Industrie Canada Industry Canada

CADRES DE COMPÉTITIVITÉ SECTORIELLE

LES BIO-INDUSTRIES

PARTIE 1
VUE D'ENSEMBLE ET PERSPECTIVES

Secteur de l'industrie Bio-industries
Industry Sector Bio-Industries

Canada

QUEEN HD 9505 .C3 S4 B5 Pt.1
Canada. Industry Canada. (19
Sector competitiveness frame

DATE DUE
DATE DE RETOUR

CARR McLEAN 38-296

INDUSTRY CANADA/INDUSTRIE CANADA
127609

LES BIO-INDUSTRIES

PARTIE 1
VUE D'ENSEMBLE ET PERSPECTIVES

PRÉPARÉ PAR LA :
DIRECTION GÉNÉRALE DES BIO-INDUSTRIES

Vue d'ensemble et perspectives constitue le premier de deux documents complémentaires sur les bio-industries canadiennes, publiés dans la série **Cadres de compétitivité sectorielle**, que produit Industrie Canada en collaboration avec les principales parties intéressées de cette industrie au Canada. La *Partie 2 – Cadre d'intervention*, qui paraîtra au cours des mois à venir, sera élaborée à la lumière de discussions qui seront menées auprès des principales parties intéressées de l'industrie après l'étude et l'évaluation de la *Partie 1 – Vue d'ensemble et perspectives*.

De manière générale, les **Cadres de compétitivité sectorielle** mettent l'accent sur les débouchés qu'offrent aussi bien le marché canadien que le marché international, ainsi que sur les défis qui se présentent dans chaque secteur de l'économie. Les auteurs cherchent à établir la façon dont le gouvernement et le secteur privé peuvent, ensemble, rehausser la compétitivité du Canada et, ce faisant, créer des emplois et susciter la croissance économique.

La *Partie 1 – Vue d'ensemble et perspectives* est diffusée sous formes écrite et électronique. Quelque 31 secteurs industriels font l'objet d'une analyse.

L'acier primaire
Les aéronefs et les pièces d'aéronef
L'architecture
Les bio-industries
Les conseils en gestion
La construction non résidentielle
L'électronique de l'aérospatiale et de la défense
Le génie-conseil
La géomatique
L'industrie de l'autobus
L'industrie de l'automobile
L'industrie de l'environnement
L'industrie de l'habillement
L'industrie pharmaceutique
L'industrie des produits chimiques industriels
L'industrie de la télésanté
Les matériaux de pointe
Le matériel de transport ferroviaire et de transport urbain guidé
Le matériel de télécommunications
Le matériel et les services d'énergie électrique
Le matériel informatique
Les meubles de maison
Les produits en matière plastique
Les produits forestiers
Les produits pétroliers
Les services d'enseignement et de formation
Les services financiers
Les services d'informatique
Les services scientifiques et techniques
Les services de télécommunications
Les technologies de pointe : fabrication

Pour obtenir un document de la série **Cadres de compétitivité sectorielle**, veuillez en faire la demande par télécopieur, au (613) 941-0390, ou à l'adresse électronique suivante : order.commande@ic.gc.ca

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les **Cadres de compétitivité sectorielle**, n'hésitez pas à communiquer avec Industrie Canada par téléphone, au 1 800 390-2555.

Une version électronique du présent document est disponible à l'adresse Internet suivante :
http://strategis.ic.gc.ca/ccs

Le présent document est également offert sous d'autres formes, sur demande.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (Industrie Canada) 1997
N° de cat. C21-22/17-1-1997
ISBN 0-662-62857-8

AVANT-PROPOS

Le nouveau marché canadien dépasse les frontières nationales pour s'étendre à l'échelle mondiale. L'assise économique s'écarte graduellement des ressources naturelles pour se centrer davantage sur les connaissances. Ces tendances amènent les entreprises canadiennes à réajuster leur tir et le gouvernement à réagir en leur offrant de nouveaux instruments pour les aider à s'adapter et à innover. Industrie Canada va de l'avant en mettant au point des produits et services d'information stratégiques afin d'appuyer la réorientation de l'industrie. Le Ministère veut ainsi aider le secteur privé à réaliser les activités de son champ de compétences, à savoir créer des emplois et stimuler la croissance économique.

Industrie Canada publie la série d'études intitulée Cadres de compétitivité sectorielle dans le but de fournir des renseignements mieux ciblés, plus à jour et plus pertinents sur les entreprises et les industries. Ces études visent les secteurs et sous-secteurs offrant le plus de possibilités d'accroître les exportations de même que d'autres moyens susceptibles de stimuler la création d'emplois et la croissance économique. Les études portent sur quelque 31 secteurs de la fabrication et des services au Canada.

Tout en expliquant les rouages de chacun des secteurs, les études des Cadres de compétitivité sectorielle contiennent une analyse exhaustive des dimensions communes à l'ensemble des secteurs, notamment l'investissement et le financement, les stratégies de commerce international et d'exportation, l'innovation et l'adaptation technologiques, les ressources humaines, l'environnement et le développement durable. Pour stimuler l'économie et favoriser la création d'emplois, il est indispensable de comprendre clairement la façon dont on peut tirer parti de ces questions.

Le gouvernement et le secteur privé doivent tous deux acquérir et perfectionner leur capacité de réagir aux défis que pose la concurrence et exploiter les débouchés qui s'offrent. La série Cadres de compétitivité sectorielle montre la façon dont le gouvernement et l'industrie peuvent poursuivre ces objectifs et entreprendre des actions mutuellement rentables.

La série se divise en deux parties. Dans la première, intitulée *Vue d'ensemble et perspectives*, on dresse le profil d'un secteur particulier, pour en cerner les tendances et les perspectives. Dans la seconde, intitulée *Cadre d'intervention*, on s'appuie sur le résultat des consultations ainsi que sur les commentaires formulés par l'industrie, en collaboration avec le gouvernement, afin de dresser une liste de mesures que peuvent prendre les deux parties, à court et à moyen terme, pour rehausser la compétitivité sectorielle.

TABLE DES MATIÈRES

1 POINTS SAILLANTS 1

1.1 Caractéristiques 1

1.2 Grandes tendances 3

1.3 Conclusion 6

2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE 8

2.1 Contexte mondial 9

2.2 Contexte nord-américain 13

2.3 Situation actuelle de l'industrie canadienne 13

2.4 Rendement et compétitivité 20

3 ÉVOLUTION DU MARCHÉ ET ADAPTATION DE L'INDUSTRIE 24

3.1 Évolution des marchés 24

3.2 Financement 25

3.3 Investissement 26

3.4 Ressources humaines 28

3.5 Commerce 29

3.6 Préoccupations des consommateurs 29

3.7 Réglementation 30

3.8 Technologie 32

3.9 Brevets 35

3.10 Développement durable 38

4 PERSPECTIVES DE CROISSANCE DE L'INDUSTRIE 39

4.1 Aperçu de la demande 39

4.2 Principaux atouts de l'industrie 46

4.3 Défis et enjeux actuels et à venir 46

4.4 Perspectives 48

4.5 Conclusion 49

ANNEXES

A Glossaire 51

B Marchés mondiaux de produits et éléments moteurs 58

C Politiques en matière de réglementation 78

D Brevets 88

E Principales entreprises et associations 93

1 POINTS SAILLANTS

L'objet de la présente analyse est d'examiner les principales caractéristiques et perspectives des bio-industries canadiennes, afin de déterminer les facteurs influençant la compétitivité de la biotechnologie, ainsi que sa capacité de créer des emplois et de favoriser la croissance économique au pays.

1.1 Caractéristiques

Au sens large, la biotechnologie désigne l'ensemble des techniques recourant à des organismes vivants ou à leurs éléments pour fabriquer ou modifier des produits, améliorer les plantes ou les animaux et créer des micro-organismes destinés à des usages précis. Cette définition embrasse tant les nouveaux outils biologiques du génie génétique, de la fusion cellulaire et de l'ingénierie protéique, que les techniques traditionnelles de fermentation utilisées pour la fabrication du vin et de la bière et les méthodes classiques servant à la sélection de plantes et d'animaux d'élevage de qualité supérieure. ***Une définition plus étroite (désignant souvent ce que l'on appelle la biotechnologie « nouvelle » ou de deuxième génération) restreint l'application du terme à l'utilisation de l'ADN recombinant et des anticorps monoclonaux, ainsi qu'à celle d'autres techniques modernes découlant des applications de la biologie moléculaire.*** Aux fins de l'analyse, sauf indication contraire, le présent rapport se fondera sur la seconde définition.

La biotechnologie n'est pas vraiment un secteur d'activité distinct, mais plutôt un ensemble d'outils pouvant s'appliquer à un large éventail de secteurs, depuis celui de la santé jusqu'à celui de l'agroalimentaire, de l'environnement et des ressources, où ces outils servent de moteur au développement durable. Elle peut conduire à des produits et procédés nouveaux, améliorés et moins coûteux, notamment à la découverte de nouveaux médicaments ainsi qu'au diagnostic et à l'enraiement plus rapides des maladies. La biotechnologie peut aider à réduire la pollution. Elle peut aussi améliorer le rendement des cultures et les aliments, et leur donner des caractéristiques de valeur ajoutée et des qualités de transformation nouvelles. Cependant, la biotechnologie

soulève aussi un certain nombre d'inquiétudes, parmi lesquelles la crainte de voir les micro-organismes, une fois libérés, survivre longtemps et proliférer de façon imprévue ou incontrôlable. Et elle est au cœur d'une vive controverse dans le monde entier concernant l'extension des brevets à du matériel génétique ou à de nouvelles formes de vie et l'étiquetage des aliments produits à l'aide de la biotechnologie.

Le rythme d'adoption de la biotechnologie varie grandement d'un secteur à l'autre. La santé humaine est le secteur où la biotechnologie trouve son application commerciale la plus fructueuse, comprenant plus de 90 p. 100 des produits biotechnologiques offerts sur le marché. La biotechnologie agroalimentaire est une source importante d'innovation, mais son acceptation sur le marché fait encore l'objet de débats. Dans d'autres secteurs, comme l'industrie minière, l'industrie forestière et l'industrie des pâtes et papiers, les applications de la biotechnologie en sont encore à un stade embryonnaire. L'élaboration de produits dépend en grande partie des ressources et des stratégies de chaque entreprise, ainsi que des capacités techniques et des forces du marché propres à chacun des secteurs. Le gouvernement peut mettre en place un cadre politique propice à l'adoption de la biotechnologie dans les secteurs clés de l'économie.

Les entreprises spécialisées en biotechnologie, c'est-à-dire créées dans le but précis d'exploiter les possibilités commerciales de la biotechnologie, sont concentrées aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France, au Canada et en Allemagne. Ces pays ont une puissante infrastructure de recherche, les capitaux nécessaires et la capacité de passer de la recherche fondamentale à la production. Les États-Unis, qui jouissent d'une base de recherche particulièrement solide dans les secteurs de la santé et de l'agriculture, dominent le marché mondial. Le Canada accuse un retard de quelques années par rapport aux États-Unis sur le plan de la commercialisation.

Au Canada, l'industrie de la biotechnologie possède des atouts dans certains créneaux, notamment celui des vaccins. En outre, le secteur canadien de la recherche médicale poursuit des travaux dans des domaines comme les thérapies pour le cancer, le syndrome d'immuno-déficience acquise (le sida) et les maladies neurodégénératives. L'université de Toronto et son réseau d'hôpitaux d'enseignement universitaire constituent la plus grande faculté de médecine de l'Amérique du Nord.

Sur le plan des services, le Canada possède un remarquable savoir-faire dans la prestation de services d'essais cliniques destinés à vérifier l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments. Les organisations qui assurent ces services se sont taillé une solide réputation aux États-Unis et en Europe, en raison surtout de la vaste expérience de leur personnel médical dans la conduite d'essais cliniques, du vaste bassin canadien de patients dont l'origine ethnique est multiple et d'un système de santé publique pouvant fournir des renseignements et un suivi complets sur les patients.

Dans le domaine des cultures et des animaux d'élevage, le Canada compte des groupes de chercheurs chevronnés à l'université de Guelph et à celle de la Saskatchewan, ainsi qu'à l'Institut de biotechnologie des plantes de Saskatoon et à l'Institut des biosciences marines de Halifax, qui sont tous deux rattachés au Conseil national de recherches du Canada (CNRC). Sur le plan de la compétitivité, le Canada est particulièrement bien placé dans les domaines de la zootechnie (transplantation d'embryons et sperme bovin de qualité supérieure), de la sélection de variétés améliorées de colza canola et de pommes de terre, issues de manipulations génétiques, ainsi que dans les domaines des vaccins et de l'optimisation des stocks de reproduction en aquaculture, des souches de levure et des cultures bactériennes, et de l'embryogenèse somatique pour la multiplication des conifères et des fleurs.

1.2 Grandes tendances

C'est dans le domaine de la santé humaine que se sont produites les plus grandes répercussions mondiales de la biotechnologie, et l'on s'attend à ce que la tendance se maintienne en raison de plusieurs facteurs, dont les trois suivants : la demande des consommateurs visant des médicaments novateurs permettant de sauver des vies; les niveaux élevés du financement public consacré à la recherche fondamentale biomédicale; et la disponibilité des capitaux d'investissement, plus grande dans ce secteur que dans les autres, en raison de la perspective de rendements supérieurs. Dans les autres secteurs, les marges sont beaucoup plus étroites. Souvent, la biotechnologie ne se substitue pas à un outil traditionnel; il s'agit plutôt d'une démarche complémentaire pour résoudre certains problèmes. Dans le domaine de l'agroalimentaire, le succès commercial de la biotechnologie est lié de façon particulièrement critique à son acceptation par les consommateurs.

Nombre des grandes entreprises nord-américaines spécialisées en biotechnologie agroalimentaire ont concédé leur achat par de grandes multinationales de l'industrie chimique et du secteur agricole. Cette tendance à l'achat et au regroupement, combinée au rendement relativement faible des actions en biotechnologie agroalimentaire, offre peu d'espoir de forte croissance pour les jeunes entreprises du secteur.

Partout dans le monde, l'appui financier et politique des gouvernements joue un rôle essentiel. Cet appui est nécessaire pour la recherche fondamentale, le soutien financier des entreprises nouvellement créées, la protection de la propriété intellectuelle et les règlements servant à accélérer la commercialisation et à renforcer la confiance des consommateurs dans les nouveaux produits. L'industrie des soins de santé a particulièrement bien su se servir de la recherche fondamentale subventionnée par le gouvernement dans les universités et les hôpitaux universitaires pour mettre au point des produits commerciaux.

Le cadre international de réglementation est un facteur de poids dans la compétitivité mondiale. Il a une incidence sur l'accès aux marchés, la capacité de trouver des capitaux, les coûts et les décisions d'investissement. L'industrie canadienne ayant besoin d'un régime de réglementation efficace, prévisible et souple, les produits biotechnologiques continueront d'être régis par les mesures législatives en place et les organismes de réglementation actuels.

Le financement est vital. Dans le monde entier, l'industrie de la biotechnologie – et surtout le secteur de la santé – a subi des pertes depuis le début, en raison de l'importance des investissements à consacrer à la recherche et au développement (R-D) et de la longue période de pré-commercialisation. Il faut compter de trois à cinq ans environ et de 1 million à 20 millions de dollars pour mettre en marché un nouveau produit de diagnostic, et de huit à douze ans et de 150 millions à 250 millions de dollars pour commercialiser une nouvelle variété de culture ou un nouveau médicament. Le plus grand défi auquel font face les entreprises de biotechnologie agroalimentaire est d'assurer un rendement raisonnable étant donné que, pour de nombreux produits, les prix ou les marges bénéficiaires ne seront pas nécessairement plus élevés que ceux des produits traditionnels.

Étant donné que la biotechnologie est une industrie à fort coefficient de recherche et qu'elle emploie un grand nombre de personnes hautement spécialisées dans divers domaines, les crédits d'impôt à la R-D fort généreux du Canada sont extrêmement importants pour les entreprises canadiennes qui démarrent. En outre, ces crédits d'impôt renforcent la base universitaire au Canada et augmentent les débouchés d'emploi pour les scientifiques et les techniciens.

À mesure que les entreprises canadiennes progresseront vers la commercialisation, leurs besoins en ressources humaines évolueront. Les besoins en personnel changent à chaque étape de la création et du cycle de vie utile d'un produit, depuis la recherche initiale en vue de l'élaboration du produit et des procédés jusqu'à la production à plus grande échelle, la détermination de la formule et la conception des essais cliniques, sans compter les questions de réglementation. Il faut aussi recruter des directeurs ayant des compétences spécialisées dans l'offre publique d'actions, les relations avec les investisseurs et le développement du commerce international. L'évolution constante qui caractérise la recherche en biotechnologie entraînera également le besoin de recourir aux services d'un certain nombre de scientifiques hautement spécialisés ayant, par exemple, des compétences en chimie des peptides, en thérapie génique et en bio-informatique. La pénurie de personnel qualifié commence à se faire sentir. Les entreprises se voient de plus en plus contraintes de se tourner vers l'étranger pour trouver des candidats ayant des compétences spécialisées dans la biotransformation et la préparation des rapports réglementaires. L'industrie canadienne ne dispose pas encore des capacités requises dans le domaine de la fabrication pour favoriser l'acquisition de telles compétences au pays.

Sur le plan géographique, les États-Unis resteront le premier marché d'intérêt et la principale source d'investissements. Les nouveaux venus sur le marché américain doivent réussir un tour de force pour satisfaire aux exigences rigoureuses imposées aux produits pharmaceutiques par la Food and Drug Administration des États-Unis (appelée ci-après la FDA).

Le marché mondial des produits de biotechnologie devrait passer de 15 milliards de dollars américains en 1995 à 38 milliards en 2005.
Les produits biopharmaceutiques garderont la part du lion, mais leur croissance devrait ralentir et se stabiliser à 3 p. 100 par an pour le reste de la décennie, car il y a moins de nouveaux médicaments révolutionnaires à l'horizon, dans l'avenir immédiat. La deuxième application en importance est celle des produits de diagnostic immunologique, dont les ventes devraient progresser de 9 p. 100 par an. Il s'agit cependant d'un domaine où le succès est ardu, car les marchés internationaux subissent des pressions les poussant à maintenir ou à abaisser les coûts médicaux. De plus, ces marchés sont déjà dominés par les multinationales. C'est dans l'agroalimentaire que l'on prévoit la croissance la plus forte, surtout dans les domaines des végétaux transgéniques et des soins vétérinaires. En biotechnologie de l'aquaculture, il y a des débouchés dans les vaccins pour poissons et les tests de diagnostic sur place, ainsi que dans les programmes d'amélioration génétique visant à optimiser les taux de croissance des poissons et le rendement de la conversion des aliments. Toutefois, en aquaculture, comparativement à d'autres secteurs, l'application de la biotechnologie en est à ses premiers pas car les connaissances scientifiques au niveau des agents pathogènes et de la génétique des organismes marins et des poissons sont incomplètes. La petite taille du marché actuel ainsi que le coût et la lourdeur du processus de réglementation ont rendu le financement intensif de R-D et le développement commercial plus difficiles.

1.3 Conclusion

La biotechnologie moderne a le potentiel voulu pour jouer un rôle important dans l'économie canadienne et au chapitre du développement durable, en raison de son incidence sur des secteurs clés tels que la santé et l'agroalimentaire.

Bien que le Canada ne soit pas encore un concurrent commercial de premier plan, son apport à la R-D est considérable, et il compte de nombreuses entreprises à l'étape du démarrage ou du développement, qui pourront sans doute se tailler une place dans certains créneaux. Les débouchés internationaux sont intéressants, mais la commercialisation demeure lente malgré une solide base de recherche universitaire et l'envergure des investissements publics et privés. Comme dans d'autres pays, la commercialisation des produits biotechnologiques ne s'est pas développée au rythme qu'avaient permis d'espérer les prévisions de la première heure, souvent optimistes.

Voici les principaux défis que les gouvernements et le secteur industriel auront à relever :

- apaiser les craintes des consommateurs en matière de santé, d'innocuité, d'information, de morale et d'écologie, et soupeser ces inquiétudes par rapport aux coûts de la réglementation;
- conserver une solide base de recherche universitaire et privilégier les mécanismes de transfert de technologie et ainsi que l'acquisition de la capacité industrielle nécessaire pour passer de la recherche à la production;
- se doter d'une capacité nationale de fabrication en veillant à ce que les coûts et les rendements soient concurrentiels, c'est-à-dire en quantifiant les coûts relatifs de production et en encourageant les investissements;
- améliorer la diffusion de la technologie dans les autres secteurs de l'économie et déterminer les facteurs qui influencent l'adoption de la technologie;
- améliorer la coordination de la formation professionnelle et la planification stratégique des besoins en ressources humaines;
- s'attaquer aux questions financières, surtout dans le cas des entreprises qui en sont aux premiers stades de développement dans des secteurs autres que la santé;
- attirer les investissements et les partenaires afin de partager les coûts des essais cliniques, de l'approbation réglementaire et du marketing international.

2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE

Les bio-industries consistent en un large éventail de secteurs . . .

« Biotechnologie » est un terme général qui englobe une large gamme d'outils scientifiques basés sur la biologie moléculaire. En fait, il n'existe à proprement parler aucune entité que l'on puisse qualifier d'industrie de la biotechnologie. Il s'agit plutôt d'une technologie habilitante générale qui influence la productivité d'un grand nombre de secteurs.

. . . qui peuvent contribuer à la croissance à long terme de l'économie et de l'emploi.

Le monde de la biotechnologie (représenté à la figure 1) comprend des entreprises spécialisées en biotechnologie, des sociétés établies comportant une division de la biotechnologie, des départements d'université, des instituts de recherche, des sociétés de capital-risque, des associations régionales, des organismes de réglementation et des fournisseurs engagés directement ou indirectement dans la biotechnologie. À l'intérieur de cet univers, on trouve des entreprises qui mettent au point et appliquent des techniques traditionnelles et « nouvelles » de biotechnologie. Le cercle intérieur représente le sous-groupe des sociétés qui se concentrent sur la mise au point de produits découlant de la biotechnologie « nouvelle ». Ce noyau mobilise pratiquement toute l'attention, et c'est ce sous-secteur que visent les pays qui considèrent la biotechnologie comme un domaine stratégique susceptible de contribuer à leur croissance économique à long terme.

Figure 1. Monde de la biotechnologie

Il est important de souligner que Statistique Canada ne dispose pas de données fiables sur les ventes, le commerce et l'emploi, parce que les produits issus de la biotechnologie ne sont pas encore différenciés au sein de la Classification type des industries (CTI). Les études et les répertoires ne sont pas uniformes dans leur définition de la biotechnologie et ont tendance à inclure des entreprises n'ayant qu'une participation marginale au secteur, ce qui rend difficile toute comparaison internationale. Pour ce qui est des chiffres publiés en matière de revenus, aucune distinction n'est faite entre les ventes de produits, la recherche à contrat et les revenus tirés de la distribution. Pour s'attirer l'attention des médias et des investisseurs, plusieurs nouvelles entreprises du secteur de la santé se qualifient de biotechniques, même si leurs produits sont le fruit de la chimie organique ou de synthèse traditionnelle. C'est pourquoi la taille de cette « industrie » est souvent surévaluée. Il convient toutefois de noter que ce phénomène n'existe pas seulement au Canada.

