide de bactéries phytopathogènes qui « contaminent » génétiquement la plante.

ENVIRONNEMENT ET INDUSTRIES

Traduisant la nécessité d'un développement durable, les biotechnologies explorent de nouvelles voies dans les domaines de l'énergie, de l'industrie et de l'environnement. On parle de biotechnologies blanches qui visent à employer des processus biologiques dans des productions industrielles (plutôt que des procédés chimiques), ainsi que du matériel biologique (renouvelable) comme matière première.

L'objectif des biotechnologies blanches est double :

- « Prévenir », en limitant l'impact environnemental des activités humaines, en particulier industrielles et agricoles : réduction des pollutions et des déchets, diminution des consommations d'énergie, de matières premières et d'eau, substitution des produits issus de la chimie du pétrole, développement d'énergies alternatives, élaboration de matériaux biodégradables, réduction de l'usage de pesticides et d'engrais, biosurveillance pour évaluer l'effet des pollutions...
- « Guérir », avec la mise au point de nouveaux outils de préservation des milieux naturels : traitement des pollutions de l'eau, du sol et de l'air, traitement des déchets, biotransformation...

Exemple : traitement de l'air pollué

Utilisé depuis plusieurs décennies, le traitement par des filtres biologiques de l'air pollué est en plein essor. Ces systèmes (biofiltre et biolaveur) éliminent les polluants grâce au métabolisme de micro-organismes. Le biofiltre est un système simple composé d'une surface de contact (compost, boue, écorces, tourbe, argile...) à travers laquelle passe l'air vicié humidifié et sur laquelle se forme un biofilm (couche de micro-organismes) apte à dégrader les substances odorantes ou nocives. Le biolaveur nécessite au préalable que les gaz soient absorbés dans une phase aqueuse. Le processus de dégradation s'effectue dans un second temps dans un réacteur indépendant.

Quelques exemples des avantages des biotechnologies blanches

La substitution des méthodes chimiques traditionnelles par des processus biologiques engendre une réduction significative de l'impact écologique mais aussi des coûts de production :

- Fabrication de la **vitamine B2** :



diminution des coûts d'environ 40 %.

- Fabrication de décapants pour les textiles : diminution des coûts de 20 %, réduction de la consommation

énergétique de 25 % et des rejets dans l'eau de 60 %.

- Production de produits plastiques, par exemple à partir d'un résidu de l'huile de tournesol : 100 % biodégradable, réduction de l'émission de gaz à effet de serre de 10 à 80 %, réduction de la consommation de combustible fossile de 25 à 55 %.
- Vêtement fabriqué en fibre textile à base d'amidon de maïs : 100 % biodégradable.
- Fabrication du papier (biopulpe) : réduction de la consommation énergétique de 30 %.

LES APPLICATIONS FUTURES

Au regard des potentialités offertes par les biotechnologies, de nombreuses voies de recherches sont explorées et font émerger de nouvelles disciplines scientifiques. Celles-ci laissent présager des perspectives d'innovations colossales. Ce n'est d'ailleurs pas sans certaines craintes puisque ces technologies pourraient occasionner de profondes mutations de nos sociétés.

Quelques exemples

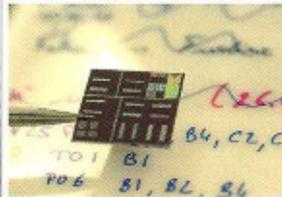
• La protéomique est une discipline naissante qui bénéficie des avancées des outils d'instrumentation, en particulier la spectrométrie de masse et l'électrophorèse bidimensionnelle. Le protéome est l'ensemble des protéines produites par un génome à un moment et un environnement donnés. Il existe donc une multitude de protéomes pour un même organisme et un même génome. La protéomique étudie ces produits protéiques, leurs localisations, leurs interactions, leurs fonctions : c'est une analyse dynamique qui délivre un instantané de l'état et de l'organisation d'un compartiment cellulaire, d'une cellule, d'un tissu, d'un organisme. Un seul gène pouvant produire plusieurs protéines différentes, la génomique ne permet pas de comprendre ce fonctionnement dans des conditions physiologiques ou pathologiques données. C'est l'objectif

que se donne la protéomique. Son intérêt est déterminant et les applications potentielles sont nombreuses :

- apporter une nouvelle approche de l'étude génomique,
- étudier la variabilité au sein d'une même espèce et aider à la sélection,
- comprendre les réponses d'un organisme, d'un tissu ou d'une cellule à un stress,
- reconnaître des protéines marqueurs qui correspondent à un état spécifique ou une pathologie,
- apporter des solutions de pharmacogénétique...

• Les nano-biotechnologies concernent la fabrication de systèmes à l'échelle du nanomètre (10⁹ m). Associées aux biotechnologies, l'aboutissement de ces recherches conduit à l'élaboration de nouveaux produits :

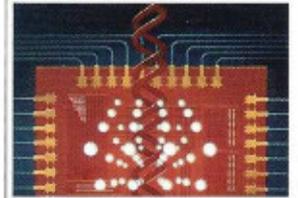
- Des matériaux « intelligents » qui interagissent avec leur environnement, tels que les alliages à mémoire de forme ou les matériaux piezo-électriques pour les plus connus. De nouveaux concepts sont en cours de développement, avec des applications importantes en médecine : des biomatériaux servant de prothèse, de membrane, de peau artificiel...



- des **biopuces à ADN** et des biocapteurs capables de fournir une analyse ou un diagnostic biochimique ou médical,
- des puces biocompatibles et implantables pouvant délivrer des médicaments à l'endroit du corps et au moment voulu selon les informations transmises par des biocapteurs. Par exemple, dans le cas du diabète, un capteur mesure le taux de glucose et

transmet la teneur à une biopuce chargée de produire et de délivrer l'insuline,

- des systèmes combinant matière vivante et circuits électroniques, avec en particulier le développement de neuroprothèses permettant de pallier certains handicaps moteurs ou sensoriels,
- et enfin, des ordinateurs à ADN associant des **circuits électroniques et des brins d'ADN**. Ce type de machine pourrait théoriquement offrir



une puissance de calcul bien supérieure à celle d'un ordinateur classique...

LES ENJEUX ÉTHIQUES

Au vu des évolutions engendrées par les biotechnologies, une évaluation des conséquences sur l'homme et son environnement est indispensable. La résolution de ces problématiques est la définition même de la bioéthique. Elle nécessite une vision pluridisciplinaire pour répondre aux questions soulevées par ces expérimentations et applications. Elle s'appuie sur les connaissances scientifiques et, évidemment, sur un ensemble de valeurs et de principes moraux et sociaux. Les sujets de polémiques sont divers : le clonage, la procréation humaine, la thérapie génique, l'utilisation de cellules souches, les armes biologiques, les incidences sur l'environnement et la biodiversité, le brevetage du vivant, l'eugénisme... Les enjeux sont primordiaux, tant sur le plan moral qu'au niveau économique, social ou politique.

La transgénèse