Il y a peu de renseignements précis sur les bio-industries.

2.1 Contexte mondial

À l'heure actuelle, les ventes mondiales de produits issus de la biotechnologie sont estimées à environ 15 milliards de dollars américains, et plus de 90 p. 100 des applications se regroupent dans le secteur de la santé.

Les soins de santé représentent 90 p.100 des ventes mondiales, qui s'élèvent à 15 milliards de dollars américains.

Vu la nécessité de disposer d'une solide infrastructure en sciences et en recherche, et de la capacité industrielle voulue pour passer de la recherche fondamentale à la production, les industries faisant appel à la biotechnologie sont concentrées dans des pays hautement industrialisés. Les États-Unis, qui jouissent d'une base de recherche universitaire et scientifique particulièrement solide, dominent les marchés mondiaux, en particulier au chapitre des ventes, de l'emploi et de la R-D. Les principales entreprises américaines de biotechnologie ont lancé leurs premières émissions de titres dans le public au début des années 1980, environ dix ans avant les sociétés canadiennes. Par rapport à l'industrie canadienne, l'industrie américaine a également pu tirer parti d'un puissant appui gouvernemental pour la recherche en sciences biologiques et biomédicales; d'un esprit d'entreprise plus dynamique; d'une structure réglementaire favorable axée sur les sciences; de politiques en matière de propriété intellectuelle qui permettent de breveter des formes de vie supérieures; de la *Orphan Drug Act* (loi sur les médicaments peu rentables), qui encourage la recherche dans des domaines autrement peu rentables; d'exigences plus souples en matière de cotes boursières pour les entreprises qui démarrent; et de l'existence d'un grand nombre d'entreprises de capital-risque ainsi que de plusieurs fonds bien capitalisés consacrés à la biotechnologie.

L'industrie a besoin d'une base solide en sciences et en recherche.

Il y peu d'entreprises dédiées à la biotechnologie à l'extérieur des États-Unis.

Alors qu'aux États-Unis, la biotechnologie s'est développée et est entrée sur le marché en grande partie grâce à des entreprises nouvelles et spécialisées, la recherche dans les autres pays a été

le plus souvent l'apanage de grandes sociétés pharmaceutiques et chimiques ainsi que des universités et des instituts de recherche, d'où le faible nombre d'entreprises spécialisées en biotechnologie. L'industrie européenne de la biotechnologie est dominée par de grandes sociétés telles que l'Institut Pasteur en France, Plant Genetic Systems en Belgique, Glaxo au Royaume-Uni, ainsi que Ciba-Geigy (qui a récemment fusionné avec Sandoz pour former Novartis) et Hoffmann-LaRoche en Suisse. De petites entreprises spécialisées commencent néanmoins à faire leur apparition, surtout au Royaume-Uni, où l'on retrouve un quart des sociétés européennes. Également au Royaume-Uni, l'assouplissement des exigences en matière de cotes boursières à l'*Alternative Investment Market* de Londres a facilité la création d'entreprises biotechnologiques cotées en bourse. Les entreprises américaines se concentrent davantage dans le domaine de la santé que les sociétés européennes. Parmi les autres pays dotés d'un secteur biotechnologique important, mentionnons le Japon, Taiwan, l'Australie et Israël.

Le Canada est un chef de file en biotechnologie de l'agroalimentaire.

En proportion de sa population, le Canada compte plus d'entreprises spécialisées dans l'agroalimentaire que les États-Unis et l'Europe (voir le tableau 1) et en chiffres absolus, on y trouvre davantage d'entreprises œuvrant dans le secteur agroalimentaire. Dans l'ensemble, le Canada soutient très bien la comparaison, malgré le fait qu'il se retrouve loin derrière les États-Unis et l'Europe pour ce qui est des dépenses de recherche par employé.

Tableau 1. Comparaison internationale des entreprises spécialisées en biotechnologie

	États-Unis	Europe	Canada
Comparaison générale			
Entreprises (nombre)	1 287	716	224
Sociétés publiques (nombre)	294	49	59
Effectif (nombre)	118 000	27 500	11 000
Entreprises de moins de 50 employés (%)	33	70	72
Revenus (en milliards de dollars américains)	14,6	2,2	0,8
R-D (en milliards de dollars américains)	7,9	1,9	0,3
R-D par employé ($US)	67 000	69 000	27 000
Bénéfice net (en milliards de dollars américains)	(4,5)	(1,4)	(0,1)
Segments de marché			
Produits thérapeutiques (%)	42	27	37
Produits de diagnostic (%)	26	17	22
Agroalimentaire (%)	8	11	26
Fournisseurs de l'industrie (%)	15	26	3
Produits chimiques, environnementaux et autres (%)	9	19	12

Source : Pour les États-Unis, *Biotech 97*; pour l'Europe, Ernst & Young, *Europe Biotech 96*; pour le Canada, Ernst & Young, *Canadian Biotech 97*.

Dans le monde entier, l'industrie de la biotechnologie continue d'éprouver des pertes importantes en raison des coûts élevés de la R-D et de la longue période nécessaire avant de pouvoir commercialiser les nouveaux produits. Le tableau 2 montre les pertes subies en 1994 par un échantillon de grandes entreprises, y compris des entreprises du secteur agroalimentaire, où l'intensité de recherche est inférieure à celui de la santé humaine.

Les coûts élevés et la longueur des recherches retardent la commercialisation rentable.

Tableau 2. État financier de certaines industries de la biotechnologie aux États-Unis, en 1994 (en millions de dollars américains)

Secteur (nombre d'entreprises principales)	Recettes	R-D (% des ventes)	Bénéfices nets
Produits biopharmaceutiques (22)	4 528	3 055 (67 %)	(1 583)
Produits agroalimentaires issus de la technologie (15)	400	85 (21 %)	(141)

Source : James G. Heller Consulting Inc.

Des 294 sociétés publiques aux États-Unis, seulement 18 p. 100 sont rentables alors que la proportion est de 20 p. 100 au Canada. En se fondant sur les taux de consommation en espèces de ces sociétés, Ernst & Young estime qu'en 1996, l'entreprise américaine médiane avait une capacité de survie de 28 mois avant d'avoir besoin d'une nouvelle injection de capitaux.

La commercialisation des produits de diagnostic prend de deux à cinq ans et coûte 20 millions de dollars, alors que celle des médicaments et des variétés de culture prend de 8 à 12 ans et coûte de 150 à 200 millions.

Il faut compter de deux à cinq ans et jusqu'à 20 millions de dollars pour mettre en marché un nouveau produit de diagnostic, et de huit à douze ans et entre 150 millions et 250 millions de dollars pour un nouveau médicament ou une nouvelle variété de culture. Dans le domaine biopharmaceutique, par exemple, étant donné le niveau élevé des investissements de R-D requis (environ 15 milliards de dollars américains pour les 15 dernières années), les ventes et les bénéfices réalisés restent décevants. Pourtant, la perspective de rendements importants continue d'attirer les investisseurs. (Dans le cas d'Amgen Inc., la plus rentable des entreprises de biotechnologie, le rendement moyen de l'actif a été d'environ 30 p. 100, avec une marge d'autofinancement cumulative de 1,7 milliard de dollars américains au cours des trois années se terminant au 31 décembre 1995, sur des revenus correspondants de 5 milliards.)

Il faut créer des alliances stratégiques pour répartir les coûts et réduire les risques.

Les alliances stratégiques avec de grandes multinationales sont devenues essentielles pour répartir ces coûts et risques élevés, et pour tirer parti des compétences spécialisées en gestion et en réglementation, des atouts commerciaux et des capacités de fabrication du partenaire plus puissant. (En 1995, l'industrie pharmaceutique des États-Unis a remplacé pour la première fois le marché boursier comme principale source de financement des entreprises de biotechnologie.) Toutefois, la plupart des alliances sont habituellement le fait d'entreprises du secteur de la santé, parce que l'industrie pharmaceutique mondiale cherche à s'emparer de l'accès aux technologies nouvelles afin de compenser l'intensité des pressions exercées sur les prix et la

rareté grandissante des sources internes de produits. En contrepartie, les entreprises de biotechnologie doivent céder une part importante de leur actif et du contrôle exercé sur leurs stratégies commerciales et de fabrication. Si l'Amérique du Nord et l'Europe privilégient habituellement les accords conclus dès les premières étapes de la mise au point, les entreprises asiatiques ont tendance à préférer les ententes portant sur des produits qui en sont au stade des essais cliniques ou des produits de quasi-marché. Plus ce genre de financement intervient tôt, plus il faut céder de droits.

La longueur du processus d'approbation réglementaire influence fortement le rythme auquel les pays donnent accès aux nouveaux produits.

En plus des coûts élevés de la R-D, le cadre international de réglementation influe sur la rentabilité. Des exigences trop rigoureuses ou mal définies en matière d'approbation peuvent retarder indûment le lancement de nouveaux produits, augmentant ainsi les coûts des essais et de la préparation de rapports. Le régime de réglementation en matière d'approbation des produits thérapeutiques et diagnostiques est généralement plus rapide en Europe qu'aux États-Unis, ce qui a favorisé un accroissement des investissements américains en Europe et a permis aux patients européens d'avoir plus rapidement accès à diverses technologies médicales nouvelles. Dans le cas des produits agroalimentaires obtenus par manipulations génétiques, les États-Unis disposent d'une procédure d'approbation très simplifiée, prévisible et transparente, comparativement à celle en vigueur en Europe et au Japon, où il reste difficile d'obtenir l'approbation réglementaire de produits agricoles issus de la biotechnologie. À titre d'exemple, ce n'est que tout récemment que l'Union européenne (UE) a approuvé, dans un climat d'intense controverse, l'importation de colza canola, de maïs et de soja obtenus par manipulations génétiques.

L'harmonisation des protocoles de mise à l'essai pourrait diminuer les coûts de la conformité aux normes réglementaires.

Bien qu'il n'existe, dans l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) ou en vertu de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), aucune disposition officielle touchant l'acceptation réciproque des approbations réglementaires, on assiste dans un certain nombre de forums à des négociations internationales au sujet de l'harmonisation des protocoles d'essais et de l'acceptation réciproque des données. Ces pourparlers ne déboucheront peut-être pas sur une reconnaissance mutuelle des décisions de réglementation, mais on devrait parvenir à des ententes qui réduiront les coûts que doivent assumer les entreprises pour respecter les exigences réglementaires dans plusieurs pays (se reporter à l'annexe C – *Politiques mondiales en matière de réglementation*, pour trouver une analyse plus détaillée des différentes modalités en vigueur à l'échelle internationale).

2.2 Contexte nord-américain

Les États-Unis sont en tête pour ce qui est de la fabrication et des investissements en biotechnologie.

Les États-Unis occupent une position prédominante en biotechnologie, non seulement sur le plan de la fabrication mais aussi comme marché principal et première source d'investissements. Toute entreprise désireuse de se faire une place sur le marché doit relever un défi de taille : celui de répondre aux critères rigoureux établis par la FDA relativement aux produits médicaux.

Le marché mexicain offre des possibilités modestes.

Le Mexique n'a pas de stratégie explicite en biotechnologie. On n'y trouve aucun obstacle important à l'importation de produits de la biotechnologie, mais le marché potentiel est relativement modeste.

Le Canada et le Mexique n'acceptent pas de breveter les formes de vie supérieures.

Contrairement aux États-Unis, le Canada et le Mexique n'acceptent pas de breveter les formes de vie supérieures, par exemple, les variétés végétales et animales nouvellement créées. L'ALENA n'oblige pas le Canada, du moins pour le moment, à breveter de telles formes de vie. Toutefois, les pays membres de l'OMC se sont engagés à revoir la question des brevets quatre ans après l'entrée en vigueur de l'accord de l'OMC; l'examen doit avoir lieu avant le 1er janvier 1999.

2.3 Situation actuelle de l'industrie canadienne

La commercialisation est plus lente que prévu.

Au Canada, comme dans d'autres pays, la biotechnologie n'a pas répondu aux prévisions optimistes de ses débuts. La plupart des entreprises biotechnologiques ne vendent pas de produits et perdent de l'argent, car la commercialisation n'est pas venue aussi vite que prévu.

Structure et importance de l'industrie

Au Canada, il y a 147 entreprises de biotechnologie « nouvelle », qui emploient 7 200 personnes.

Selon une étude menée par James G. Heller Consulting Inc. (*Background Economic Study of the Canadian Biotechnology Industry*, Toronto, 1995), on estime que le « monde » de la biotechnologie au Canada (c'est-à-dire le cercle extérieur de la figure 1) se composait, en 1993, d'environ 530 entreprises employant quelque 23 000 personnes. Sur ce nombre, environ 300 entreprises, employant 10 000 personnes, formaient le segment engagé dans l'application des biotechnologies traditionnelle et « nouvelle ». Le segment dont l'activité porte principalement sur la biotechnologie « nouvelle » (l'anneau intérieur de la figure 1) était estimé à 147 entreprises et à 7 200 employés. Les revenus de ce noyau central étaient évalués à 465 millions de dollars (dont 88 p. 100 dans le secteur de la santé), avec des exportations de 109 millions. (Selon la dernière enquête de Ernst & Young, dont les résultats sont présentés au tableau 1, le noyau de l'industrie de la biotechnologie a augmenté depuis 1993. Cette enquête offre aussi une méthode uniforme de comparaison avec les États-Unis et l'Europe.)

L'étude Heller indique qu'en 1993, le monde de la biotechnologie, c'est-à-dire toutes les organisations de la figure 1, représentait 0,17 p. 100 du PIB, 0,19 p. 100 de la population employée et 0,92 p. 100 de tous les nouveaux investissements. Ces chiffres ne tiennent pas compte des avantages *potentiellement* importants que des secteurs clés de l'économie pourraient tirer de la R-D en biotechnologie effectuée dans des domaines comme la santé, l'agroalimentaire, l'exploitation forestière et l'environnement.

La plupart des entreprises sont très petites.

Les entreprises qui forment le noyau de l'industrie biotechnologique du Canada sont très petites, 57 p. 100 d'entre elles comptant moins de 10 employés, et les deux tiers, moins de 20 employés. Contrairement aux années précédentes, c'est à présent le Québec qui compte le plus grand nombre de sociétés (40 p. 100). Il est suivi de l'Ontario (27 p. 100) et de la Colombie-Britannique (17 p. 100). C'est dans les Prairies que l'on retrouve le plus de sociétés en biotechnologie agroalimentaire, particulièrement à Saskatoon, où elles sont regroupées autour de l'université de la Saskatchewan et de l'Institut de biotechnologie des plantes, qui fait partie du CNRC.

les entreprises sont surtout de propriété privée et canadienne, mais elles subissent une forte influence étrangère en raison des alliances.

La plupart des entreprises de biotechnologie sont de propriété privée. Un répertoire canadien de ces entreprises (*Canadian Biotechnology 1996 Directory*, Contact International Inc., Georgetown [Ontario]) fait état de 33 sociétés publiques dans l'industrie selon sa *définition étroite* (ce qui représente le quart de l'ensemble des entreprises œuvrant en biotechnologie). Plus des deux tiers de ces entreprises travaillent dans le domaine de la santé humaine. Seulement 10 p. 100 environ du noyau de l'industrie est sous contrôle étranger, mais ce pourcentage ne rend pas compte de l'envergure de l'influence étrangère. Ainsi, Laboratoires Connaught, qui appartient maintenant à la société française Pasteur-Mérieux, est la plus grande entreprise de biotechnologie du Canada. De plus, les multinationales du médicament ont conclu des alliances avec des sociétés biopharmaceutiques canadiennes, acquérant ainsi les droits exclusifs de fabrication et de commercialisation de produits canadiens, à une étape relativement précoce de leur mise au point. En raison de l'importance du contrôle étranger sur la production et la commercialisation, il sera difficile de construire une industrie manufacturière canadienne d'envergure.

Les associations régionales s'intéressent aux questions locales.

En plus de la société Connaught, les principales entreprises établies au Canada comprennent Allelix Biopharmaceuticals, Biochem Pharma, Cangene, Hemosol, Biomira, Spectral Diagnostics et Alta Genetics. L'Association canadienne de l'industrie de la biotechnologie (ACIB) représente quelque 35 entreprises, qui se font le porte-parole du secteur sur les questions de réglementation, de sensibilisation du public et de politique de R-D. Il s'est créé un certain nombre de groupes d'intérêts régionaux en biotechnologie un peu partout au Canada, et chacun d'entre eux s'attache à défendre les intérêts de ses membres. La plupart des entreprises ne sont pas membres

de l'ACIB; elles préfèrent travailler de concert avec les groupes de leur région. Ces organisations régionales participent aux activités de l'ACIB et celle-ci a commencé à définir des rapports de travail avec elles. Un autre organisme, l'Institut canadien de biotechnologie, est engagé dans la formation de réseaux et la promotion générale du secteur (voir l'annexe E – *Principales entreprises et associations)*.

Produits et marchés

On estime que les revenus canadiens tirés de produits et services de biotechnologie s'élèvent à 800 millions de dollars environ (voir le tableau 3). La plus grande partie des activités concernent la biotechnologie classique.

Les revenus canadiens tirés de la biotechnologie dépassent 800 millions de dollars.

Tableau 3. Montant des ventes dans le secteur canadien de la biotechnologie, par catégorie[a], estimations de 1996

Domaine	Produits ou services	Montant des ventes
		(en milions de dollars)
Produits biologiques destinés aux humains	• vaccins	250
	• produits sanguins	50
Total		**300**
Produits de diagnostic destinés aux humains	• tests	40
	• fournitures	56
Total		**96**
Agroalimentaire	• sélection des végétaux	127
	• surveillance biologique	9
	• vaccins destinés aux animaux	1
	• génétique animale	48
	• additifs alimentaires pour animaux	30
	• science de l'alimentation	4
	• tests de diagnostic	5
	• enzymes, levures	95
Total		**319**
Aquaculture	• vaccins	7
	• tests	2
	• génétique des stocks de génération	25
	• extraction des produits	8
	• services	17
Total		**59**
Environnement	• biodégradation accélérée	**38**
Tous domaines compris		**812**

[a] Certaines catégories, comme celle des produits de diagnostic, comprennent un volume considérable de produits importés aux fins de redistribution.

Source : Contact International Inc., *Canadian Biotechnology 1996 Directory*, Georgetown (Ontario).

Les vaccins traditionnels dominent la production canadienne en biotechnologie des soins de santé pour les humains.

La **santé humaine** est le principal domaine du secteur, et les vaccins représentent une importante proportion des ventes de produits canadiens. Cependant, l'apport actuel de la biotechnologie de deuxième génération reste limité, puisque les vaccins en question sont, pour une bonne part, classiques et élaborés à partir d'agents pathogènes morts et de toxines, et non pas à partir de protéines recombinantes. Mis à part les vaccins et certains produits sanguins, aucun produit biopharmaceutique n'est encore fabriqué au Canada, bien que plus de 80 produits soient en cours de développement. En 1995, les importations de produits biopharmaceutiques étaient, selon les estimations, de l'ordre de 85 millions à 100 millions de dollars.

La plupart des produits de diagnostic importés par les entreprises canadiennes sont concentrés dans quelques créneaux de marché.

Le marché des laboratoires de diagnostic se compose de matériel de production, c'est-à-dire les analyseurs chimiques généraux, les produits chimiques, les articles de laboratoire et les réactifs jetables et réutilisables, ainsi que les nécessaires à essais utilisés par les banques de sang, les hôpitaux et les laboratoires privés. D'après les résultats d'un certain nombre d'enquêtes, le marché canadien est estimé à 250 millions de dollars environ, et plus de 90 p. 100 des produits sont importés. Les produits de diagnostic issus de la biotechnologie (c'est-à-dire l'utilisation d'anticorps et d'antigènes pour déceler la présence d'hormones, de protéines, de virus et de bactéries) sont concentrés dans le sous-secteur du **diagnostic immunologique**. Parmi les produits commercialisés par les entreprises canadiennes, on retrouve des tests visant le contrôle des médicaments, les marqueurs de tumeur cancéreuse, le dépistage des maladies transmissibles sexuellement et des maladies auto-immunes, la surveillance des troubles métaboliques et les marqueurs cardiaques. Le Canada produit également une large gamme d'antigènes aux maladies infectieuses, qui sont utilisés par les fabricants de trousses d'immuno-essai dans le monde entier, ainsi que des enzymes et des réactifs utilisés en chimie clinique.

Il y a peu de végétaux recombinants en vente au détail au Canada.

L'**agroalimentaire** tire la plus grande partie de ses revenus de la vente de souches de levure et de cultures bactériennes lactiques, ainsi que de matériel génétique animal (sperme de taureaux de fermes d'élevage et de fermes laitières, embryons de bovins). Bien qu'une vingtaine de cultures obtenues par manipulations génétiques (tomates, pommes de terre, colza canola, maïs, soja, lin, etc.) soient approuvées pour la vente au Canada, la plupart des végétaux transgéniques ne sont pas encore sur les étalages des détaillants, sauf le colza canola (mis sur le marché en 1995) et le soja, les pommes de terre et le maïs (mis sur le marché en 1996).

Les technologies traditionnelles et génétiques prennent de l'expansion . . .

La **biotechnologie aquacole** soutient la pisciculture canadienne, une industrie de 350 millions de dollars, notamment au moyen des techniques traditionnelles du déclenchement hormonal de la fraie, du déclenchement par hormonothérapie d'un renversement du sexe destiné à accélérer la croissance et à améliorer la conversion alimentaire, de la production de vaccins et de l'utilisation de procédés physiques ou chimiques pour extraire des composés

industriels d'organismes marins. Les techniques les plus récentes comprennent le transfert génétique destiné à produire des poissons plus sains et à croissance plus rapide, l'entreposage congelé du matériel génétique (la cryopréservation), l'identification des stocks à l'aide de séquences d'ADN et la mise au point de tests rapides de dépistage des maladies. Les ventes du secteur se composent en grande partie de vaccins de première génération, d'aliments ordinaires pour poissons et de produits dérivés de la mer, ainsi que de services techniques visant l'amélioration génétique des espèces et la dépollution. Dans le domaine de la sélection des embryons et des gamètes, on utilise beaucoup les techniques de manipulation génétique monosexe pour créer des poissons à croissance accélérée. Les chercheurs canadiens possèdent de remarquables compétences spécialisées en triploïdie (un procédé qui consiste à insérer une paire supplémentaire de chromosomes dans les œufs afin de créer une espèce stérile à croissance accélérée) et dans la production de saumons transgéniques dotés de gènes qui donnent une croissance supérieure. Toutefois, les règlements canadiens régissant le confinement des espèces transgéniques, ajoutés aux très longues périodes que demande la génération d'une descendance viable dotée de cette caractéristique, ont découragé leur commercialisation au Canada. Il a fallu d'abord céder sous licence cette technologie à des écloseries étrangères, ce qui nuira à l'industrie aquacole canadienne. Dans le domaine de la biotransformation aquatique (c'est-à-dire l'obtention d'éléments intéressants issus d'organismes marins), les activités commerciales au pays sont restreintes.

. . . en réponse à l'accroissement de l'aquaculture au Canada.

En dehors des domaines du compostage et des applications classiques de la biologie au traitement des eaux usées d'origine domestique ou industrielle, les entreprises canadiennes de biotechnologie environnementale se retrouvent dans le domaine de la **biodégradation accélérée** appliquée aux déchets dangereux. Ces activités se déroulent dans le domaine de la purification biologique des gaz et surtout dans celui de la mise au point de biocapteurs microbiens capables de détecter la présence de composés toxiques. Le marché est desservi par deux catégories d'entreprises : d'une part, les petits cabinets spécialisés qui n'ont généralement pas les ressources nécessaires pour se faire valoir à l'étranger et se vouent à des projets situés au Canada et dans les États américains voisins; d'autre part, les grosses sociétés d'ingénieurs-conseils et d'entrepreneurs qui offrent un large éventail de méthodes de dépollution et jouissent d'un avantage concurrentiel pour accéder aux marchés internationaux. Les entreprises spécialisées dans la biodégradation accélérée s'intéressent typiquement à une clientèle composée de compagnies pétrochimiques, de distributeurs de produits pétroliers et de ministères responsables de lieux contaminés. Les cabinets d'ingénieurs-conseil, quant à eux, ont pour clientèle cible les industries d'exploitation minière et des pâtes et papiers, ainsi que les gouvernements.

Les petites entreprises canadiennes et les grandes sociétés étrangères se lancent dans la biodégradation accélérée pour la remise en état des sites contaminés.

Les activités de biotechnologie forestière au Canada sont principalement le fait du gouvernement fédéral et portent typiquement sur la recherche dans les techniques de régénération

La biotechnologie forestière dépend du financement versé par le gouvernement fédéral.

forestière, de protection de la forêt, de préservation du bois, de blanchiment des pâtes et de traitement des effluents des usines de pâtes et papiers. L'industrie est modérée, et est lente à adopter de nouvelles technologies. Les principaux enjeux de l'industrie forestière sont reliés au développement durable et à la conservation des peuplements de vieille futaie. Le développement commercial de la biotechnologie est tributaire des problématiques de l'exploitation des terres (les provinces sont propriétaires de la plupart des ressources forestières) et de la propriété intellectuelle (les brevets pourraient venir à échéance avant la date de récolte des arbres génétiquement améliorés).

Dans bien des domaines, la biotechnologie ne peut pas encore soutenir la concurrence des technologies actuelles.

Même si le Canada n'est comparativement pas un intervenant de taille dans les domaines des vaccins animaux et des enzymes industriels, il compte quelques entreprises prometteuses dans ces domaines. Dans la plupart des autres domaines, y compris les carburants, les substances chimiques produites en vrac et l'extraction minière, la biotechnologie n'est pas concurrentielle avec les technologies courantes.

Ressources humaines

L'industrie se fonde sur des ressources humaines hautement spécialisées en technologie de pointe.

Pour passer des sciences fondamentales à la technologie exclusive et pour se doter d'une capacité de production et de commercialisation, il faut disposer de scientifiques, d'ingénieurs et de gestionnaires hautement spécialisés dans des domaines comme la biologie moléculaire, la chimie des protéines, l'immunologie, la modélisation informatique, le génie de la biotransformation, le contrôle de la qualité et les questions de réglementation.

Peu d'entreprises ont commercialisé des produits manufacturés, et peu ont les ressources nécessaires pour y arriver.

Selon une étude menée récemment par Paget Consulting Group pour le compte de Développement des ressources humaines Canada (*Bâtir dès maintenant pour l'avenir : L'étude des ressources humaines dans le domaine des biotechnologies au Canada*, Mississauga [Ontario], mai 1996), l'industrie emploie actuellement quelque 8 000 personnes. Environ 40 p. 100 de ces employés sont affectés à la recherche fondamentale et appliquée dans des domaines tels que la thérapie génique, l'amplification de l'ADN, l'élaboration rationnelle de substances thérapeutiques et la chimie des glucides. À l'autre extrémité du spectre, on retrouve les techniques industrielles de biotransformation pour la fermentation ainsi que la récupération et la purification en aval. Toutefois, à part Connaught, la plupart des entreprises canadiennes n'ont pas encore mis en marché de produits fabriqués. Il y a donc pénurie de professionnels spécialisés en biotransformation et ayant une bonne connaissance des questions de réglementation, et ces compétences doivent être importées. Faute de disposer d'un accès facile à des spécialistes et aux installations dans lesquelles les produits commerciaux seront en fin de compte fabriqués, il sera difficile d'en arriver à une production à grande échelle. La société Apotex/Cangene vient d'annoncer que son usine de fermentation de Winnipeg, récemment

agrandie selon des normes répondant aux bonnes pratiques de fabrication actuelles de la FDA, sera bientôt à même de remplir des contrats de fabrication.

Cadre conceptuel

Un certain nombre de politiques générales revêtent une importance particulière pour les entreprises de biotechnologie. L'une des plus importantes est le régime canadien d'encouragements fiscaux à la R-D, plus généreux que ceux des autres pays. Au Canada, chaque dollar investi en R-D ne représente plus, après impôts, qu'un déboursé de 0,69 $, contre 0,89 $ aux États-Unis, par exemple. Vu la dépendance de l'industrie à l'égard de la R-D, les entreprises canadiennes jouissent d'un avantage concurrentiel considérable. Il faut cependant ajouter que la motivation des sociétés publiques canadiennes et des entreprises étrangères est amoindrie par le caractère non remboursable des crédits d'impôt.

Les encouragements fiscaux généreux offerts par le gouvernement donnent aux entreprises canadiennes un avantage important sur le plan des coûts.

Sur le plan de la réglementation, Santé Canada est responsable des médicaments biopharmaceutiques, des produits de diagnostic et des produits et procédés nouveaux en alimentation, en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. Agriculture et Agroalimentaire Canada s'occupe des nouveaux aliments destinés au bétail, en vertu de la *Loi relative aux aliments du bétail*, des nouveaux suppléments microbiens, en vertu de la *Loi sur les engrais*, des produits biologiques vétérinaires, en vertu de la *Loi sur la santé des animaux*, et de tous les végétaux à caractéristiques nouvelles, y compris les arbres, en vertu de la *Loi sur les semences*. Pour des raisons pratiques soutenues par l'industrie, la plupart des produits biotechnologiques continueront d'être administrés par les lois et organismes de réglementation actuels. Feront exception les produits non visés par d'autres lois fédérales, qui seront réglementés par Santé Canada et Environnement Canada dans le cadre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE). Les règlements régissant les préavis relatifs aux substances nouvelles, qui viennent de paraître et sont entrés en vigueur le 1er septembre 1997, définissent les exigences à respecter dans le cas de substances « nouvelles », c'est-à-dire toutes les substances ne figurant pas sur la Liste intérieure des substances. Les entreprises sont tenues de produire un préavis d'importation ou de fabrication ainsi qu'une évaluation de toutes les nouvelles substances issues de micro-organismes. Le gouvernement s'assurera ainsi qu'aucune substance « toxique » n'est introduite sur le marché canadien. Les produits qui sont soumis aux règlements sont les produits biochimiques, les biopolymères et les organismes qui ne sont pas visés par les autres mesures législatives fédérales. Il s'agit de produits utilisés notamment dans la biodégradation accélérée, le lessivage des minéraux et la production d'énergie.

La plupart des substances produites par la biotechnologie continueront d'être réglementées en vertu des lois actuelles.

La SNB a permis de créer des réseaux de biotechnologie, de rehausser les niveaux de la recherche et de fonder un institut de recherche.

En plus des politiques susmentionnées, le gouvernement fédéral a adopté une Stratégie nationale en biotechnologie (SNB), qui porte entièrement sur ce secteur. Lancée en 1983 par le ministre d'État aux Sciences et à la Technologie, la stratégie a pour but de veiller à ce que le Canada réalise pleinement son potentiel en biotechnologie, en axant au départ la R-D dans certains domaines stratégiques (santé humaine et animale, fixation de l'azote et production de souches de végétaux, utilisation de la cellulose et traitement des déchets, récupération des métaux et lessivage des minéraux), en veillant à ce que l'industrie dispose toujours d'un bassin suffisant de main-d'œuvre hautement qualifiée, en encourageant la recherche collaborative et en créant un climat propice à l'investissement. On a mis sur pied le Comité consultatif national de la biotechnologie et le Comité interministériel de la biotechnologie afin de surveiller et d'appuyer cette initiative. Parmi les résultats obtenus grâce à cette politique, mentionnons l'établissement d'un certain nombre de réseaux de biotechnologie, un accroissement de la recherche en biotechnologie dans les ministères, et la fondation de l'Institut de recherche en biotechnologie, à Montréal. Les travaux se poursuivent dans d'autres domaines comme le perfectionnement des ressources humaines et l'accélération de la commercialisation des produits. Le dernier examen exhaustif de la stratégie nationale a eu lieu en 1991. Une groupe de travail a été mis sur pied pour coordonner l'élaboration d'une nouvelle stratégie, la Stratégie canadienne de biotechnologie, dont l'élaboration sera achevée vers le milieu de 1998. Celle-ci répondra aux nouveaux besoins, comme l'acceptation par le public des produits créés au moyen de la biotechnologie ainsi que les questions éthiques et sociales.

La nouvelle SCB sera achevée d'ici le milieu de 1998.

2.4 Rendement et compétitivité

Rendement

Les revenus ont augmenté au rythme rapide de 24 p. 100 par an.

L'industrie de la biotechnologie a connu une croissance rapide entre 1989 et 1993 (voir le tableau 4). Pour l'industrie au sens large, les revenus ont augmenté de 24 p. 100 par an et les exportations ont doublé. En dépit de ce rendement, le Canada voit son déséquilibre commercial s'accroître dans le domaine des produits biopharmaceutiques et de diagnostic.

Tableau 4. Statistiques principales de l'industrie canadienne de biotechnologie

	1989	1993
Emploi		
Nombre	13 800	23 200
Part de l'ensemble du secteur de la fabrication (%)	0,11	0,19
Investissement		
Valeur (en millions de dollars)	121	221
Part de l'investissement dans l'ensemble du secteur de la fabrication (%)	0,40	0,92
Exportations (en millions de dollars)	374	748
Importations (en millions de dollars)	147	430

Source : James G. Heller Inc., 1995.

Les revenus élevés sont dépassés par les énormes dépenses de R-D.

Au sein du sous-groupe des 147 entreprises engagées dans la biotechnologie « nouvelle », les dépenses de R-D sont passées de 215 millions de dollars en 1989 à 332 millions en 1993. Plus des trois quarts des dépenses de R-D se sont faites dans le secteur de la santé, mais ce groupe a néanmoins obtenu des résultats financiers médiocres. En 1993, une seule entreprise de biotechnologie avait un revenu net positif, et les principales sociétés publiques canadiennes œuvrant en biotechnologie (qui appartiennent toutes au domaine de la santé) ont subi des pertes globales de 69 millions de dollars sur leurs revenus de 60 millions.

Compétitivité

La biotechnologie nouvelle s'appuie sur l'ADN recombinant, l'amplification de l'ADN, la culture cellulaire, la fusion cellulaire, l'élaboration rationnelle de substances thérapeutiques, ainsi que plusieurs autres disciplines de biologie moléculaire. Ces disciplines n'offrent guère d'avantage concurrentiel en soi, puisqu'elles sont accessibles aux chercheurs compétents du monde entier. En outre, une bonne part des compétences scientifiques spécialisées du Canada se trouvent dans les universités et les laboratoires d'État. Il y a moins de transferts vers l'industrie qu'aux États-Unis, étant donné que le Canada n'a pas le même niveau de capacité au niveau de la réception.

Les entreprises se font concurrence sur le plan de la propriété intellectuelle.

Comparativement à ce qui se passe dans la plupart des autres champs d'activité, la concurrence au sein des entreprises canadiennes de biotechnologie ne se joue pas sur le plan des coûts de production, mais plutôt au niveau de la propriété intellectuelle. Sans accès légal à une technologie exclusive commercialisable, la commercialisation est impossible et les capitaux d'investissement sont difficiles à trouver. Même si une entreprise arrive à obtenir une licence touchant la technologie dont elle a besoin – admettant que celle-ci soit disponible – le fardeau des redevances peut faire monter en flèche les coûts de production. En outre, les restrictions

habituellement associées aux licences sur le plan des applications du produit, du territoire, etc., peuvent en réduire encore davantage la rentabilité. Les entreprises sont donc poussées à se doter d'une capacité interne d'innovation et d'élaboration de produits nouveaux.

Étant donné qu'un petit nombre seulement de produits de deuxième génération ont été commercialisés, il n'est pas encore possible de comparer les coûts de production. Quoi qu'il en soit, la rentabilité des procédés est surtout importante pour les produits dont les brevets arrivent à expiration, pour les produits à volumes élevés comme l'insuline et les enzymes industriels, et pour les applications environnementales lorsque diverses possibilités de dépollution sont évaluées en fonction des coûts et de l'efficacité.

Les entreprises créant des produits thérapeutiques en confient souvent la fabrication à des entrepreneurs pour se concentrer sur leurs compétences de base.

En biotechnologie, contrairement aux autres secteurs manufacturiers qui cherchent sans cesse à améliorer leurs procédés, les exigences réglementaires applicables aux produits thérapeutiques font qu'il est difficile d'apporter des modifications significatives aux procédés de fabrication une fois le produit approuvé pour la vente, parce que l'on craint que le produit alors fabriqué ne diffère de celui obtenu à partir du procédé initial. Un changement dans la fabrication entraînerait forcément un nouvel examen réglementaire, ce qui retarderait d'autant la commercialisation. Comme les entreprises subissent d'intenses pressions pour amener un nouveau produit jusqu'à l'étape des essais cliniques, elles ont souvent recours à la fabrication en sous-traitance comme solution de rechange à la production interne. Chaque entreprise peut ainsi se concentrer sur ses compétences principales. Un des principaux problèmes auxquels font face les entreprises canadiennes de produits pharmaceutiques est le manque d'installations de production qui soient conformes aux règlements canadiens en matière de bonnes pratiques de fabrication. Si les entreprises canadiennes de biotechnologie sont incapables de se doter de la capacité de fabrication interne voulue ou de l'obtenir par sous-traitance, à des conditions acceptables, leur position concurrentielle pourrait se dégrader.

Les entreprises canadiennes dépensent moins en R-D par employé.

Les coûts de la recherche sont moins élevés au Canada en raison de l'importance des crédits fiscaux accordés à la R-D et du coût inférieur de la main-d'œuvre. Même si les dépenses de R-D ont augmenté considérablement, les entreprises canadiennes semblent dépenser beaucoup moins par employé que les entreprises américaines et européennes, comme l'illustre le tableau 1. Les écarts sont inquiétants, même si ces écarts sont sans doute attribuables en partie au fait que les sociétés canadiennes et européennes en sont à un stade de développement moins avancé. L'importante perte nette de propriété intellectuelle américaine au profit des organisations européennes (plus de 300 marchés se sont conclus en biotechnologie entre 1992 et 1995), qui pourrait renforcer la position concurrentielle de l'Europe, constitue également un facteur d'inquiétude.

Le Canada s'est doté de compétences solides dans plusieurs domaines, notamment la recherche biomédicale et agricole. Ceci lui a permis de devenir un chef de file en matière de génétique du colza canola et du bétail. Malgré son excellence en recherche, le pays continue d'accuser un retard de plusieurs années sur les États-Unis en matière de commercialisation et d'élaboration d'applications industrielles. Dans le secteur canadien de l'agroalimentaire, une grande partie de l'expertise de R-D se trouve dans les laboratoires d'État et les universités. Au Canada, la plupart des activités de recherche en sélection des plantes portent sur les oléagineuses (colza canola, soja) et les céréales (maïs, blé). Il s'agit cependant d'un champ de recherches très achalandé, où les principaux brevets liés à la résistance des cultures face aux herbicides et aux insectes sont contrôlés par des multinationales étrangères qui n'ont accordé l'exclusivité de leur technologie à aucune entreprise de semences. Il n'existe aucune entreprise de production de semences portée vers la recherche qui soit de propriété canadienne. La plupart des petites entreprises nord-américaines de biotechnologie agricole ont concédé leur propriété à de grandes entreprises de produits chimiques ou agroalimentaires comme Monsanto, DowElanco et Pioneer. Dès lors, ce secteur offre peu d'espoir de croissance aux nouvelles entreprises de biotechnologie. De plus, il subit l'influence de facteurs autres que ceux qui touchent les entreprises biopharmaceutiques, notamment le piètre rendement du capital et le faible degré d'adoption par les consommateurs.

La plus grande partie de la R-D en agroalimentaire se fait dans les laboratoires d'État et les universités.

En biotechnologie aquacole, les forces du Canada se situent dans les vaccins pour poissons et pour mollusques et crustacés, ainsi que dans la caractérisation génétique servant à optimiser les stocks géniteurs; cependant, le gros du travail se fonde sur la biotechnologie traditionnelle plutôt que sur des organismes génétiquement modifiés.

Les entreprises canadiennes disposent d'un fond d'expérience relativement solide au chapitre de la biorestauration des sols et de l'aménagement d'usines de traitement des eaux usées, mais ces compétences spécialisées ne sont pas assez solides pour permettre au secteur de se démarquer de ses concurrents internationaux.

3 ÉVOLUTION DU MARCHÉ ET ADAPTATION DE L'INDUSTRIE

3.1 Évolution des marchés

Les multinationales dominent, mais les entreprises canadiennes occupent des créneaux du marché.

Les entreprises canadiennes ont commencé à se tailler des créneaux importants. Elles sont sur le point de lancer sur le marché de nouveaux médicaments thérapeutiques pour certains cancers ainsi que pour certaines maladies neurodégénératives, maladies des os et infections virales. Bien que la recherche en thérapie génique soit très active, la plus grande partie des travaux se déroulent dans les hôpitaux et les universités, en raison du petit nombre d'entreprises du secteur. Plusieurs sociétés se sont fait une place dans le domaine du diagnostic immunologique, le seul sous-secteur du diagnostic à l'échelle mondiale pour lequel on prévoit un taux de croissance soutenu de près de 10 p. 100 par an. Toutefois, le marché est dominé par les multinationales, et les problèmes de réduction des coûts et de rentabilité soulevés partout dans le monde en font un milieu d'affaires où il est difficile de prospérer.

La santé du bétail canadien appuie la réputation du pays en matière de sélection génétique.

Les produits agricoles formés de plantes transgéniques sont arrivés sur le marché canadien en 1995. Au niveau des animaux, la sélection génétique axée sur l'amélioration de la collecte de sperme et des nouvelles techniques de reproduction telle la sélection du sexe des embryons, la fertilisation *in vitro* et l'insémination artificielle transforment les programmes d'amélioration génétique des animaux et donnent naissance à un nombre important de créneaux commerciaux. Le Canada se place au deuxième rang, derrière les États-Unis, au chapitre des exportations de spermes et d'embryons, et cette position favorable est due à la renommée qu'il a acquis en ce qui touche la santé de son cheptel bovin. Le principal obstacle de l'industrie agroalimentaire demeure celui de l'adoption de ses produits par les consommateurs. Si, d'une part, l'industrie considère toujours que les exigences d'approbation sont très hautes, d'autre part, le processus réglementaire peut s'avérer avantageux s'il arrive à convaincre les consommateurs de l'innocuité des produits dérivés de la biotechnologie.

La biodégradation accélérée coûte moins cher et ses traitements sont plus respectueux de l'environnement que les méthodes traditionnelles.

Au Canada, comme ailleurs, la biotechnologie environnementale n'a pas suivi la courbe de développement rapide qu'ont connu les secteurs de la santé ou de l'agroalimentaire. À l'encontre de ces derniers, les applications environnementales ne donnent pas lieu à la fabrication de produits de grande valeur; elles dépendent en outre, pour toute protection intellectuelle, de secrets commerciaux et non de brevets, ce qui n'encourage pas les investissements en capital de risque. Un secteur se distingue toutefois, où la croissance du marché s'avère rapide en Europe et aux États-Unis : celui de la **biodégradation accélérée**, qui coûte souvent moins cher et est plus acceptable que les traitements traditionnels tels l'incinération. La plupart des entreprises canadiennes engagées dans ce domaine ne jouissent habituellement

ni de technologies totalement opposées à celles de leurs concurrents ni des ressources nécessaires pour s'établir à l'étranger. Les entreprises environnementales étant axées sur les services, celles qui ne sont pas déjà établies à l'étranger ont peu d'occasions de s'engager dans des activités internationales. Parmi les autres obstacles important, mentionnons l'absence de critères d'accréditation scientifiquement validés pour confirmer l'efficacité des processus, et un manque de sites de démonstration servant à l'expérimentation à long terme, au développement technologique et à la vérification des processus en conditions réelles d'exploitation. L'avènement de telles conditions permettrait de stimuler une utilisation plus large de cette technologie, parce qu'elles élimineraient le côté « mystérieux » de la biodégradation accélérée.

L'aquaculture ouvre des marchés prometteurs à la biotechnologie.

En biotechnologie de l'aquaculture, il existe des marchés prometteurs pour les tests de diagnostic sur place et les vaccins de seconde génération destinés aux poissons et aux crustacés, surtout les crevettes, ainsi que pour des programmes connexes de formation aux bonnes pratiques d'élevage visant à montrer aux aquaculteurs des pays en développement comment optimiser leurs techniques de production.

3.2 Financement

L'accroissement des fonds de capital-risque et le programme PTC facilitent l'accès au financement.

Les entreprises ont grand besoin de capitaux parce que la biotechnologie est un secteur à fort coefficient de recherche et qu'il faut beaucoup de temps pour amener un produit au stade de la commercialisation. La survie et la croissance des entreprises reposent sur le succès de leurs activités de R-D. Bien que l'on ait toujours considéré la difficulté d'accès au capital comme un obstacle majeur, la situation actuelle semble indiquer que, sauf peut-être dans le cas des petites entreprises qui en sont au stade de l'après-démarrage, le développement des marchés public et privé de capitaux propres a atténué ce problème. Autrefois, la société MDS Health Ventures était la principale source de capital d'investissement, mais les entreprises canadiennes de biotechnologie ont pu tirer parti de la création d'un certain nombre de fonds de capital-risque appuyés par des mesures fiscales, comme le Fonds de découvertes médicales canadiennes, parrainé par les syndicats, qui a pour mondat d'investir dans les premières étapes de la recherche biomédicale. En outre, Partenariat technologique Canada (PTC), un nouveau programme du gouvernement fédéral, offre une aide financière destinée aux technologies novatrices qui sont à l'étape de quasi-marché.

Les alliances stratégiques sont une importante source de soutien.

Les alliances stratégiques avec des sociétés multinationales ont aussi permis à des entreprises canadiennes de trouver le soutien nécessaire. Toutefois, comme dans les autres pays, la plupart de ces alliances se font avec des sociétés pharmaceutiques, et les entreprises canadiennes y perdent le contrôle des stratégies de fabrication et de commercialisation Entre 1991 et 1995, le secteur canadien de la biotechnologie a bénéficié d'investissements d'un milliard de dollars,

L'accès au capital-actions s'était nettement amélioré en 1996, mais à présent ce capital coûte de plus en plus cher et devient difficile à obtenir.

dont 39 p. 100 provenaient de placements et de capital-risque privés, 27 p. 100 d'un premier appel public à l'épargne, et 31 p. 100 d'autres appels publics. Le secteur de la santé a obtenu 88 p. 100 de ces investissements et celui de l'agriculture, 9 p. 100. En 1996, grâce à la vigueur du marché boursier, l'industrie a-attiré plus d'un milliard de dollars, mais les possibilités ont ensuite diminué, de sorte que les capitaux propres semblent maintenant plus coûteux et plus difficiles à trouver. Comme au cours des années précédentes, cette injection de capital est concentrée dans le secteur de la santé.

Les gains sur les actions peuvent être longs à se matérialiser.

Les actions liées à la biotechnologie sont instables et moins prisées que la plupart des autres émissions. Tant qu'une entreprise de biotechnologie n'a pas commencé à vendre un produit viable, le prix de ses actions dépend des résultats de la recherche. Comme les investisseurs espèrent des gains dans un avenir plus ou moins lointain, ils ont recours à des mesures subjectives, comme par exemple l'étape où se trouve l'entreprise dans son programme d'essais cliniques, les résultats partiels des essais cliniques et les partenariats conclus avec les grandes sociétés pharmaceutiques, mesures qui donnent toutes une indication de la viabilité d'une nouvelle technologie.

Les investisseurs en biotechnologie étudient le marché avec prudence.

Il suffit parfois qu'une entreprise obtienne des résultats cliniques décevants pour faire baisser la confiance des investisseurs dans d'autres entreprises. Le Canada n'a qu'une poignée d'analystes et d'investisseurs qui possèdent des compétences spécialisées en biotechnologie et qui s'intéressent au secteur. C'est pourquoi les congrès et autres activités de réseautage sont si importants pour créer des liens entre les investisseurs et les entrepreneurs. Les problèmes n'atteignent pas le même degré d'acuité pour les sociétés publiques solidement établies, mais il est important pour ces dernières que le milieu des investisseurs américains soit tenu au courant des progrès techniques réalisés au Canada. À cause d'anciens échecs à l'étape des essais cliniques, les investisseurs recherchent maintenant des entreprises qui ont plus d'un médicament prometteur à l'essai, et ils sont tout particulièrement attirés par les compagnies qui disposent d'une plate-forme technologique pouvant servir à la fabrication d'une gamme de produits.

3.3 Investissement

La protection de la propriété intellectuelle influe fortement sur le genre de décisions liées aux investissements.

Une solide infrastructure de recherche, un personnel technique hautement qualifié et le coût global par chercheur, tels sont les principaux facteurs dont tiennent compte les investisseurs lorsqu'ils choisissent leurs investissements de R-D. Bien que l'on mentionne souvent aussi la bonne protection d'un brevet comme ayant tout autant d'importance, il a toujours été difficile de définir avec précision le rapport entre la propriété intellectuelle et l'investissement. Selon une étude diffusée par la Banque mondiale en 1993 (Edwin Mansfield, *Intellectual Property*

Protection, Foreign Direct Investment and Technology Transfer, Discussion Paper 19, International Finance Corp., Washington, D.C.), il semble que la protection accordée à la propriété intellectuelle dans un pays donné influe sur le type d'investissement en question (p. ex., vente et distribution, assemblage et conditionnement rudimentaires, fabrication complète ou installations de R-D). Nombre des sociétés étudiées avaient tendance à juger qu'une bonne protection de la propriété intellectuelle était plus importante pour les décisions relatives aux transferts de technologie que pour l'investissement dans des installations manufacturières.

La disparition de l'octroi obligatoire de licence fait presque doubler les investissements canadiens en R-D.

La *Loi de 1992 modifiant la Loi sur les brevets,* mieux connue sous l'appellation projet de loi C-91, éliminait le système canadien d'octroi obligatoire de licence pour les médicaments et introduisait des exceptions aux violations de brevet en vue d'obtenir l'approbation réglementaire. Cette loi a encouragé les multinationales de l'industrie pharmaceutique à accroître leurs investissements dans la R-D au Canada. Selon le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (Bulletin d'information, vol. 1, n° 1, juillet 1997), le ratio des ventes à la R-D dans l'industrie est passé de 6,5 p. 100 en 1988 à 12,3 p. 100 en 1996. Ce pourcentage dépasse de beaucoup le ratio des ventes à la R-D (10 p. 100) que les fabricants de médicaments d'origine s'étaient engagés à atteindre après la suppression en 1993 de l'octroi obligatoire de licence. Il y a lieu de souligner, cependant, qu'une bonne partie de la recherche se fait dans les universités et dans les hôpitaux d'enseignement universitaire, et qu'on pourrait la considérer comme libre de toute attache. Sur les 665 millions de dollars dépensés en R-D, environ 78 p. 100 sont allés aux essais précliniques et cliniques et aux rapports à présenter en vertu de la réglementation des médicaments; la recherche fondamentale a reçu 22 p. 100 de la somme totale. En plus d'avoir reçu l'élan du projet de loi C-91, les investissements en R-D ont été motivés par la qualité de la recherche canadienne, les avantages fiscaux accordés à la recherche et la capacité d'effectuer des essais cliniques.

Le niveau de l'appui gouvernemental influence souvent les décisions relatives aux lieux d'installation.

Lorsqu'une compagnie a réduit ses choix à quelques emplacements offrant des avantages équivalents, les encouragements gouvernementaux tels que des crédits d'impôt intéressants, des prêts à faible taux d'intérêt et l'offre de subventions, de terrains et d'installations, peuvent prendre une importance critique. Par exemple, Bio-Intermediair a choisi d'installer ses usines nord-américaines à Montréal en raison de l'appui considérable promis par le gouvernement provincial. La présence de l'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC a attiré un regroupement d'entreprises biopharmaceutiques constituant un source de clients potentiels pour cette société néerlandaise, ce qui a également pesé dans la balance.

Une autre des principales stratégies de commercialisation mises en œuvre par les entreprises américaines et étrangères consiste à situer leurs activités de fabrication hors du champ de compétences de la FDA. Les entreprises peuvent alors pénétrer des marchés non américains

importants en payant moins cher le coût de la réglementation, ce qui leur permet de gagner les revenus nécessaires pour finalement arriver à financer le fardeau de preuves exigées par la FDA.

La stratégie d'investissement du gouvernement fédéral vise à faire du Canada un emplacement de choix pour les investisseurs de l'ALENA.

Les sciences de la vie, y compris la biotechnologie, sont un secteur cible de la nouvelle stratégie fédérale d'investissement adoptée dans le but de faire du Canada le meilleur pays, parmi les membres de l'ALENA, pour stimuler de nouveaux investissements ou augmenter les placements existants. Les deux principaux moyens mis en œuvre par la stratégie sont les suivants : aider les petites et moyennes entreprises canadiennes à forger des alliances stratégiques avantageuses, et collaborer avec les filiales canadiennes de multinationales afin d'accroître les partenariats de recherche et, le cas échéant, de production.

3.4 Ressources humaines

La pénurie de compétences pourrait laisser vacants les emplois créés . . .

On s'attend à des pénuries de personnel qualifié au cours des cinq prochaines années, au fur et à mesure que les entreprises acquerront de la maturité et passeront de la recherche élémentaire à la production commerciale. Selon l'étude Paget mentionnée ci-dessus, la croissance du secteur entraînera la création de 4 000 emplois d'ici l'an 2000, dont 1 300 dans les activités techniques, de recherche et de soutien, 2 000 dans la commercialisation et 700 en gestion. Les organismes publics de réglementation devront aussi accroître leur personnel pour répondre à l'accroissement de la demande visant l'approbation de nouveaux produits.

. . . surtout dans certains domaines de la recherche spécialisée.

Les universités et les collèges communautaires devraient pouvoir répondre à la demande de scientifiques et de techniciens ayant des compétences générales. On s'attend à une pénurie dans des domaines de recherche spécialisés tels que la chimie des peptides, la thérapie génique et la bio-informatique, de même que pour la mise à l'échelle de la production, la détermination de la formule, les questions de réglementation et la gestion commerciale internationale. L'étude préconise un certain nombre de solutions : utilisation stratégique de l'immigration pour faire entrer au pays les spécialistes requis; établissement d'une liste de professions prioritaires pour lesquelles il y aurait « dispense de recherches sur les candidats » et simplification des formalités d'immigration, y compris l'octroi de permis de travail aux conjoints; élaboration d'une stratégie de formation professionnelle axée sur les régions afin de regrouper les ressources humaines des entreprises en grappes régionales de biotechnologie; et création d'un conseil sectoriel des ressources humaines en biotechnologie, chargé de mettre en pratique les recommandations de l'étude.

3.5 Commerce

En ce qui concerne les entreprises canadiennes du secteur de la santé, leurs perspectives commerciales seront très influencées par leur capacité, ou leur incapacité, à répondre aux critères rigoureux de la FDA. Les produits agroalimentaires issus de la biotechnologie n'ont pas à affronter les mêmes difficultés sur le plan de la réglementation. Il n'en va toutefois pas de même en Europe et au Japon, où des lignes directrices touchant l'entrée de produits agroalimentaires recombinants sont en voie d'élaboration.

3.6 Préoccupations des consommateurs

De nombreux consommateurs ignorent quelle est la procédure d'évaluation des risques reliés aux aliments produits par manipulation génétique.

Les consommateurs sont de plus en plus influencés par les questions d'ordre moral et éthique liées à l'utilisation actuelle et future de la biotechnologie, notamment la protection de la vie privée lors des tests génétiques. Les consommateurs sont peu sensibilisés à la biotechnologie, ce qui représente un défi de taille dans l'agroalimentaire. Le public a soulevé des questions au sujet des mérites et des risques des aliments obtenus par manipulations génétiques, comparativement aux produits ordinaires. Certains croient qu'il n'existe pas de protocoles d'évaluation des risques ni de méthodes d'essai universellement acceptés, comme c'est le cas pour les produits médicaux destinés aux humains. D'autres pensent que les retombées économiques pourraient être considérables pour les fabricants si leurs produits pénétraient les marchés; par contre, en cas d'incidence sur l'environnement ou la santé humaine, c'est la société qui devrait en assumer les coûts, et ces coûts dépasseraient de beaucoup ceux engagés par le fabricant.

La somatotropine bovine recombinante (rBST) de Monsanto, une hormone qui augmente la production de lait, s'est heurtée à une grande résistance au sein des consommateurs de nombreux pays, en raison de la crainte des effets possibles des hormones dans le lait. Le débat scientifique non résolu sur la question consistant à savoir si la rBST accroît ou non les risques de mastite (une infection du pis) chez les vaches laitières n'aide pas non plus à donner confiance. De même, le public s'inquiète de la possibilité que les caractéristiques avantageuses des végétaux transgéniques (par exemple, leur résistance aux herbicides) ne se transfèrent aux végétaux sauvages et aux mauvaises herbes, par croisement pollinique, et craint que la propagation généralisée de ces caractéristiques ait des effets écologiques à long terme qu'on ne saurait prévoir à partir d'essais à court terme et à petite échelle. Les cultures que l'on manipule à l'aide des gènes du *Bacillus thuringiensis* (Bt), afin qu'elles puissent produire d'elles-mêmes cette toxine naturelle, pourraient entraîner l'acquisition d'une résistance au Bt parmi les parasites, ce qui diminuerait l'efficacité aux produits antiparasitaires appliqués par vaporisation des feuilles. Dans plusieurs États du Sud des États-Unis, les champs de coton manipulé au moyen du Bt ont succombé à une infestation particulièrement grave de vers de la capsule du coton, ce qui a

Le poisson transgénique pourrait créer des problèmes pour d'autres espèces.

nécessité le recours aux méthodes ordinaires de vaporisation de produits chimiques. L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis vient de restreindre la vente d'un nouveau maïs producteur de Bt aux États non producteurs de coton, parce que certains insectes parasites peuvent passer du maïs au coton. L'entreprise visée par la restriction a fait appel. Une association de scientifiques des États-Unis, appelée Union of Concerned Scientists, a demandé à l'EPA de suspendre les ventes de coton traité au Bt. De même, les poissons transgéniques qui s'échappent dans la nature pourraient affecter le patrimoine génétique des stocks d'espèces sauvages, et provoquer des changements concernant les taux de survie dans la mer, l'augmentation de l'appétit, les types de comportement et la résistance aux parasites et aux agents pathogènes. On ignore d'ailleurs si les poissons transgéniques pourraient survivre dans la nature. Il faudra entreprendre des recherches continues pour évaluer la validité de ces préoccupations.

Pour faire des choix informés, le consommateur doit disposer de tous les renseignements voulus, y compris dans l'étiquetage.

Les consommateurs ont exprimé le désir d'être mieux informés sur les produits et d'avoir la possibilité de faire un choix au moment de l'achat. L'étiquetage obligatoire des nouveaux produits alimentaires créés par manipulations génétiques fait l'objet d'un débat public considérable, mais les coûts supplémentaires qui s'y rattachent et la complexité de la tâche de séparer les produits alimentaires biotechniques pendant le transport, l'entreposage, la transformation et le conditionnement empêcheraient ces nouveaux produits d'occuper une part appréciable du marché. En outre, il serait difficile de faire appliquer les règles d'étiquetage, puisque personne n'a encore commercialisé de tests permettant de confirmer qu'un produit est réellement le fruit de manipulations génétiques. En faisant mieux connaître aux consommateurs l'efficacité du système de réglementation canadien, on pourrait apaiser ces inquiétudes et augmenter leur confiance à l'égard des produits issus de la biotechnologie. Des études plus poussées permettront de trouver les moyens d'accroître cette confiance et de déterminer le genre de renseignements propres à répondre aux exigences des consommateurs.

3.7 Réglementation

Les délais liés à l'approbation réglementaire influent sur les coûts d'enregistrement et la rapidité de la commercialisation.

Les exigences réglementaires du Canada concernant les produits médicaux sont semblables à celles en vigueur aux États-Unis. Une des principales différences vient de ce que le Canada, contrairement aux États-Unis, autorise l'exportation d'instruments médicaux avant qu'ils n'aient reçu l'approbation réglementaire canadienne. L'industrie canadienne risque cependant de voir cet avantage diminuer à la suite de changements de fond proposés récemment par la FDA. En ce qui a trait aux délais d'approbation, le Canada est beaucoup plus rapide que les États-Unis dans le cas des produits de diagnostic, mais parfois plus lent pour les nouveaux produits biologiques parce qu'il ne dispose pas d'autant de ressources pour régler les questions de réglementation. L'Association canadienne de l'industrie du médicament, dans son examen

annuel de 1996-1997, affirme que le délai d'approbation des nouveaux médicaments présentés (on ne dispose pas de chiffres distincts pour les produits biologiques) est de 682 jours au Canada, comparativement à 576 jours aux États-Unis et à 480 jours au Royaume-Uni. Pour accélérer sa procédure d'examen des médicaments, la FDA embauche du personnel supplémentaire, qu'elle rémunère à partir des droits d'utilisation perçus sur les demandes d'approbation de médicaments. Santé Canada a l'intention d'imposer des droits d'utilisation semblables, ce qui inquiète l'industrie pharmaceutique canadienne. Les entreprises sont d'avis que la plus grande partie des fonds ainsi recueillis devrait servir à accroître l'efficacité du système de réglementation; autrement, les droits d'utilisation seront considérés comme un fardeau fiscal supplémentaire et pourraient éventuellement retarder le lancement de nouveaux produits au Canada par rapport aux autres pays.

Dans le cas des produits agroalimentaires, les barrières réglementaires sont moins rigoureuses aux États-Unis qu'au Canada en ce qui touche l'essai sur le terrain des végétaux transgéniques ou la commercialisation des produits de la biotechnologie agricole. De plus, la période d'enregistrement des produits vétérinaires biologiques, des pesticides biologiques et des suppléments microbiens est habituellement plus courte aux États-Unis, mais l'écart entre les deux pays s'est rétréci.

Une comparaison des délais et des coûts d'enregistrement pourrait attirer les investissements.

Il serait peut-être utile d'effectuer une étude repère comparant les délais et les coûts nécessaires pour assurer la conformité aux règlements en ce qui concerne les produits médicaux et les produits de la biotechnologie agricole dans différents pays. Une étude de ce genre permettrait de quantifier les avantages offerts aux investisseurs par le Canada et de cerner les domaines où il y a lieu d'apporter des améliorations.

Les règlements dans le cadre de la LCPE pourraient rehausser la sécurité, mais aussi faire monter les coûts relatifs à la conformité à ces règlements.

Les applications commerciales actuelles de la biodégradation accélérée se fondent sur l'utilisation de micro-organismes présents dans la nature. Le recours à des organismes issus de manipulations génétiques fait l'objet de restrictions dans tous les pays en raison d'inquiétudes relatives aux conséquences de la propagation de tels organismes. Les règlements de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) concernant la notification des nouvelles substances pour micro-organismes pourraient entraîner des hausses de coûts pour les entreprises canadiennes qui effectuent de tels travaux *ex-situ*, pour les raisons suivantes :

- Les règlements de la LCPE s'appliquent à l'importation et à la production des organismes ayant subi des modifications génétiques et des organismes présents dans la nature. (Les règlements équivalents en Europe et aux États-Unis ne s'appliquent pas aux organismes présents à l'état naturel.)
- La définition de « fabrication » est large, de sorte que les entreprises qui favorisent la croissance de micro-organismes naturels en retirant de leur milieu naturel les organismes eux-mêmes, ou le sol où ils vivent, doivent produire des rapports.

- En vertu des règlements de la LCPE concernant la notification des nouvelles substances pour micro-organismes, le Canada a été divisé en un certain nombre d'écozones distinctes, alors qu'en vertu de règlements équivalents aux États-Unis, le continent américain est considéré comme une seule écozone. Cette attitude pourrait désavantager les entreprises canadiennes, qui seraient tenues de présenter des preuves distinctes pour chaque emplacement jugé distinct.

La LCPE permettra de veiller à l'évaluation cohérente des risques reliés aux nouveaux produits.

On ne sait pas encore clairement comment les autorités provinciales, dont les compétences portent sur l'utilisation plutôt que sur l'importation et la fabrication *en soi*, choisiront de réglementer les applications de biodégradation accélérée. Les règlements de la LCPE présentent un avantage non négligeable du fait que l'évaluation du risque sera uniforme pour tous les nouveaux produits astreints, ce qui évitera la possibilité de voir appliquer des normes différentes dans les diverses régions du pays. Si les autorités provinciales et municipales décident d'aligner leurs évaluations de l'innocuité des produits sur les résultats de la procédure de la LCPE, les coûts aux entreprises pourraient être réduits au minimum. La garantie d'une procédure saine et uniforme d'évaluation de l'innocuité favorisera la viabilité de l'industrie.

3.8 Technologie

Les nouvelles technologies transforment la recherche menant à la découverte de médicaments.

Dans le domaine des produits thérapeutiques, on assiste au regroupement d'un certain nombre de nouvelles technologies qui transformeront la recherche menant à la découverte de nouveaux médicaments. Il s'agit de la génomique, c'est-à-dire la mise en évidence des gènes entrant en jeu dans une maladie et la création subséquente, par élaboration rationnelle, des médicaments entrant en interaction avec les modes de fonctionnement ou les récepteurs des gènes en question; de la chimie combinatoire, c'est-à-dire la synthèse rapide de milliers de composés élaborés en combinant des unités moléculaires plus petites, telles que les sucres, les acides aminés et les nucléotides; de la bio-informatique, c'est-à-dire l'utilisation de l'ordinateur pour saisir, stocker, analyser et manipuler de grandes quantités de données génétiques; et des tests de criblage à haut volume, c'est-à-dire l'utilisation de la robotique pour automatiser la préparation des échantillons et les systèmes de détection par analyse.

Un certain nombre de technologies novatrices en cours d'élaboration annoncent un changement radical en s'écartant des produits biopharmaceutiques à base de protéines. Les produits thérapeutiques à base d'acide nucléique, axés sur le blocage de l'expression génique au moyen

de divers mécanismes (antisens, triplex, ribozyme et leurre du facteur de transcription), déclenchent une intervention thérapeutique plus précoce dans la chaîne moléculaire de la maladie que ne le font les thérapies à base protéique. La thérapie par transduction des signaux (médicaments qui s'attaquent aux signaux chimiques provenant de l'intérieur des cellules) pourrait bien rivaliser avec la thérapie génique sur le plan de l'importance médicale. La glycobiologie, qui consiste à concevoir des médicaments au moyen de la chimie des glucides et des oligosaccharides, pourrait permettre de créer un nombre beaucoup plus grand de composés thérapeutiques que ne le permet la chimie protéique. En matière de production, il est fort possible que les anciens systèmes d'expression protéinique basés sur *Escherichia coli* ou les levures soient remplacés par des cellules d'insectes ou de végétaux en vue d'applications dans des créneaux particuliers. Enfin, l'utilisation des végétaux et des animaux transgéniques pour la fabrication de protéines biopharmaceutiques fait appel à des méthodes radicalement différentes de celles de la fermentation ou de la culture de cellules de mammifères.

Parmi les technologies novatrices en voie d'élaboration pour les médicaments, on retrouve les produits thérapeutiques à base d'acide nucléique, la glycobiologie, ainsi que les plantes et animaux transgéniques.

Les immuno-essais ont pris du retard en matière d'automatisation, malgré la demande en ce sens. Les tests de diagnostic sont habituellement commercialisés sous forme de trousses ou de nécessaires complets contenant des ampoules de réactif, des bandes ou des lames réactives, des tubes à essai, des plaques à microtitrage, etc., et ils nécessitent une série complexe d'ajouts de réactif ainsi que plusieurs manipulations de substances liquides. Le marché passe maintenant à un degré élevé d'automatisation, car les laboratoires regroupent leurs activités d'essai pour adopter de nouveaux systèmes à accès aléatoire, basés sur la chimioluminescence et la fluorescence, qui peuvent exécuter un nombre accru de tests. Parmi les autres technologies d'immuno-essai en voie d'élaboration, mentionnons les nouveaux capteurs immunologiques; de nouvelles étiquettes et méthodes de détection qui, contrairement aux systèmes actuels, n'obligent pas à avoir recours au processus complexe de séparation, de lavage et d'ajouts de réactif; et les essais en microdéploiement à l'aide de plaquettes de silicone.

Les laboratoires regroupent l'exécution des essais grâce à des méthodes automatisées.

Les immuno-essais basés sur les réactions des anticorps aux antigènes constituent la méthode de test la plus répandue pour les maladies infectieuses, mais ils ne ciblent pas directement les agents pathogènes. Leur utilisation avec certains types de spécimens est difficile et ils peuvent donner de faux résultats positifs ou négatifs. Les essais de sonde de l'acide nucléique permettent de relever directement les séquences de l'acide nucléique et, ainsi, de déceler la maladie à

Les techniques d'amplification de l'acide nucléique accroissent l'exactitude des immuno-essais.

l'échelle génétique. La concentration d'acide nucléique d'un échantillon étant très réduite, on a mis au point plus d'une vingtaine de techniques d'amplification différentes de l'acide nucléique. La technique standard est celle de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), mais la plupart des entreprises ne peuvent s'en servir pour élaborer des tests commerciaux de diagnostic destinés aux êtres humains, en raison de restrictions liées aux licences. Une bonne partie des travaux qui se font actuellement dans le domaine des essais se concentrent sur une gamme étroite de maladies infectieuses comme la gonorrhée, la tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il s'ensuit naturellement une forte concurrence dans l'industrie et en technologie. De plus, la commercialisation se fait lentement parce que la procédure actuelle est coûteuse et complexe, et qu'elle demande beaucoup de main-d'œuvre. Avant d'en arriver à une utilisation clinique généralisée, il faudra que les technologies soient adaptées aux procédés automatisés sous une forme permettant un débit élevé. (Depuis le rachat de la technologie d'amplification de la société Cangene par Organon Technika en 1995, aucune entreprise canadienne n'œuvre dans ce domaine.)

Les microplaquettes d'ADN pourraient révolutionner l'exécution des essais grâce à leur faible coût, à leur facilité d'utilisation et à leurs résultats rapides.

Les microplaquettes d'ADN, qui utilisent des plaquettes de silicone contenant un réseau à haute densité de fragments d'ADN afin de saisir et/ou d'amplifier des séquences génétiques particulières, ont la capacité de révolutionner les tests de diagnostic. Les produits de diagnostic contenant des plaquettes d'ADN pourraient éventuellement coûter moins cher, être plus faciles à utiliser et donner des résultats plus rapidement que les tests de diagnostic basés sur la technologie de l'amplification de l'ADN. Les nouveaux produits, qui permettraient aux techniciens d'obtenir des résultats en temps réel mesuré en minutes, conviendraient aux tests exécutés sur les lieux même où se donnent les soins.

On ne dispose pas encore de tests génétiques commerciaux pour la plupart des maladies.

La plupart des tests génétiques sont effectués par des chercheurs ou par des laboratoires spécialisés ou de référence, qui mettent au point leurs propres tests. Malgré les progrès réalisés dans le projet de recherche sur le génome humain et le dépistage de gènes précis associés à certaines maladies, peu de tests approuvés par la FDA sont offerts sur le marché, étant donné que la plupart des gènes et des mutations génétiques propres aux maladies ne sont pas encore déterminés.

La création de végétaux transgéniques repose sur toute une gamme de technologies exclusives.

Pour sa part, le secteur de l'agriculture dépend d'un large éventail de technologies servant à créer des végétaux transgéniques. En voici quelques-unes, parmi les plus importantes :

- Les technologies de transformation nécessaires pour insérer le gène désiré dans les cellules végétales. *Agrobacterium tumefaciens*, une bactérie terricole, est souvent utilisée comme vecteur. Parmi les méthodes de transfert génétique sans vecteur, on compte la stimulation électrique et l'utilisation de produits chimiques comme de polyéthylèneglycol (ces deux

méthodes rendent poreuses les cellules des plantes, de façon à ce que le matériel génétique puisse y pénétrer), ainsi que le canon bio-ballistique à gènes (qui envoie dans la plante, à grande vitesse, des microprojectiles enduits d'ADN).

- Les marqueurs (p. ex., la kanamycine) servent à détecter les cellules transformées. Les cellules qui contiennent le gène résistant à la kanamycine pourront croître dans un milieu de culture où le niveau de cet antibiotique est élevé, tandis que les cellules non transformées ne pourront pas croître.
- Les activateurs utilisés pour contrôler le lieu et le moment où le gène sera exprimé (p. ex., il est souhaitable de ne diriger l'expression des gènes de tolérance aux insectes qu'à des tissus consommés par les insectes, notamment les feuilles). L'activateur le plus courant est dérivé du virus de la mosaïque du chou-fleur. On est en train d'isoler des activateurs présentant des caractéristiques d'expression différentes (p. ex., des activateurs répondant à la lumière, à la chaleur et aux blessures, ainsi que des activateurs présentant des affinités au niveau des tissus pour les semences, les pollens, les nodules radicaux et les tubercules).
- Les technologies inhibant la transcription d'un gène (antisens, « transcription commutée »), nécessaires pour supprimer ou inactiver l'expression de certains gènes (p. ex., pour éviter le ramollissement des tomates).
- Les gènes reliés à un trait particulier, qui régissent certaines caractéristiques comme la tolérance aux herbicides ou la résistance aux insectes.

Il faut toutefois souligner que toutes les méthodes de transformation intéressantes d'un point de vue commercial, ainsi que bon nombre des activateurs et des marqueurs couramment utilisés, sont la propriété exclusive de sociétés multinationales qui offrent ces technologies sous licence pour alimenter les fabricants dans le monde entier.

3.9 Brevets

Les poursuites en justice sont une stratégie importante pour protéger les droits de propriété intellectuelle.

L'industrie de la biotechnologie a partout été le théâtre de nombreux procès importants sur les droits de propriété intellectuelle. Étant donné que les brevets constituent le principal actif des entreprises, et qu'un seul « coup de maître » rapporte d'énormes profits, celles-ci ont tout intérêt à se doter d'une solide protection en matière de propriété intellectuelle, et elles ont souvent recours aux poursuites en justice comme stratégie pour se ménager ou conserver un avantage concurrentiel. Les universités, ainsi que les instituts de recherche publics et privés sont davantage conscients de l'importance des brevets et recherchent davantage à acquérir et à protéger leur propriété intellectuelle. Les conflits sont plus courants dans ce secteur que dans d'autres parce que la biotechnologie est un champ d'activité relativement nouveau et complexe, où la politique et la jurisprudence ne sont pas encore établies. Ces démarches sont coûteuses, mais le facteur

temps est encore plus essentiel car les cycles de vie des produits ne sont pas longs. Or, les entreprises canadiennes n'ont généralement pas les ressources voulues pour entamer des poursuites en justice ou défendre leur propriété intellectuelle en cas de contestation. C'est pourquoi elles recherchent très tôt le partenariat avec un allié aux poches bien garnies.

Les demandes de brevet peuvent se chevaucher, créer de l'incertitude et mener à des différends.

Un grand nombre de technologies entrent en jeu dans la création d'un produit par manipulations génétiques, ce qui peut influer sur la capacité d'une entreprise à affronter la concurrence. Toute société ayant besoin d'accéder à ces technologies doit choisir des titulaires de brevets qui pourront, le cas échéant, lui octroyer une licence. Il y a parfois incertitude quant à la propriété de certaines technologies clés, lorsque plusieurs sociétés la revendiquent en même temps. Un certain nombre de brevets très larges délivrés aux États-Unis et en Europe, qui causent un blocage effectif, sont également à l'origine de conflits. Mentionnons notamment le brevet très large détenu par Agracetus, sur les variétés de soja obtenues par manipulations génétiques, et celui de Gene Therapy, qui englobe toutes les méthodes thérapeutiques reposant sur des gènes humains *ex vivo*.

L'arriéré dans l'octroi des brevets peut retarder la R-D.

Les retards dans l'obtention des brevets de biotechnologie sont un phénomène mondial. Il en est ainsi en raison de la nature avant-gardiste et de la complexité de ce domaine, mais aussi en raison de l'envergure de la protection réclamée par les demandeurs. Il s'ensuit souvent de longs procès intentés afin de déterminer si les demandes sont suffisamment étayées. L'arriéré d'affaires en suspens crée des difficultés aux entreprises désireuses de confirmer qu'elles ne violent pas les droits de propriété d'un concurrent, car si une autre société se voyait accorder la priorité, elles pourraient perdre plusieurs années de recherches. La situation se complique encore si la portée du brevet demandé a considérablement diminué entre le moment de la demande et celui de l'émission. L'Office de la propriété intellectuelle du Canada (OPIC) dispose actuellement de neuf examinateurs spécialisés en biotechnologie et envisage d'en recruter deux autres pour réduire l'arriéré de demandes. L'OPIC a également entamé des poursuites en rapport avec des demandes déposées avant octobre 1989 et faisant état d'un chevauchement entre domaines de recherche.

Les États-Unis acceptent de breveter les formes de vie supérieures.

Un des problèmes mentionnés par l'industrie a trait à l'incertitude relative à la protection offerte dans le cas des formes de vie supérieures. Une des questions les plus difficiles à régler est celle de savoir s'il est justifiable sur le plan éthique et juridique d'étendre la protection des brevets au matériel génétique et aux formes de vie supérieures telles que les végétaux et les animaux. Se pose également la question connexe de la propriété des matières biologiques commercialisables que l'on recueille dans les pays en développement en vue d'une exploitation possible, comme dans le cas des médicaments produits à partie d'espèces végétales des forêts tropicales. En 1988, les États-Unis ont octroyé le premier brevet visant un animal obtenu par manipulations

génétiques, la fameuse « carcinosouris » de l'université Harvard. D'autres animaux subissent actuellement des modifications génétiques qui leur feront sécréter des substances pharmaceutiques de haute valeur dans leur lait, et des travaux du même genre sont en cours pour créer des végétaux porteurs de protéines thérapeutiques. Mis à part l'aspect éthique de la question, les personnes qui s'opposent à ces activités craignent que des brevets de ce genre n'entravent la recherche fondamentale, du fait que les chercheurs devront verser des redevances. En outre, les coûts des facteurs de production agricole s'en trouveront majorés, et des marchés agricoles entiers seront fermés à la concurrence. Pour leur part, les entreprises concernées font valoir que la protection des découvertes par un brevet est la seule forme de protection propre à garantir leur rentabilité et qu'en l'absence d'une telle protection, nul n'investirait dans ces projets. Les entreprises sont aussi plus portées à mener leurs recherches et à commercialiser leurs produits dans les pays qui se sont dotés d'un régime de réglementation favorable. Les arguments au sujet des pertes et des avantages économiques sont difficiles à prouver et méritent d'être examinés plus à fond. Industrie Canada est en train d'évaluer jusqu'à quel point la politique canadienne en matière de propriété intellectuelle protège les intérêts stratégiques du pays.

L'OPIC refuse d'accorder des brevets sur les formes de vie multicellulaires.

La Commission royale d'enquête sur les nouvelles technologies de reproduction s'est opposée à l'octroi de brevets sur le sperme, les œufs, les zygotes, les embryons et les fœtus humains. L'OPIC autorise le dépôt de demandes de brevets pour des micro-organismes (c'est-à-dire les algues, les bactéries, les champignons, les protozoaires et les virus) et pour des lignées cellulaires, mais refuse d'accorder la protection d'un brevet pour les formes de vie multicellulaires. Il en a été appelé récemment devant les tribunaux de la décision du commissaire aux brevets de rejeter plusieurs demandes relatives à l'onco-souris, mais il pourrait s'écouler plusieurs années avant que cette question particulière ne soit réglée. À l'heure actuelle, l'OMC et l'ALENA n'exigent pas que le Canada octroie des brevets sur les formes de vie supérieures, mais il est fort possible que les États-Unis fassent des pressions en ce sens. Le Canada doit se doter d'une politique en la matière et la présenter à l'OMC avant le 1er janvier 1999.

Les méthodes de traitement peuvent être protégées par des brevets aux États-Unis, mais ce n'est pas le cas au Canada ni en Europe . . .

. . . ce qui pourrait influencer la thérapie génique.

Les méthodes de traitement médical ne sont pas brevetables au Canada, non plus que dans les pays d'Europe ou dans de nombreux autres pays (parce qu'elles sont considérées comme des inventions sans application industrielle éventuelle), mais elles le sont aux États-Unis. Les thérapies géniques, si les cellules traitées sont rendues à leur hôte, sont considérées comme des méthodes de traitement médical et, à ce titre, ne peuvent être brevetées au Canada. Par contre, les procédés utilisés pour modifier les cellules à l'extérieur du corps peuvent faire l'objet d'un brevet. L'accès des Canadiens à la thérapie génique dépendra de la capacité d'obtenir une licence relative à la technologie de transformation pertinente (on trouvera à l'annexe D – *Brevets*, un aperçu général des questions de brevets aux États-Unis et en Europe).

3.10 Développement durable

La biotechnologie peut avoir des effets bénéfiques sur l'environnement en allégeant la dépendance à l'égard des produits chimiques traditionnels pour la lutte contre les parasites et les mauvaises herbes . . .

La crainte des répercussions négatives involontaires que le recours à la biotechnologie pourrait avoir sur l'environnement (voir ci-dessus la section 3.6 – *Préoccupations des consommateurs*) doit être envisagée dans un cadre tenant compte de la contribution appréciable que la biotechnologie peut apporter au développement durable en offrant de nouvelles possibilités de connaissance et de gestion de l'environnement. La découverte de variétés de végétaux résistant aux insectes et aux maladies permettra aux agriculteurs d'être moins dépendants des pesticides et des herbicides, et d'obtenir de meilleurs rendements, ce qui réduira du même coup les pressions en vue de la mise en culture des forêts et des terres sauvages. Il est possible d'améliorer les cultures pour accroître leur qualité nutritive et les possibilités de transformation. De nouveaux enzymes pourront être ajoutés aux aliments du bétail pour en augmenter la teneur alimentaire tout en réduisant la quantité d'éléments nutritifs dans leurs déchets. De nouveaux procédés de traitement biologique peuvent amoindrir les risques environnementaux et accroître la disponibilité d'eau potable.

. . . en prolongeant la saison de croissance, en diminuant les pressions sur les ressources et en augmentant la productivité.

Dans les pays de climat nordique, la biotechnologie peut donner aux cultures une plus grande tolérance au froid et prolonger ainsi la saison de croissance. Elle peut aussi jouer un rôle de premier plan en allégeant les pressions mondiales sur les ressources agricoles et naturelles, et combler ainsi les besoins des pays en développement. L'industrie peut répondre aux besoins de pays comme le Pakistan, l'Inde et les Philippines en leur offrant des plantes ayant une plus grande tolérance au sel, et à ceux des pays d'Afrique, qui recherchent des plantes résistant à la sécheresse. Partout dans le monde, la biotechnologie peut accroître la productivité de l'aquaculture, secteur qui devra répondre à une forte croissance de la demande au cours des prochaines décennies, pour nourrir une population grandissante et compenser la diminution des débarquements de poissons sauvages.

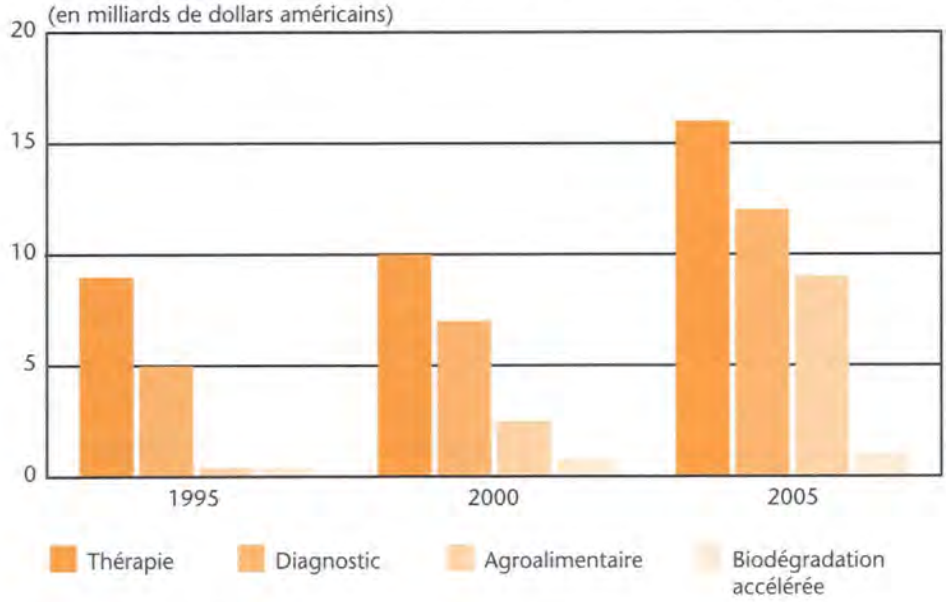
4 PERSPECTIVES DE CROISSANCE DE L'INDUSTRIE

4.1 Aperçu de la demande

Selon les estimations, la demande mondiale de produits et services de biotechnologie passera du niveau actuel, qui se situe aux environs de 15 milliards de dollars américains, à 38 milliards d'ici 2005. C'est dans le secteur de l'agroalimentaire que l'on s'attend à la croissance la plus marquée (voir la figure 2). Comme dans les autres secteurs du marché, c'est après l'an 2000 que la croissance la plus rapide devrait survenir.

Les ventes mondiales devraient plus que doubler d'ici 2005.

Figure 2. Marché mondial de la biotechnologie



Source : Industrie Canada, d'après les données de Decision Resources Inc.

Pour les **produits biopharmaceutiques**, on prévoit que la croissance devrait se limiter à 3 p. 100 par an pour le reste de la décennie, soit nettement en-deçà du taux de croissance annuel de 10 p. 100 enregistré dans ce segment au début des années 1990. On compte moins d'une vingtaine de médicaments biotechnologiques sur le marché, dont six représentent 80 p. 100 des ventes. Quelque 300 produits de biothérapie en sont à diverses étapes d'élaboration clinique dans le monde, ce qui représente au moins 30 p. 100 de tous les nouveaux médicaments en préparation, mais peu de produits révolutionnaires se dessinent à l'horizon. Les pressions à la baisse exercées sur les produits médicaux par les États et les compagnies d'assurances qui en remboursent le prix limiteront considérablement la croissance du marché dans le monde entier.

Les ventes de produits biopharmaceutiques vont ralentir et le nombre de médicaments de grande importance à la veille d'être commercialisés sera moindre.

Les perspectives sont incertaines pour les entreprises canadiennes.

Certains observateurs soutiennent que les produits biopharmaceutiques déjà commercialisés, dans leurs indications classiques et nouvelles, généreront encore la plus grande partie des recettes au milieu de la prochaine décennie. Le marché est dominé par des sociétés américaines comme Amgen, Chiron, Biogen et Genentech. Des centaines d'autres entreprises n'ont pas encore réussi à produire de nouveaux médicaments présentant un intérêt commercial appréciable; elles risquent fort de se retrouver cantonnées dans un rôle de sous-traitants pour la R-D.

Les tests de diagnostic biotechnologiques sont plus rapides, plus sensibles et plus faciles à utiliser, et les ventes annuelles, de 5 milliards de dollars américains, augmentent de 10 à 15 p. 100 par an.

Les tests de diagnostic basés sur les réactions des anticorps aux antigènes ou sur l'ADN sont plus rapides, plus sensibles et plus faciles à effectuer que les méthodes désuètes d'étude au microscope, de culture de micro-organismes et de coloration chimique des cellules et des tissus à des fins histologiques. Le segment biotechnologique du marché du diagnostic *in vitro* est évalué à environ 5 milliards de dollars américains, et ce montant devrait augmenter d'environ 10 p. 100 par an au cours des cinq prochaines années. Dans certains domaines (marqueurs tumoraux, maladies infectieuses, marqueurs cardiaques, tests d'auto-immunité, troubles génétiques, etc.), on prévoit une augmentation des ventes de l'ordre de 15 p. 100 par an. Les principaux facteurs de croissance du marché sont le passage de méthodes manuelles peu coûteuses à des systèmes automatisés à prix élevé, l'introduction de nouvelles méthodes diagnostiques par marqueur et la récente décision de la FDA dispensant les fabricants de marqueurs tumoraux, actuellement distribués dans le commerce et utilisés uniquement à des fins de surveillance, de l'autorisation préalable à la mise en marché, ce qui pourrait accélérer la commercialisation de certains tests. L'industrie est dominée par de grandes multinationales, qui commercialisent les systèmes automatisés. L'un des premiers facteurs de succès est l'envergure du parc informatique de la société, qui détermine non seulement la vente lucrative de réactifs, mais encore fait obstacle à la concurrence. À moins qu'ils offrent un produit unique, les nouveaux venus et les petites sociétés comme celles qui sont établies au Canada ont peu d'espoir de percer dans cette industrie, où il est extrêmement difficile de soutenir la concurrence et de prospérer. Même avec un produit novateur, le succès commercial dépend de la capacité de l'entreprise à mettre en marché des produits spécialisés à faible volume, qui n'intéressent pas les multinationales, ou à s'allier avec les grands fabricants pour élaborer des produits utilisables dans les systèmes automatisés. La restructuration fondamentale des systèmes de santé, qui se traduit par des pressions sur les prix et par la limitation des remboursements, qui a lieu un peu partout dans le monde, exerce un effet à la baisse sur l'ensemble du marché du diagnostic. Pour se vendre, les tests devront être novateurs, vendus à un prix concurrentiel, pertinents du point de vue clinique, remboursables et susceptibles d'être effectués par des techniciens moins qualifiés.

Le tableau 5 donne le détail des prévisions de forte croissance visant le secteur de la biotechnologie **agroalimentaire**.

Tableau 5. Pénétration mondiale des produits recombinants dans le secteur agroalimentaire (estimations)

Produit	1995	2000	2005	Pénétration en 2005
	(en millions de dollars américains)			
Médicaments vétérinaires	100	700	2 000	> 10 %
Vaccins vétérinaires	50	500	3 000	50 %
Diagnostics vétérinaires	100	200	300	100 %
Animaux reproducteurs	–	–	20	très limitée
Médicaments tirés d'animaux transgéniques	–	–	?	reste à prouver
Pesticides microbiens	5	10	100	< 1 %
Inoculants microbiens	–	5	20	fraction d'un petit marché
Semences transgéniques	10	700	2 000	considérable
Produits primaires transgéniques	15	100	500	de 5 à 10 %
Horticulture	–	5	10	produits spécialisés, très limitée
Diagnostics pour végétaux	100	200	500	100 %
Alimentation animale	20	100	500	10 % des additifs alimentaires
Produits chimiques tirés de plantes transgéniques	–	20	100	inconnue
Total	**400**	**2 540**	**9 050**	

Source : Decision Resources, *Biotechnology in Agriculture*, septembre 1995.

À court terme, les cultures de colza canola et de pomme de terre offrent des perspectives intéressantes pour l'exportation . . .

Au Canada, les produits présentant les meilleures perspectives d'exportation à court terme sont le colza canola et la pomme de terre. Le colza canola manipulé génétiquement pour résister aux herbicides et présenter des qualités oléagineuses supérieures sera prêt pour l'exportation en 1996-1997; il devrait enlever une part du marché canadien du colza canola classique, évaluée à un milliard de dollars. Avec une valeur à la ferme dépassant les 500 millions de dollars, la pomme de terre est le légume le plus lucratif au Canada, et 70 p. 100 de la production est exportée. La pomme de terre transgénique (qui résiste au doryphore du Colorado) sera elle aussi prête pour l'exportation en 1996-1997. On poursuit les recherches en vue de mettre au point des variétés résistant aux maladies et d'autres qui absorbent moins l'huile de cuisson. À plus long terme, ce sont le blé et l'orge qui présentent les perspectives les plus prometteuses. Les exportations de semences transgéniques sont minimes, sauf celles du colza canola, étant

donné que les entreprises internationales qui mettent au point les lignées tolérantes aux herbicides et aux insectes n'ont accordé à aucune entreprise de semences l'accès exclusif à leur technologie. Ils octroient plutôt une licence à des cultivateurs de semences sur les principaux marchés agricoles, relativement à une technologie qui comprend des caractéristiques agronomiques particulières pour les conditions locales de sol, de climat et de parasites.

. . . les produits d'origine animale comprennent les embryons et le sperme de bétail . . .

Le Canada fournit environ 30 p. 100 du stock reproductif de vaches laitières distribué dans le monde; il exporte des animaux, des embryons et de la semence bovine dans 30 pays. L'Amérique du Sud et l'Amérique centrale offrent le plus grand potentiel, étant donné la mise en place, dans ces régions, de programmes de croisement faisant appel à des reproducteurs d'origine canadienne pour constituer des troupeaux laitiers à haut rendement. Le Royaume-Uni présente aussi des possibilités très intéressantes depuis l'alerte à l'encéphalopathie spongiforme des bovins (ESB), qui a contraint le gouvernement à décréter l'abattage d'un grand nombre de têtes de bétail.

. . . mais les autres produits ont des débouchés limités en raison de questions de sécurité.

Dans les autres secteurs de l'agroalimentaire, les débouchés à l'étranger risquent d'être beaucoup plus limités. Même si les exportations canadiennes d'animaux vivants dépassent un milliard de dollars par an, la mise au point de nouveaux animaux reproducteurs d'intérêt commercial, dont les caractéristiques auront été améliorées par manipulation génétique quant à la rapidité de croissance et à la composition corporelle, risque de prendre encore de nombreuses années, à cause de problèmes techniques et de considérations relatives à la sécurité publique. Par ailleurs, la sélection génétique fait face à la concurrence de techniques classiques comme l'amélioration de l'alimentation, la reproduction sélective, l'administration d'hormones et la vente d'embryons.

Au Canada, les avantages que procure la biotechnologie agricole devraient permettre d'augmenter la productivité des produits de base et à valeur ajoutée.

La biotechnologie bien appliquée devrait notamment permettre de réduire les coûts unitaires de production, par exemple en augmentant le rendement des cultures ou en améliorant l'efficacité de conversion des aliments pour le bétail. Et cette augmentation de productivité permettra au secteur agroalimentaire canadien d'être mieux placé sur le plan de la concurrence internationale. Il y a néanmoins un revers à la médaille : comme pour les innovations précédentes, l'augmentation de produits disponibles entraînera une pression à la baisse des prix. S'ils veulent éviter une baisse de leurs profits et de leur part de marché, les producteurs canadiens devront adopter la technologie au même rythme que leurs concurrents, car les retardataires seront confrontés à des prix moins élevés pour leurs produits.

D'autres applications agricoles de la biotechnologie pourraient mener à des produits à valeur ajoutée plus élevée, notamment des huiles améliorées (contenant moins d'acides gras saturés) meilleures pour la santé, ou encore des produits à usage industriel non-alimentaires, comme

les produits pharmaceutiques. Ces usages pourraient s'avérer plus attrayants, car ils ne sont pas sujets aux mêmes prix plafond que les cultures classiques de produits courants.

La biotechnologie aquacole en est encore aux toutes premières étapes de mise au point.

L'**aquaculture** fournit actuellement environ 20 p. 100 de la récolte mondiale de poisson; 85 p. 100 de la production provient d'Asie, 8 p. 100, d'Europe et 3 p. 100, d'Amérique du Nord. La Chine, le Japon et Taiwan dominent le marché des produits d'élevage maritime (en valeur). Pour les crevettes d'élevage, la Thaïlande, la Chine, l'Indonésie (qui prend le dessus sur la Chine), l'Équateur et l'Inde sont les chefs de file mondiaux. La Norvège et l'Écosse sont les principaux producteurs de saumon d'élevage, suivis par l'Amérique du Nord, le Chili et le Japon. Cependant, on commence à peine à élaborer la biotechnologie de deuxième génération touchant l'aquaculture et les espèces marines. La recherche sur les agents pathogènes ichtyologiques, par exemple, en est encore au stade embryonnaire, si on la compare à la recherche sur les agents pathogènes des humains et des mammifères. Il n'existe qu'un nombre limité de vaccins sur le marché, destinés surtout à lutter contre les infections bactériennes, mais aucun pour combattre les maladies d'origine virale. Même si l'on a isolé et caractérisé bon nombre de substances bioactives dans le milieu marin (par exemple, le composé manoalide, extrait d'une éponge du Pacifique, qui pourrait être un agent anti-inflammatoire), peu de produits pharmaceutiques tirés de ces substances ont été commercialisés jusqu'ici. Beaucoup de ces composés sont de très grosses molécules complexes, donc difficiles à produire. Pour ce qui est de la production de stocks de géniteurs, on recourt couramment aux hormones classiques et aux hormones de reproduction ajoutées à l'alimentation, ainsi qu'à la manipulation monosexe, pour créer des poissons à croissance plus rapide. On a mené, des recherches poussées au Canada en vue d'élaborer des poissons transgéniques, mais il faudra de nombreuses années pour que des générations successives de saumon transmettent leurs gènes à leur descendance, et pour que ces espèces manipulées génétiquement surmontent les obstacles créés par la réglementation et soient acceptées par l'ensemble des consommateurs.

On prévoit une forte croissance dans le domaine de la biodégradation accélérée, où les entreprises canadiennes s'affirment dans le traitement des ressources.

Le marché international des **procédés de biodégradation accélérée**, actuellement estimé à 400 millions de dollars américains environ, devrait doubler d'ici la fin de la décennie. Les États-Unis et l'Union européenne détiennent environ 55 et 35 p. 100 du marché respectivement, et l'on s'attend à ce que l'Union européenne rattrape les États-Unis d'ici cinq ans. En Amérique du Nord, les procédés de biodégradation accélérée ne représentent pas plus de 2 p. 100 du marché total des procédés correcteurs, alors que la proportion est de 8 p. 100 en Europe. La demande est surtout liée à la vente de terrains et aux plaintes de la population, en fonction de la réglementation en vigueur. Les entreprises canadiennes ont une expérience respectable en biorestauration des sols, et ciblent surtout les organismes gouvernementaux, les usines pétrochimiques et les distributeurs de produits pétroliers. La diffusion commerciale de ces procédés a cependant été entravée par le voile de mystère qui entoure la nature de la

biodégradation accélérée et par le temps nécessaire pour atteindre les résultats désirés, ainsi que par le manque d'uniformité des règlements d'approbation en vigueur dans les diverses provinces du Canada. On manque de connaissances scientifiques de base en ce qui a trait aux organismes en cause. Avant que l'on puisse exploiter pleinement le potentiel commercial des procédés de biodégradation accélérée, il faudra mener des recherches plus poussées sur des nouveaux contaminants cibles, sur la nature et la maîtrise des bioprocédés, sur la sélection et la caractérisation d'autres organismes d'origine naturelle possédant une meilleure capacité de dégradation et sur la mise au point de procédés de diagnostic des emplacements, ainsi que de systèmes de surveillance. En améliorant les capacités de prédiction et de validation des procédés et en facilitant l'accès à des lieux de démonstration, on favoriserait la diffusion de ces procédés. Contrairement à ce que l'on observe dans les autres secteurs de la biotechnologie, les alliances stratégiques en R-D ne jouent pas un rôle important ici; quand il y en a, elles sont habituellement de courte durée et limitées à la réalisation de projets précis. Ce qui importe avant tout, c'est de s'associer avec de petites et moyennes entreprises de génie environnemental, qui ne possèdent pas de compétences biologiques mais sont au courant des projets de biodégradation accélérée.

En raison de la faiblesse des cours du pétrole, il n'est pas compétitif sur le plan financier ou technique d'avoir recours à la biotechnologie plutôt qu'aux méthodes actuelles pour produire des **carburants** et des **produits chimiques** en vrac. L'application qui a connu le plus de succès est la production d'enzymes industriels par fermentation.

Les enzymes d'origine biotechnologique sont utilisées dans les détergents, la nourriture et les textiles . . .

Le marché mondial des enzymes industriels est évalué à 1,4 milliard de dollars américains et devrait enregistrer une croissance de 5 p. 100 par an au cours des cinq prochaines années, pour atteindre 1,8 milliard d'ici l'an 2000. Plusieurs secteurs industriels différents utilisent des enzymes : détergents, féculents, textiles, bière et vin, sucre, gras et huiles, et pâtes et papiers. Les principales applications sont les détergents (40 p. 100), les aliments (35 p. 100) et les textiles (14 p. 100). À l'heure actuelle, environ 50 p. 100 des enzymes sont produits par génie génétique et l'on s'attend à ce que cette proportion augmente. Les efforts de R-D sont axés sur l'amélioration des caractéristiques fonctionnelles, telles que la résistance à la chaleur et la stabilité dans les solvants durs, sur la découverte de nouvelles applications pour la gamme existante d'enzymes industriels, et sur la découverte de nouveaux enzymes pour de nouvelles applications. Les grands producteurs sont des multinationales d'Europe et du Japon. Novo Nordisk, du Danemark, est le plus gros fournisseur mondial, avec environ la moitié du marché. La Commission européenne a décidé de mettre l'accent sur la R-D relative aux bio-enzymes pour maintenir la compétitivité de son industrie. Les coûts en capital, les dépenses de R-D, l'infrastructure de marketing et les services technico-commerciaux requis à l'appui de la nature mondiale de l'industrie situent vraiment très haut la barre pour les nouveaux venus dans le secteur.

On utilise des micro-organismes présents à l'état naturel pour les procédés de **lessivage des minéraux** et de concentration des métaux tels que l'or et l'uranium, mais l'activité commerciale demeure cantonnée aux gisements à faible teneur ou aux stériles ne se prêtant pas au lessivage traditionnel au cyanure. Tant que les métaux seront abondants et faciles à extraire, l'exploitation microbiologique des mines n'offrira aucun avantage économique. Mais il existe d'autres applications commercialement plus viables, comme la prévention des écoulements d'acide des mines et le traitement des effluents miniers. Grâce à CANMET, le Canada a des atouts de recherche considérables en biohydrométallurgie et dans les applications environnementales connexes, mais compte tenu de l'aspect économique de la production minière, les applications commerciales en sont encore aux toutes premières étapes du développement et de la mise en œuvre.

. . . sont peu économiques en exploitation minière . . .

Les préoccupations environnementales amènent les fabricants de **pâtes et papiers** à se pencher sur l'utilisation d'enzymes et de bactéries pour remplacer les produits chimiques classiques : l'agrobactérie pour réduire la concentration de sous-produits haloalcoolisés dans les polymères de traitement du papier; des xynalases pour le blanchiment biologique de la pâte afin de réduire l'utilisation de chlore; des lipases et cellulases pour extraire les encres et les toners du papier recyclé; et la prévention biologique de la formation de dépôts dans les machines de fabrication du papier. Toutefois, le rôle de la biotechnologie dans le secteur des pâtes et papiers reste limité : les enzymes coûtent souvent trop cher par rapport aux produits chimiques traditionnels tels que les biocides et, pour de nombreuses applications, la taille relativement modeste du marché ne justifie pas la mise au point et la fabrication d'enzymes particuliers. De plus, le transfert des inventions dans l'industrie se heurte à de sérieux problèmes du fait de la nature conservatrice du secteur et de l'impossibilité d'organiser des essais en usine.

. . . pour résoudre les problèmes environnementaux dans l'industrie des pâtes et papiers.

La biotechnologie joue un rôle minime dans le **secteur forestier** en raison des paramètres économiques. Dans le secteur des produits du bois, les possibilités de commercialisation d'un enzyme ou d'une bactérie empêchant les taches de sève qui déparent le bois sont limitées par la petite taille du marché. C'est dans le secteur du reboisement forestier que l'on trouve l'application la plus prometteuse de la biotechnologie, avec l'embryogenèse somatique, et les chercheurs canadiens font partie des chefs de file mondiaux dans ce domaine. Toutefois, comme la plupart des terres forestières appartiennent à l'État, l'industrie n'est guère motivée à investir dans la nouvelle technologie.

La régénération des forêts constitue l'application la plus prometteuse.

4.2 Principaux atouts de l'industrie

Les points forts du Canada en biotechnologie humaine se trouvent en médecine et dans les vaccins, les services d'essais cliniques . . .

Le Canada possède des atouts dans certains champs de recherche comme la génétique médicale, le cancer et les maladies cardiovasculaires, et dans des secteurs particuliers de mise au point, notamment les vaccins. Dans le domaine médical, le Canada est doté d'établissements de recherche comme l'université de Toronto et ses hôpitaux d'enseignement affiliés, qui constituent la plus grande faculté de médecine en Amérique du Nord. Dans le domaine des services, l'un des atouts connexes du Canada a trait à la capacité des laboratoires canadiens de réaliser, pour le compte d'entreprises canadiennes et étrangères, des essais cliniques dans le but de vérifier l'innocuité et l'efficacité de nouveaux médicaments, et d'effectuer les études concernant la réglementation nécessaire pour présenter une demande d'autorisation à la FDA.

. . . ainsi que dans les compétences spécialisées en agroalimentaire et en horticulture à caractère commercial.

Le Canada possède aussi de solides compétences en biotechnologie agricole, grâce aux recherches menées par les universités de Guelph et de la Saskatchewan, par l'Institut de biotechnologie des plantes du Conseil national de recherches du Canada et par Agriculture et Agroalimentaire Canada. Il est concurrentiel dans le domaine de l'élevage, de la micropropagation, de la culture de tissus et de la sélection des plantes. Cette dernière compétence permet à l'Ouest canadien, en particulier, d'attirer de plus en plus de sélectionneurs de végétaux possédant d'excellentes relations à l'étranger. Le Canada est aussi un chef de file mondial en embryogenèse somatique pour la propagation des conifères et des fleurs, en élaboration de vaccins ichtyologiques et en optimisation des stocks de géniteurs aquatiques, ainsi qu'en élaboration et production de souches de levures.

4.3 Défis et enjeux actuels et à venir

Les entreprises canadiennes sont petites, et peu d'entre elles détiennent des licences commerciales.

Au Canada, et la majorité des entreprises sont de petite taille et peu de produits ont été commercialisés. Les découvertes universitaires sont, en règle générale, concédées sous licence à des multinationales étrangères, à bas prix, car peu d'entreprises canadiennes possèdent les capacités techniques et commerciales nécessaires pour réaliser les études de marché voulues, financer l'enregistrement d'un brevet international et exploiter les nouvelles technologies.

Le financement reste un défi de taille pour les nouvelles entreprises.

Il faut du capital patient et du capital de risque pertinent parce que la mise en marché de nouvelles technologies requiert beaucoup de temps. Le financement est devenu plus accessible depuis quelques années, mais demeure un problème pour les jeunes entreprises, surtout en dehors du secteur médical.

On prévoit une aggravation de la pénurie de main-d'œuvre qualifiée dans certains secteurs comme le génie biotechnologique, les affaires réglementaires et l'exportation, ce qui pourrait désavantager le Canada par rapport à ses concurrents. En outre, le régime fiscal et le niveau inférieur des salaires au pays compliquent le recrutement de personnel étranger et encouragent la fuite des cerveaux canadiens.

La difficulté de recruter à l'étranger n'arrange en rien les pénuries de compétences au pays.

Un autre grand défi consiste à s'assurer que la réglementation canadienne est efficace et adaptée tant aux besoins des producteurs qu'à ceux des consommateurs, et qu'elle reste concurrentielle et compatible avec celle des autres pays.

Le Canada ne possède pas assez de grands fabricants d'enzymes industriels, d'ingrédients alimentaires transgéniques et de vaccins vétérinaires pour exploiter les débouchés croissants dans ces domaines.

Le Canada a peu de fournisseurs et ses capacités sont restreintes dans certains domaines.

Comme le Canada possède peu d'établissements de fabrication respectant les normes de la FDA en ce qui a trait à l'élaboration des produits biopharmaceutiques, les entreprises sont contraintes de sous-traiter leur production aux États-Unis ou ailleurs.

Dans des domaines particuliers, il serait peut-être souhaitable de lever certains obstacles structurels à l'utilisation de la biotechnologie. En foresterie, comme la plupart des terres appartiennent aux gouvernements provinciaux, les entreprises n'ont pas grand intérêt à profiter des innovations en reboisement. Le secteur des pâtes et papiers, par ailleurs, a toujours été lent à évoluer et réticent à mettre à l'essai des nouvelles technologies comme le blanchiment biologique ou la prévention de la formation des boues.

Des entraves inhérentes aux institutions empêchent la diffusion de certaines biotechnologies.

Même si elle est considérable, l'expérience des entreprises canadiennes en biorestauration des sols ne leur permet pas de se démarquer de la concurrence étrangère. Il y a trop peu de projets pilotes marquants pour étayer les résultats annoncés.

Il faut rassurer les consommateurs quant à l'inocuité des produits issus de la biotechnologie.

Enfin, bien que le problème soit d'envergure planétaire, il reste beaucoup à faire pour rassurer les consommateurs au sujet de la biotechnologie.

4.4 Perspectives

Les avantages relatifs du Canada sur les États-Unis, sur le plan des coûts, attirent les investisseurs, surtout dans les domaines de l'aquaculture . . .

En raison de l'avantage qu'il détient par rapport aux États-Unis au chapitre du prix de revient, le Canada est bien placé pour attirer de nouveaux investissements. Certaines des perspectives les plus prometteuses concernent les soins vétérinaires liés à l'aquaculture. La croissance rapide de l'élevage d'espèces marines présente des débouchés éventuellement considérables pour les vaccins ichtyologiques et pour les tests de diagnostic hors-laboratoire visant la détection rapide des maladies chez les poissons.

. . . des cultures alimentaires à rendement supérieur et résistantes aux parasites . . .

En biotechnologie végétale, les principales applications sont la mise au point de graines de colza canola et de pommes de terre à rendement élevé et résistant aux parasites, de graines de colza canola et de soja possédant de nouvelles propriétés oléagineuses, de graines de blé modifiées possédant une teneur en gluten et en amidon qui en facilite la transformation et enfin l'orge de brasserie.

. . . de l'industrie forestière . . .

La biotechnologie forestière peut accroître la productivité de diverses façons : en augmentant l'endurance des arbres au froid, en accélérant leur croissance et en les protégeant des parasites et des maladies. À court terme, c'est l'amélioration génétique des propagules de conifères, l'embryogénèse somatique en vue d'accélérer le cycle de reproduction des arbres et la production de biopesticides qui offrent le plus grand potentiel.

. . . des croisements de bétail en Europe et en Amérique du Sud . . .

On pourrait mieux faire valoir l'excellente réputation du Canada dans l'élevage de bovins en bonne santé, la qualité supérieure de ses races laitières et sa technologie de transfert d'embryons. Les marchés de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale offrent les débouchés les plus intéressants, grâce à la mise en place dans ces régions de programmes de croisement faisant appel à des taureaux canadiens. Des possibilités intéressantes pourraient également se présenter en Europe par suite de l'alerte à l'ESB et de la décision du gouvernement du Royaume-Uni d'abattre un grand nombre de têtes de bétail.

. . . et des débouchés pour la biodégradation accélérée.

En ce qui concerne la biodégradation accélérée, les principaux débouchés à l'étranger se trouvent dans les États américains frontaliers. L'Europe de l'Est constitue un marché très prometteur, mais la concurrence de la Union européenne y sera très vive.

4.5 Conclusion

Le Canada ne joue pas encore un grand rôle en biotechnologie, mais il possède beaucoup d'entreprises en voie de formation ou d'expansion présentant un bon potentiel dans des créneaux particuliers. Les possibilités d'exportation sont intéressantes, mais malgré le sérieux des recherches universitaires et les investissements considérables de l'État, la commercialisation des produits reste lente. Dans le monde entier, la situation est similaire : la plupart des entreprises de biotechnologie ne vendent pas encore leurs produits et perdent de l'argent.

Le Canada a tout ce qu'il faut pour devenir un concurrent de haut calibre dans certains créneaux de marché.

Voici quelques uns des principaux défis que les gouvernements et l'industrie doivent relever :

- rédiger des règlements établissant un équilibre adéquat entre l'éthique, la protection de l'environnement et la protection des consommateurs, d'une part, et le coût occasionné par la réglementation, d'autre part;
- maintenir une solide base de recherche universitaire, et favoriser les mécanismes de transfert de technologie ainsi que l'acquisition de la capacité industrielle nécessaire pour passer de l'étape de la recherche à l'étape de la production;
- se doter d'une capacité intérieure de fabrication en veillant à maintenir des coûts concurrentiels, c'est-à-dire en quantifiant les coûts relatifs de production au Canada comparativement à ceux des autres pays et en encourageant les investissements;
- améliorer la diffusion de la technologie dans les autres secteurs de l'économie et déterminer les facteurs qui influencent l'adoption de la technologie;
- améliorer la coordination de la formation professionnelle et de la planification stratégique des besoins en ressources humaines, et encourager la mise en place de programmes d'apprentissage;
- s'attaquer aux questions financières, surtout dans le cas des entreprises qui en sont à leur premier stade de développement et œuvrent dans des secteurs autres que la santé;
- attirer les investissements et les partenaires adéquats afin de pouvoir partager les coûts des essais cliniques, de l'approbation réglementaire et de la commercialisation internationale.

Ces défis et enjeux seront repris plus en détail dans le second volet de la présente série, intitulé *Cadre d'intervention*, à la suite des consultations menées avec l'industrie et les autres intervenants dans le but d'arrêter un plan d'action pour stimuler la compétitivité des bio-industries.

Pour obtenir un complément d'information au sujet des questions abordées dans le présent document, s'adresser à :

Direction générale des bio-industries
Industrie Canada

Bureau régional de Toronto
Mario Perek
151, rue Yonge, 4e étage
Toronto (Ontario) M5C 2W7

Téléphone : (416) 973-5033
Télécopieur : (416) 973-5131
Courrier électronique :
perek.mario@ic.gc.ca

Administration centrale
George Michaliszyn
235, rue Queen, 9e étage
Ottawa (Ontario) K1A 0H5

Téléphone : (613) 954-4715
Télécopieur : (613) 952-4209
Courrier électronique :
michaliszyn.george@ic.gc.ca

Annexe A
GLOSSAIRE

Acides aminés : unités structurales élémentaires des protéines. Il existe 20 acides aminés courants, dont les différentes combinaisons forment des protéines. La séquence des acides aminés dans une protéine et, par conséquent, leur fonction, sont déterminées par le code génétique.

Acides nucléiques : macromolécules composées de séquences de nucléotides. Chaque nucléotide se compose d'un pentose, d'acide phosphorique et d'une base aromatique azotée.

ADN : désigne l'acide désoxyribonucléique, dont sont faits les gènes. Les molécules d'ADN se composent de chaînes de quatre sous-unités, appelées nucléotides ou bases. L'information génétique est déterminée par l'agencement de ces nucléotides. Il existe quatre bases : l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine. La cellule peut lire, ou traduire, une séquence particulière de trois bases de façon à synthétiser un acide aminé précis.

Aérobie : se dit d'un micro-organisme qui vit ou agit seulement en présence d'oxygène.

Agrobactérie : espèce de bactérie terricole qui peut provoquer des tumeurs dans les plantes par l'introduction d'un segment d'ADN en forme d'anneau – un plasmide tumorigène dans les cellules de ces plantes. Les généticiens utilisent cette propriété pour transmettre certains gènes aux plantes cultivées, afin de renforcer leur résistance aux pesticides.

Amplification : production de nombreuses copies d'un gène ou d'une séquence chromosomique.

Anaérobie : se dit d'un micro-organisme qui vit ou agit en l'absence d'oxygène.

Anticorps : protéines (aussi appelées immunoglobulines) produites par le système immunitaire en réaction à l'introduction de molécules étrangères appelées antigènes. Les anticorps réagissent avec ces molécules afin de prévenir une infection. Un anticorps se caractérise par une structure complémentaire de celle de l'antigène, avec lequel il est ainsi capable de se combiner pour en neutraliser l'effet.

Anticorps monoclonaux : anticorps purifiés hautement spécifiques dérivés d'un seul clone et ne reconnaissant qu'un seul antigène.

Antigène : substance, habituellement une protéine ou un hydrate de carbone qui, lorsqu'introduite dans le corps, stimule la production d'un anticorps réagissant spécifiquement à sa présence.

Antisens : segments synthétiques d'ADN ou d'ARN (oligonucléotides), complémentaires de séquences spécifiques d'ARN, qui inhibent la production de protéines.

ARN : acide ribonucléique; image miroir de l'ADN, utilisé comme gabarit pour la production de protéines.

Auto-immunité : état dans lequel le corps dirige une réaction immunitaire contre l'un de ses propres organes ou tissus, par exemple dans le cas du lupus ou de la polyarthrite rhumatoïde.

***Bacillus thuringiensis* :** bactérie biodégradable d'origine naturelle, utilisée dans la lutte contre divers insectes nuisibles – comme les chenilles et les coléoptères – pour qui elle est toxique. Différentes souches permettent de lutter contre différents insectes.

Bactérie : désigne tous les types de micro-organismes unicellulaires ronds, spiralés, en forme de bâtonnet ou filiformes, souvent regroupés en colonies, qui sont contenus par une paroi ou une membrane cellulaires et qui n'ont pas de noyau complètement différencié. Par exemple, l'*E. coli*, qui est d'utilisation courante en génie génétique pour la production de protéines et d'autres produits biochimiques.

Biocapteur : molécule biologique, comme une enzyme ou un anticorps, utilisée avec un transducteur pour déceler la présence de substances telles que des glucides ou des protéines dans les liquides organiques.

Biodégradation accélérée : utilisation d'organismes vivants pour réduire ou éliminer les effets nuisibles de l'accumulation de produits chimiques toxiques dans l'environnement.

Biofertilisant : bactéries fixatrices d'azote, comme les rhizobiums ou certains champignons obtenus à partir d'organismes d'origine naturelle, utilisées comme engrais.

Bio-informatique : stockage, extraction et analyse de données génétiques.

Biopesticide : pesticide contenant des micro-organismes d'origine naturelle et utilisé pour lutter contre des organismes nuisibles.

Biopharmaceutique : se dit d'une substance dérivée de la séquence d'un gène, ou qui lui est apparentée, et possédant des propriétés thérapeutiques.

Cellule : unité constitutive fondamentale de tout être vivant.

Cellules somatiques : cellules autres que les cellules sexuelles ou reproductrices.

Chimie combinatoire : synthèse rapide d'importantes banques de composants à partir de combinaisons d'unités moléculaires de taille inférieure.

Chromosome : constituant du noyau cellulaire, composé d'un complexe ADN – protéines, qui renferme le matériel génétique (gènes).

Clone : groupe de cellules ou d'organismes génétiquement identiques obtenus par reproduction asexuée et issus d'un progéniteur commun.

Code génétique : séquence d'ADN d'un gène, qui peut être utilisée pour prévoir la séquence des acides aminés et, par conséquent, les fonctions d'un organisme vivant.

Cultivar : se dit de certaines plantes cultivées qui se distinguent nettement des autres plantes par une ou plusieurs caractéristiques qu'elles conservent en se reproduisant.

Culture de tissus : reproduction *in vitro*, dans un substrat, de cellules séparées des tissus.

Diagnostic : action de déterminer la nature ou la cause d'une maladie ou d'un état pathologique. Les immunodiagnostics et les immuno-essais, où différentes techniques sont mises à profit pour déterminer la concentration des anticorps et des antigènes, se rapportent à un segment du marché du diagnostic.

Élaboration rationnelle de substances thérapeutiques : étude de la structure des sites actifs des enzymes et des récepteurs connus, dans le but de réduire la taille de nouvelles molécules ayant des propriétés thérapeutiques, pour que celles-ci puissent s'insérer dans cette structure.

Embryogenèse somatique : multiplication, par la culture de tissus, de lignées de plantes choisies pour leurs caractéristiques génétiques.

Embryon : rejeton avant la naissance, au stade le plus précoce de son développement, entre la fécondation et la formation des organes internes (soit jusqu'à 50 jours environ après la conception).

Enzymes : groupe de protéines produites par des cellules vivantes et qui, tout en étant spécialisées, remplissent plusieurs fonctions. Les enzymes favorisent les processus biochimiques nécessaires à la vie, auxquels ils servent également de médiateurs, sans être eux-mêmes altérés ou détruits. La protéase, la glucoamylase, la glucose-isomérase et la rénine sont des exemples d'enzymes. Un certain type d'enzyme permet de couper très efficacement l'ADN à des endroits précis, ce qui permet d'ajouter ou d'enlever des gènes.

***Escherichia coli* :** espèce de bactérie qu'on trouve dans le tractus intestinal de la plupart des vertébrés. Plusieurs souches non pathogènes de cette bactérie sont utilisées comme hôte pour l'obtention d'ADN recombinant.

Expression : processus par lequel une cellule fabrique une substance donnée.

Fusion cellulaire : procédé dans lequel la membrane de deux cellules se joignent de façon à créer une cellule hybride unique renfermant le matériel nucléique des cellules-mères.

Gène : petite portion d'un chromosome, renfermant l'information relative à un caractère héréditaire particulier et déterminé par des séquences précises d'ADN.

Génétique : étude de la transmission des caractères héréditaires d'une génération à une autre.

Génie génétique : technique qui consiste à transférer des gènes particuliers d'un organisme à un autre; aussi appelée technique de l'ADN recombinant.

Génome : ensemble de l'information génétique contenue dans l'ADN d'un organisme.

Génomique : conception rationnelle des médicaments où l'on repère les protéines pathogènes qui seront la cible d'une action thérapeutique au moyen du séquençage des gènes.

Hybridation : production de plantes hybrides provenant de parents génétiquement dissemblables par le croisement de deux variétés différentes. Les plantes hybrides ne peuvent pas se reproduire en pure lignée : on ne peut pas les faire repousser en plantant une graine, mais il faut plutôt, selon la plante, procéder à l'écimage afin d'empêcher l'autofécondation, ou encore utiliser soit des substances chimiques qui rendent stériles les plants mâles, soit des techniques de génie génétique.

Hybridome : nouvelle cellule provenant de la fusion d'une lignée particulière de cellules tumorales immortelles, un myélome, et d'un lymphocyte B producteur d'anticorps. Les cultures d'hybridomes peuvent proliférer et produire des anticorps spécifiques (p. ex., des anticorps monoclonaux).

In vitro **:** dans une éprouvette; à l'extérieur d'un organisme vivant.

In vivo **:** dans l'organisme vivant.

Insémination artificielle : introduction de cellules spermatiques dans l'appareil génital de la femelle au moyen d'instruments.

Leurres du facteur de transcription : oligonucléotides porteurs de sites de reconnaissance auxquels sont sensibles certaines séquences d'ADN ou d'ARN, et qui inhibent la transcription de certains gènes.

Loi sur les médicaments peu rentables (*Orphan Drug Act*) : loi américaine promulguée en 1983 afin d'inciter les entreprises pharmaceutiques à mettre au point des médicaments destinés au traitement de maladies rares, c'est-à-dire celles qui, par définition, atteignent au plus 200 000 Américains. La loi garantit un examen plus rapide et moins sévère de la FDA ainsi que l'exclusivité commerciale, pour un certain nombre d'années, pour des produits non brevetables, ou dont le brevet est venu à expiration ou est sur le point d'expirer.

Micro-injection : technique utilisée pour l'introduction de gènes provenant d'une cellule dans une autre cellule et par laquelle sont injectées des copies hautement purifiées d'un gène spécifique. Ainsi, des copies d'un gène spécifique peuvent être injectées dans l'œuf fécondé d'un animal, qui est ensuite implanté dans l'appareil génital de la femelle au moyen d'une intervention chirurgicale.

Onco-souris : souris modifiée génétiquement à l'université Harvard et brevetée aux États-Unis en 1988. Beaucoup plus vulnérable au cancer qu'une souris ordinaire, elle permet l'étude de substances cancérogènes et l'essai de thérapies anticancéreuses.

Peptide : macromolécule composée de 50 acides aminés ou moins.

Plasmide : morceau circulaire d'ADN présent dans certaines bactéries et dont le fonctionnement est indépendant de celui du chromosome bactérien. Les plasmides sont les principaux vecteurs permettant d'introduire des gènes dans les micro-organismes.

Procédé biotechnologique : procédé dans lequel on utilise des cellules vivantes ou leurs constituants pour fabriquer un produit.

Projet du génome humain (Human Genome Project) : projet international dont la réalisation doit s'échelonner sur 15 ans (de 1990 à 2005), qui vise à identifier et à cartographier les gènes ainsi qu'à séquencer l'ensemble du génome humain. On estime que celui-ci renferme trois milliards de paires acides nucléiques-bases et entre 50 000 et 100 000 gènes. De nombreuses maladies courantes, comme le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaires, ont une composante génétique. À mesure qu'on trouve de nouveaux gènes, on peut mettre au point des tests permettant de déceler les mutations qu'ils subissent et trouver de nouvelles cibles qui pourront être soumises à l'action d'un médicament. Pour ce faire, on a accordé une grande importance à l'amélioration du rapport qualité-prix des techniques de séquençage et de gestion des données nécessaires au traitement de l'importante quantité d'information recueillie. La recherche et les diagnostics résultant des progrès de l'automatisation et de la miniaturisation des méthodes de séquençage seront les retombées les plus immédiates de ce projet.

Protéine : grosse molécule composée d'au moins 50 chaînes d'acides aminés, qui sont disposées dans un ordre précis, déterminé par le code génétique. Dans sa forme naturelle repliée, une protéine accomplit une activité biologique unique. Les protéines sont nécessaires au maintien de la structure, aux fonctions et à la régulation des cellules, des tissus et des organes. Les hormones, les enzymes et les anticorps sont des exemples de protéines. Il existe de nombreuses sortes de protéines, qui remplissent toutes une fonction unique et sont essentielles au développement des cellules.

Ribozyme : chaîne particulière d'ARN, remplissant une fonction semblable à celle des enzymes, qui reconnaît et coupe les molécules d'ARN messager dans le noyau de façon à empêcher la production de protéines pouvant provoquer une infection chez le patient.

Sonde ADN (sonde nucléique) : molécule, habituellement un acide nucléique marqué au moyen d'un isotope radioactif, d'un colorant ou d'un enzyme, utilisée pour trouver la séquence d'un nucléotide ou un gène précis dans une molécule d'ADN.

Sonde génétique : séquence d'ADN dont la structure est connue, marquée par un isotope radioactif, un colorant ou une enzyme, et que l'on utilise pour détecter la présence de séquences particulières des bases d'une autre molécule d'ADN.

Substrat : système nutritif pour la culture artificielle de cellules ou d'organismes.

Thérapeutique : qui concerne le traitement des maladies par la médecine.

Thérapie génique : remplacement d'un gène défectueux dans un organisme atteint d'une maladie génétique. On utilise des techniques de l'ADN recombinant pour isoler un gène qui fonctionne normalement et l'introduire dans les cellules.

Transgénique : se dit d'une plante, d'un animal ou d'un micro-organisme qui renferme un ou plusieurs gènes étrangers, introduits au moyen de techniques de génie génétique.

Transplantation d'embryon : introduction d'un embryon dans l'appareil génital de la femelle au moyen d'instruments.

Triplex : technique qui empêche la transmission de l'information génétique à une protéine par l'insertion d'une troisième chaîne d'ADN dans le gène cible, de façon à empêcher la formation d'un ARN messager.

Vaccin : substance préparée à partir de bactéries ou de virus tués ou affaiblis, ou de parties de ces organismes, p. ex. des plasmides d'ADN, et injectée afin de procurer une immunité active.

Virus : tout organisme faisant partie d'un groupe important d'agents ultramicroscopiques, capables de contaminer une plante, un animal ou une bactérie, mais incapables de se reproduire en dehors du tissu hôte. Pour se répliquer, le virus doit envahir une autre cellule, dont il utilise une partie du système reproducteur.

Annexe B
MARCHÉS MONDIAUX DE PRODUITS ET ÉLÉMENTS MOTEURS

Thérapeutiques et vaccins pour les humains

Les compagnies pharmaceutiques établies, toute comme les firmes spécialisées en biotechnologie, se servent de la biotechnologie dans le but :

- d'effectuer des recherches sur les caractéristiques moléculaires et cellulaires des maladies;
- de concevoir de nouveaux médicaments adaptés à des pathologies particulières;
- de fabriquer des médicaments complètement nouveaux ou qui ne sont pas encore disponibles en quantité suffisante ou avec le degré de pureté voulu.

Par opposition aux années 1980, la plupart des nouvelles sociétés de biotechnologie se rendent compte aujourd'hui qu'elles n'ont pas les ressources nécessaires pour devenir des compagnies pharmaceutiques complètement intégrées. Pour devenir des partenaires stratégiques plus attrayants, elles envisagent donc de s'orienter soit vers une technologie particulière, comme la livraison de médicaments, l'élaboration rationnelle de substances thérapeutiques ou la thérapie génique, soit vers des produits particuliers comme les facteurs de croissance.

Les ventes mondiales de biomédicaments ont atteint 10 milliards de dollars américains en 1995, sur un marché mondial de médicaments d'ordonnance d'une valeur d'environ 195 milliards, ce qui représente un taux de pénétration du marché d'environ 5 p. 100. On prévoit que le marché biopharmaceutique atteindra 16 milliards de dollars américains d'ici 2005. À l'heure actuelle, moins de 20 médicaments d'origine biotechnologique sont commercialisés, dont six représentent 80 p. 100 des ventes (érythropoïétine, facteur de stimulation des colonies de granulocytes ou G-CSF, vaccin contre l'hépatite B, hormone de croissance humaine, insuline humaine et interferon alpha). Les États-Unis représentent 43 p. 100 de la consommation, suivis de l'Europe de l'Ouest (28 p. 100), du Japon (23 p. 100) et du reste du monde (6 p. 100). La part du Japon a rétréci par rapport à 1992, année où elle atteignait 32 p. 100, et l'on s'attend à ce qu'elle tombe à 18 p. 100 dans les cinq prochaines années en raison des pressions exercées sur les prix et du resserrement des règles de remboursement.

On dénombre aujourd'hui quelque 300 biomédicaments, qui en sont à diverses étapes de mise au point clinique, les principales catégories étant les médicaments contre le cancer, contre le sida et contre les troubles du système nerveux central. Selon les estimations, le marché potentiel de tous les produits en cours d'élaboration se situe entre 30 et 50 milliards de dollars américains, mais

seule une fraction de ces médicaments connaîtra un succès commercial. Si l'on en croit certains analystes, les médicaments classiques, qui représentent plusieurs dizaines de milliers de produits, et les quelques médicaments biotechnologies déjà sur le marché continueront probablement de produire l'essentiel des ventes de produits pharmaceutiques à court et à moyen termes.

Alors que le taux de croissance était de 10 p. 100 par an au début des années 1990, on s'attend à un ralentissement qui l'amènera à 3 p. 100 par an d'ici la fin de la décennie, à mesure que les marchés deviendront saturés et que les pressions sur les prix s'intensifieront.

- Peu de nouveaux médicaments « révolutionnaires » seront lancés dans un proche avenir.
- La plupart des médicaments existants ont atteint une pénétration quasi totale du marché.
- Par rapport à des médicaments comme ceux contre l'hypertension ou les ulcères, la plupart des biomédicaments sont destinés à de petites populations de patients, ce qui se traduit par un chiffre d'affaires global inférieur mais aussi par une saturation plus rapide du marché, suivie d'une stabilisation des ventes.
- On continue d'enregistrer des taux d'échec élevés dans les essais cliniques en raison de la pathologie complexe de nombreuses maladies. Peu de processus morbides dépendent d'une protéine ou d'un gène dominant et il n'est pas encore possible d'identifier toutes les protéines ou tous les gènes responsables d'un processus physiologique particulier.
- Les prix élevés renforcent les pressions et entraînent un resserrement des taux de remboursement de la part des organismes d'assurance publique ou privée du monde entier. La plupart des biomédicaments coûtent entre 5 000 $US et 10 000 $US par an, et certains beaucoup plus, tandis que la plupart des médicaments traditionnels de traitement des maladies chroniques coûtent environ 800 $US par an. Au lieu de rembourser sans sourciller le coût plus élevé des nouveaux médicaments, les organismes de paiement, comme les organisations de préservation de la santé (HMO) des États-Unis, exigent aujourd'hui une démonstration de la valeur comparée et des bienfaits économiques nets des nouveaux traitements. Les essais cliniques traditionnels, strictement axés sur l'innocuité et l'efficacité, ne sont plus adéquats et les firmes intègrent maintenant des recherches pharmaco-économiques à leurs programmes d'essais cliniques.

Le diagnostic

L'industrie du diagnostic se compose de sociétés qui commercialisent des instruments et des réactifs pour analyser les spécimens de tissus et de fluides afin de déceler la présence de substances particulières révélatrices d'un trouble métabolique ou d'une maladie. Les produits de diagnostic *in vitro* se répartissent en diverses catégories comprenant les immuno-essais, la chimie clinique, l'hématologie, l'histologie et la microbiologie. L'ensemble du marché est estimé à 17 milliards de dollars américains environ, l'Amérique du Nord absorbant 37 p. 100

des ventes, l'Europe de l'Ouest, 35 p. 100, et le Japon, 20 p. 100. La pénétration de la biotechnologie est essentiellement concentrée dans les immuno-essais, qui constituent un marché évalué à environ 5 milliards de dollars américains (équipement exclu). Cette catégorie comprend les tests de détection des antigènes aux anticorps pour les maladies infectieuses, les hormones de fonction thyroïdienne et de reproduction, la pharmacovigilance, les allergies ainsi que les marqueurs cardiaques et tumoraux. La microbiologie constitue un autre segment de la biotechnologie de deuxième génération, dont la croissance est stimulée par l'introduction de tests d'analyse de l'ADN. Le marché actuel de ces tests est estimé à environ 125 millions de dollars américains, mais il pourrait atteindre 500 millions d'ici l'an 2000.

Les principaux facteurs à l'origine de l'expansion du marché des immuno-essais sont le remplacement des méthodes manuelles peu coûteuses par des systèmes automatisés plus dispendieux; la mise au point de nouveaux immuno-essais pour remplacer d'autres méthodes de mesure telles que l'électrophorèse; la découverte de nouveaux marqueurs biochimiques pour dépister ou surveiller les maladies, comme les marqueurs cardiaques et osseux; la tendance à la décentralisation des tests, du laboratoire vers la salle d'urgence, l'unité de soins intensifs ou le lit du patient, ce qui a entraîné la mise au point d'une nouvelle technologie biosensorielle; et la récente décision de la FDA voulant que des demandes de précommercialisation ne soient peut-être pas nécessaires pour les marqueurs tumoraux, ce qui pourrait accélérer le lancement de certains tests. Les catégories offrant le plus grand potentiel sont les maladies infectieuses, les marqueurs cardiaques, les tests d'auto-immunité, les tests de pharmacodépendance et les marqueurs tumoraux, pour lesquelles les taux de croissance prévus sont d'environ 15 p. 100 par an.

Les procédures de diagnostic s'effectuent surtout dans trois marchés différents : le marché médical, qui comprend les hôpitaux, les laboratoires privés, les banques de sang, ainsi que les soins et les tests à domicile; le marché de la recherche en sciences de la vie, notamment les laboratoires des entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, des universités et de l'État; et le marché industriel, qui comprend les programmes d'assurance de la qualité de la nourriture et de l'eau, ainsi que les tests agricoles et de santé des animaux. Par conséquent, le marché des utilisateurs finals est fragmenté, se caractérisant à la fois par l'achat en grandes quantités d'un petit nombre de tests comme les tests de dépistage par les banques de sang, la présence de grands laboratoires commerciaux détenant un énorme pouvoir d'achat, plusieurs centaines de grands hôpitaux et des milliers de petits, et par l'émergence des marchés de points de traitement, des cabinets médicaux et d'utilisation à domicile. Les laboratoires d'hôpitaux et les laboratoires commerciaux représentent actuellement plus de 84 p. 100 du marché du diagnostic *in vitro* et l'on s'attend à ce qu'ils conservent cette part jusqu'en l'an 2000. La croissance du marché des cabinets médicaux sera minime en raison de l'incidence négative de la loi américaine sur l'amélioration des laboratoires cliniques (*Clinical Laboratory Improvement Act*), qui exige

que tous les lieux effectuant des tests non exemptés respectent certaines normes d'efficacité et de qualité. En outre, un nombre croissant de médecins américains se rattachent à des HMO et reçoivent donc un salaire fixe, ce qui élimine toute incitation financière à effectuer des tests dans leur cabinet. L'acceptation générale des systèmes de diagnostic aux points de traitement est encore lente, à cause des luttes que se livrent à l'intérieur des hôpitaux le personnel de laboratoire, le personnel clinique et le personnel infirmier. Le marché des produits vendus sans ordonnance est sensiblement plus élevé en Amérique du Nord que dans les autres régions du monde, l'expansion des ventes provenant surtout des tests de glucose sanguin pour la gestion du diabète. Ce marché n'est pas recommandé pour les petites firmes en raison de la concurrence et des lourds investissements qu'exigent la promotion des produits et l'éducation du consommateur. Au Canada, les seuls systèmes de diagnostic à domicile et sans ordonnance accessibles au grand public sont les produits de test individuel du diabète ainsi que les tests de grossesse, d'ovulation et de cholestérol. Seule la Croix-Rouge canadienne et certains laboratoires sélectionnés d'établissements de santé publique, d'hôpitaux et d'organismes privés sont autorisés à effectuer des tests de maladies infectieuses comme le VIH, l'hépatite et la syphilis; des restrictions similaires s'appliquent dans les autres pays.

Le marché international du diagnostic et, en particulier, celui des immuno-essais se caractérise par :

- une durée de vie décroissante de la technologie;
- la maturation et le ralentissement de la croissance de la plupart des segments du marché (pendant les années 1980, le taux de croissance de l'industrie dans son ensemble était d'environ 15 p. 100 par an du fait de la progression sous-jacente des dépenses de santé);
- la pénurie de personnel de laboratoire qualifié;
- les pressions exercées pour maîtriser les coûts, par exemple en resserrant les règles de remboursement de certains tests, et les pressions exercées sur les médecins pour qu'ils prescrivent moins de tests;
- la férocité de la concurrence et la moindre différenciation des produits;
- la baisse des prix et les faibles marges bénéficiaires;
- le caractère cyclique des achats de biens d'équipement;
- les coûts élevés de la R-D et du marketing;
- la domination des multinationales et l'intensification de la concentration (le secteur de la fabrication des instruments de diagnostic est dominé par de grandes multinationales comme Abbott, Bayer, Boehringer Mannheim, Dade, Johnson & Johnson et Sanofi, les 10 principales sociétés détenant 70 p. 100 du marché; c'est un secteur dans lequel il n'y a pas de fabrication

canadienne importante et où les instruments sont habituellement vendus à un prix inférieur à leur coût en contrepartie de contrats de réactifs de longue durée);

- le regroupement des acheteurs pour accroître leur pouvoir d'achat;
- l'intensification de l'automatisation et l'apparition d'une instrumentation multidisciplinaire;
- la longueur des délais d'approbation des nouveaux produits par la FDA.

Les diagnostics *in vitro* constituent un secteur extrêmement difficile pour les petites firmes. Pour être accepté, un nouveau diagnostic doit être original, efficace et pertinent sur le plan clinique; il doit aussi pouvoir être utilisé par un technicien moins qualifié et être remboursable.

L'agroalimentaire

Dans le secteur agroalimentaire, la biotechnologie ne tend pas à remplacer les outils existants, elle constitue plutôt une méthode supplémentaire pour résoudre des problèmes. Par exemple, on peut produire des viandes moins grasses par une meilleure nutrition des animaux, par la reproduction sélective, par l'administration d'hormones dont certaines peuvent être d'origine biotechnologique, ou par la production d'animaux transgéniques. De même, on peut améliorer les caractéristiques des plantes par des croisements sélectifs à l'aide des méthodes traditionnelles de modification génétique (p. ex., la fertilisaion de plantes compatibles, l'utlisation de rayonnement ionisant pour provoquer des mutations du matériel génétique), par des techniques de culture cellulaire (p. ex., la fusion cellulaire dans laquelle deux plantes incompatibles s'hybrident, ou la variation somaclonale, qui implique la sélection de plantes qui ont été régénérées à partir de cellules indifférenciées de ces plantes), ou encore en ayant recours au génie génétique pour introduire des gènes étrangers dans les plantes. Les méthodes traditionnelles de production de nouvelles plantes exigent que l'on fasse des croisements au sein de la même espèce ou avec des espèces sauvages apparentées. Il s'agit d'un processus long et coûteux, qui peut prendre de 7 à 12 ans. Grâce au génie génétique, on peut effectuer des transferts de gènes sous contrôle, et identifier et tester de nouvelles caractéristiques en laboratoire au lieu d'attendre les résultats en situation réelle, ce qui permet d'accélérer le programme.

Plantes de grande culture et légumes

Les ventes mondiales de semences commerciales sont de l'ordre de 15 milliards de dollars et comprennent deux segments principaux : les plantes de grande culture comme les céréales et les graines oléagineuses, et les légumes. Les changements les plus importants concerneront la mise au point de plantes tolérant les herbicides, de plantes résistant aux insectes et de plantes résistant aux moisissures et aux virus (les plus avancées sur la voie de la commercialisation étant les pommes de terre), l'introduction de nouvelles techniques d'hybridation pour la

production de semences hybrides pures (à plusieurs années d'échéance), la mise au point de plantes possédant de meilleures propriétés d'utilisation finale, la modification de la qualité des fruits et des légumes (goût sucré, saveur, transformation), et les composés chimiques spéciaux issus des plantes.

La plupart des recherches sur les semences continuent de se faire dans le cadre de programmes traditionnels de sélection végétale. Des semences recombinantes conçues pour tolérer les herbicides ou pour résister aux insectes commencent à arriver sur le marché. Au cours des cinq prochaines années, c'est aux États-Unis que cette tendance sera la plus forte, avec le maïs, le soja, le coton, le colza canola, la luzerne et la pomme de terre. Des travaux de génie génétique sont actuellement en cours pour accroître la résistance aux maladies fongiques, bactériennes ou virales du colza canola, du soja, du blé et de nombreux légumes.

Les grandes cultures céréalières – blé, riz et maïs, mais aussi orge, avoine, sorgho, seigle et millet – constituent l'essentiel de l'agriculture internationale. Au Canada, les travaux portent surtout sur la mise au point de variétés de blé et d'orge tolérant les herbicides, mais il faudra encore plusieurs années pour qu'elles soient commercialisables.

Après les céréales, ce sont les oléagineux qui constituent la deuxième source de calories. Près de 75 p. 100 de l'huile végétale mondiale provient de quatre espèces végétales : le soja (30 p. 100), le palmier (17 p. 100), le colza canola (15 p. 100) et le tournesol (14 p. 100). Jusqu'à présent, le colza canola à composition huile/protéine modifiée est le seul exemple de plante transgénique à qualité de semence nouvelle qui ait été approuvée aux États-Unis pour la culture et la commercialisation sans restriction. Le colza canola oléagineux dérivé de la sélection végétale traditionnelle représente au Canada un chiffre d'affaires de près de 2 milliards de dollars à la ferme, ce qui en fait l'une des principales cultures d'exportation. Près de la moitié de la production est exportée, essentiellement aux États-Unis sous forme d'huile de colza canola et de tourteaux. Parmi les autres grands marchés d'exportation, mentionnons l'Europe (semences), le Japon (semences, tourteaux) et le Mexique (semences).

Des travaux importants sont consacrés à la mise au point de cultures axées sur la production d'ingrédients alimentaires : colza canola et soja pour la production d'huiles végétales spécialisées à haute teneur oléique et à faible teneur linolénique (essentiellement par les méthodes de sélection traditionnelles, bien que le génie génétique permette d'envisager l'ajout de nouvelles fonctions) et graines amylacées modifiées.

La composition relative en acides gras de l'huile varie d'une espèce à l'autre mais toutes les espèces contiennent des acides gras polyinsaturés qui sont sujets à l'oxydation pendant l'entreposage et à

des changements chimiques pendant la cuisson, ce qui peut entraîner une détérioration du goût. Comme elles sont liquides à la température ambiante, ces huiles ne se prêtent pas à la fabrication de margarine. Par conséquent, la plupart des huiles végétales comestibles telles que les huiles à friture, la margarine ou le shortening utilisées dans des applications alimentaires et la fabrication d'enrobants hydrophobiques pour les biscuits, les craquelins et les « amuse-gueules » sont des huiles qui ont été modifiées par hydrogénation chimique après le raffinage. Cependant, l'hydrogénation entraîne la formation d'acides gras trans pour lesquels on soupçonne une corrélation avec une hausse du niveau de cholestérol sanguin. Si l'on utilise des gènes modifiant le profil d'acides gras des plantes oléagineuses, on peut éviter l'hydrogénation. C'est le colza canola et le soja qui ont fait l'objet de la plupart des recherches à ce sujet. En 1995, on a produit aux États-Unis du colza canola transgénique avec une composition oléagineuse modifiée. Des recherches sont en cours au Canada et aux États-Unis pour produire des huiles non comestibles avec acides gras modifiés pour des applications spécialisées telles que la fabrication de lubrifiants, de détergents, de plastifiants, de cosmétiques et d'enrobants.

Le lin oléagineux est la cinquième culture en importance au Canada, avec une superficie de production annuelle de 800 000 ha (deux millions d'acres). On le cultive essentiellement pour son huile, qui sert d'huile siccative industrielle dans la fabrication de peintures, de vernis, etc. On effectue actuellement des recherches, en utilisant soit des programmes de sélection végétale conventionnelle soit des programmes de transfert génique, pour modifier le profil d'acides gras du lin oléagineux afin d'en diversifier les applications, par exemple pour produire l'huile végétale comestible de haute qualité que l'on trouve dans la margarine Becel™ et comme succédané de beurre de cacao.

Malgré les succès obtenus au cours de la dernière décennie, bon nombre d'agriculteurs et d'industriels s'interrogent toujours sur l'avenir commercial de la biotechnologie des oléagineux.

- La plupart des variétés de colza canola transgénique actuellement en cours de développement sont des produits de remplacement destinés aux marchés existants ou visant à supplanter d'autres huiles végétales. Par exemple, le colza laurique remplacerait les huiles lauriques conventionnelles extraites de la noix de coco, que l'on trouve dans les détergents. Les avantages économiques de tels remplacements restent encore incertains.
- L'accroissement de la production des cultures oléagineuses à des fins industrielles entraînera l'accumulation de sous-produits associés, comme la glycérine et les tourteaux. Les paramètres économiques dépendront de la hausse de la demande de ces sous-produits.
- On a redoublé d'efforts pour mettre au point de nouveaux cultivars de colza canola transgénique destinés à des utilisations ultérieures différentes et souvent incompatibles, allant des produits pharmaceutiques aux lubrifiants, aux détergents et aux margarines. Cela risque de

causer d'énormes problèmes de ségrégation des semences et de préservation de leur identité pendant la culture, la récolte et le broyage, afin d'éviter la contamination croisée.

En ce qui concerne les céréales, l'une des priorités de la recherche consiste à rendre le blé plus facile à transformer étant donné que la proportion et la structure des protéines du gluten influent sur les propriétés de la pâte à pain et sur la qualité de la pâte levée. En outre, l'amidon, qui représente de 60 à 70 p. 100 du grain de blé, est récemment devenu l'une des cibles des efforts d'amélioration du blé au Canada et ailleurs. Dans les pays côtiers du Pacifique et en Amérique latine, le blé est consommé sous forme de nouilles et de galettes, et sa transformation subit l'influence de la quantité d'amidon présent et de sa structure.

L'orge est la quatrième culture céréalière au monde, répartie comme suit : 40 p. 100 en Europe, 25 p. 100 dans l'ex-URSS, et 13 p. 100 en Amérique du Nord. Autrefois, elle était largement utilisée pour l'alimentation humaine mais, aujourd'hui, elle sert avant tout à alimenter le bétail, notamment les porcs et les poulets, et à produire du malt pour la bière et le whisky. La plupart des efforts d'amélioration concernent l'orge de brasserie, dont la valeur est supérieure. Les recherches sont axées sur la résistance aux maladies fongiques, la germination rapide, l'abaissement du taux de protéine et la proportion d'enzymes de décomposition de l'amidon et des protéines.

La pomme de terre, qui est cultivée dans toutes les provinces mais surtout à l'Île-du-Prince-Édouard, au Nouveau-Brunswick et en Nouvelle-Écosse, est l'une des cultures légumières les plus rentables du Canada. Les exportations s'élèvent à 350 millions de dollars, réparties entre la pomme de terre de semence (46 millions de dollars), la pomme de terre de table fraîche (94 millions de dollars) et des produits transformés, comme les frites (210 millions de dollars). Les États-Unis sont le principal marché d'exportation, suivis du Venezuela et du Japon. Une partie de ce marché sera approvisionnée par des pommes de terre génétiquement modifiées pour mieux résister aux insectes, à savoir le doryphore du Colorado. Cela dit, il faudra peut-être attendre un certain temps pour enregistrer une pénétration notable du marché de la restauration rapide, car il faudra convaincre les chaînes de restauration rapide que le consommateur n'éprouve plus aucune crainte.

Composés chimiques spéciaux

Les systèmes végétaux et animaux pourraient servir à produire des composés de grande valeur à faible prix. Des méthodes de transfert génique sont en cours d'élaboration au Canada et ailleurs pour accroître la valeur du colza canola en produisant de nouvelles protéines pharmaceutiques

et de nouveaux peptides de grande valeur comme l'hirudine anticoagulante. Bien que les plantes coûtent relativement peu cher à cultiver, les coûts de séparation et de purification risquent d'être des obstacles difficiles à surmonter.

Engrais et lutte biologique contre les insectes

Les technologies biologiques de lutte antiparasitaire sont diverses :

- Les pesticides microbiens (formulations de bactéries actives ou mortes, de virus ou d'autres agents microscopiques appliquées à la suppression des populations parasites) sont produits par plus de 20 compagnies. Les ventes mondiales se chiffrent à quelque 125 millions de dollars. Les États-Unis sont responsables d'environ la moitié de ces ventes. Le pesticide microbien le plus répandu est le *Bacillus thuringiensis* (Bt). L'agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) a enregistré, à ce jour, quelque 250 pesticides microbiens destinés surtout aux cultures végétales. Les pesticides microbiens ayant récemment enregistré une utilisation croissante sont ceux de la pomme de terre, du maïs et du coton, par suite de l'élaboration de nouvelles formes de Bt et de nouvelles méthodes d'application. L'intérêt manifesté à ce chapitre par l'industrie de la pelouse et de l'aménagement paysager manque d'uniformité, en raison de rendements inégaux dans ce domaine.
- Les organismes vivants peuvent servir d'ennemis naturels des parasites, comme par exemple les prédateurs des insectes, ainsi que les parasites et maladies de ces derniers. Le marché mondial de ces organismes s'élève à 40 millions de dollars, dont la part occupée par les États-Unis s'élève à quelque 8 millions. En Amérique du Nord, 130 compagnies produisent ou fournissent des ennemis naturels. Les deux plus grandes sociétés dans ce domaine sont Koppert (Pays-Bas) et Bunting & Sons (Royaume-Uni). On y commercialise plus de 100 espèces, surtout des insectes et des acariens. Ces produits vivants ont un court cycle de vie, exigent une manutention sous température contrôlée et une main-d'œuvre considérable; de plus, leur application doit rigoureusement respecter les calendriers météorologiques et de vaporisation de pesticides.
- Les phéromones sont des produits chimiques modifiant le comportement des parasites afin de les capturer ou d'induire en erreur leur instinct de reproduction, ce qui réduit leur taux de reproduction. Quelque 15 compagnies produisent des phéromones en Amérique du Nord. Seulement deux de ces compagnies procèdent par synthèse des agents chimiques. Le marché mondial de ces produits (dont les États-Unis contrôlent 60 p. 100) s'élèvent à 60 millions de dollars environ.
- Les travaux en génie génétique des parasites visent l'abolition des capacités de reproduction de ces derniers.

Même si les autorités réglementaires voient ces technologies d'un œil favorable (des 40 pesticides enregistrés aux États-Unis auprès de l'EPA en 1995, la moitié étaient des produits biologiques), leur taux de pénétration du marché est faible : ces technologies ne représentaient que 2 p. 100 du marché de la lutte antiparasitaire aux États-Unis, et 1 p. 100 seulement du marché mondial. L'adoption des technologies biologiques s'est surtout produite soit dans des conditions de pénurie des pesticides traditionnels (à cause de la résistance des parasites ou de la petite taille du marché concerné), soit lorsque l'utilisation des pesticides traditionnels était inacceptable (habitats situés dans un environnement fragile), soit lorsque ceux-ci coûtaient trop cher (leur coût étant prohibitif en raison de la valeur commerciale de la culture concernée), soit encore à cause de la forte pression des consommateurs opposés à leur utilisation dans un contexte de sécurité environnementale. Bon nombre des technologies biologiques agissent plus lentement que les pesticides traditionnels. En outre, leur éventail d'utilisation est plus étroit car leur application doit coïncider avec une étape particulièrement vulnérable de la vie du parasite en question ou avec les conditions climatiques pertinentes, car leur cycle de rémanence dans le milieu et leur durée utile sont de durée moindre, et enfin parce que ces technologies suppriment les parasites sans vraiment les éliminer. En agriculture de labour, leur utilisation courante se limite presque exclusivement aux insectes; elles ne jouent pour ainsi dire aucun rôle d'importance dans la lutte contre les mauvaises herbes (sauf dans le cas des herbes qui entravent les voies maritimes), même si cette utilisation représente presque 60 p. 100 de celle des pesticides traditionnels aux États-Unis. Les obstacles à une utilisation accrue des technologies biologiques sont notamment : le manque de connaissances relatives à leur application chez les préposés à la lutte anti-parasitaire; l'absence de techniques efficaces et économiques de production et d'emballage; le besoin de recourir, pour bon nombre de ces technologies biologiques, à un fort coefficient de main-d'œuvre; la nécessité d'observer des normes cosmétiques comme la couleur et l'absence de défauts à la surface des fruits, des légumes et des noix (qui doivent presque inévitablement faire appels aux pesticides traditionnels pour tout produit agroalimentaire destiné aux marchés extérieurs); le fait que ces technologies ont un effet limité et ne concernent qu'un petit nombre de parasites (tandis que les produits chimiques ont un effet plus vaste); des créneaux de marché généralement très restreints et dont la rentabilité est faible (et qui ne peuvent par conséquent soutenir un accroissement des recherches); ainsi que l'incapacité de ces technologies à s'intégrer facilement au système existant de distribution, de vente et d'utilisation des pesticides.

De nouveaux bio-insecticides dérivés de souches de Bt recombinantes ont été mis au point. Ces produits représentent une amélioration par rapport aux souches sauvages utilisées depuis des années, parce qu'ils sont plus puissants et qu'il n'est pas nécessaire d'y recourir aussi souvent, et parce que certaines de ces souches visent une gamme étendue de parasites tandis que d'autres ciblent des parasites particuliers pour lesquels il n'existe actuellement aucun biopesticide.

Cependant, leur utilité est limitée par le temps nécessaire à tuer l'insecte-hôte qu'ils parasitent et par leur effet potentiel sur d'autres espèces non visées, surtout les espèces d'insectes prédateurs bénéfiques. Un autre obstacle est l'élaboration de formulations et de stratégies d'application appropriées permettant la survie de l'agent de biocontrôle dans des conditions réelles. En outre, l'avènement sur le marché de plantes résistantes aux insectes, aux moisissures et aux virus représentera autant d'entraves à la vente des agents biologiques.

Les engrais biologiques utilisant des bactéries de fixation de l'azote, comme le rhizobium et certaines moisissures, sont basés sur des organismes naturels. Les produits recombinants ne sont pas encore commercialisés au Canada. La recherche est axée sur l'amélioration génétique du rhizobium mais il n'est pas encore prouvé que cela permettra d'améliorer plus que marginalement les produits actuels. On n'a guère observé d'augmentation appréciable du rendement des récoltes, et les seules augmentations enregistrées se sont produites uniquement là où la teneur du sol en azote et les populations rhizobiennes indigènes étaient faibles. Il faut par ailleurs satisfaire à un grand nombre de critères différents pour accroître la fixation de l'azote : degré d'humidité, sélection de gènes choisis pour améliorer le rhizobium, et sélection d'une stratégie expérimentale et d'un système de gestion ou de récolte permettant de cultiver la plante inoculée. Si l'un de ces critères n'est pas rempli, on observe une diminution du besoin en azote de la plante ou de la capacité des souches modifiées à former des nodules.

Industrie des aliments en vrac pour le bétail

Les aliments pour le bétail désignent toute substance destinée à répondre aux besoins nutritifs du bétail, ou à prévenir ou à corriger des troubles nutritionnels. La plupart des ingrédients pour le bétail sont d'origine végétale, mais sont déficients en nutriments essentiels. Il faut donc ajouter des acides aminés, des enzymes, des hormones, des vitamines, des antibiotiques et d'autres ingrédients aux rations alimentaires des animaux. Le marché mondial de ces additifs alimentaires s'élève à environ 3,3 milliards de dollars américains. La plupart de ces produits sont fabriqués par fermentation, procédé qui coûte cher et pour lequel la capacité canadienne est négligeable. Les atouts du Canada résident dans la modification des cultures produisant les ingrédients d'alimentation du bétail afin d'en rehausser la valeur nutritive, comme le colza canola à forte teneur oléique et le tourteau de soja.

L'incidence la plus notable de la biotechnologie sur l'industrie des aliments du bétail est la mise au point de plantes génétiquement modifiées pour présenter des caractéristiques nutritives particulières ainsi qu'une valeur nutritive plus élevée, la mise au point d'enzymes alimentaires améliorés, une production plus efficiente des aminoacides et des vitamines par le génie génétique, et de meilleures méthodes de dépistage des contaminants des aliments. Les grands fabricants

américains d'aliments pour le bétail ont peu investi dans la biotechnologie pour améliorer les ingrédients des aliments. Les efforts de mise au point émaneront de compagnies productrices de semences, de sociétés technologiques et de firmes s'occupant d'hygiène animale.

Des enzymes digestifs comme la phytase sont ajoutés aux céréales d'alimentation des volailles et des porcs pour accroître leur teneur en phosphore et pour rehausser la digestibilité des fibres. L'ajout d'enzymes b-glucanase et arabinoxylanase dans les aliments à base de céréales des poulets à griller peut accroître le gain de poids et l'efficience de la conversion alimentaire. Toutefois, ces enzymes sont produits par fermentation et sont coûteux, ce qui a limité leur usage. Plusieurs pays, dont le Canada, étudient la production d'enzymes industriels dans les cultures de féculents ou d'oléagineux, qui pourraient alors servir d'aliments pour le bétail.

Le recours aux antibiotiques et aux stimulateurs de croissance est bien accepté pour améliorer l'utilisation des aliments pour bétail, mais les pressions s'intensifient pour éliminer ce genre de produits de l'alimentation pour bétail. C'est déjà ce qui s'est produit en Suède, au Danemark et en Finlande, et le mouvement risque de se répandre dans toute l'UE. Une stratégie de remplacement pourrait consister à mettre au point des produits antimicrobiens recombinants.

Hygiène animale

Le marché mondial de l'hygiène animale s'élevait à quelque 13 milliards de dollars américains en 1994, avec un taux moyen de croissance réelle de 6 p. 100. Les principaux secteurs sont les antibiotiques, les vaccins, les additifs médicinaux et nutritionnels des aliments pour bétail et les anthelminthiques (antiparasitaires). Ce sont les produits axés sur les consommateurs et destinés aux petits animaux qui ont principalement contribué à cette expansion. L'industrie est servie par les grandes multinationales pharmaceutiques, chimiques et biologiques, dont les 10 premières (comme Pfizer, Ciba Geigy/Sandoz, Merck, Bayer) contrôlent 56 p. 100 du marché (73 p. 100 aux États-Unis). Dans l'ensemble, ce marché montre des signes de maturité : faible croissance de la population animale, surcapacité de production, coût élevé de la mise au point de nouveaux produits, et restructuration des secteurs de la fabrication et de la distribution. Cela dit, le marché des produits biologiques et des vaccins poursuivra son expansion à mesure que les firmes concentreront leurs investissements de R-D dans les produits de prévention.

Le marché mondial des vaccins vétérinaires s'élève à 1,6 milliard de dollars américains. Plusieurs vaccins issus du génie génétique ont été commercialisés et d'autres sont en voie d'être mis au point, dont certains au Canada. Ces vaccins donnent un meilleur rendement sans le risque de maladie, de mortalité, de stress ou de dégradation de la productivité associé aux

vaccins traditionnels. De nombreuses tentatives de mise au point de vaccins antiparasitaires se sont soldées par des échecs, à l'exception d'un vaccin recombinant contre un helminthe du mouton.

Animaux reproducteurs

Les essais d'application du génie génétique à l'élevage ont souvent été décevants. Les travaux ont généralement porté sur des applications en aquaculture (le poisson convient particulièrement bien aux recherches transgéniques car la plupart des espèces produisent un grand nombre d'œufs fertilisés extérieurement), sur l'utilisation des animaux pour produire des produits chimiques de grande valeur dans le lait, et sur l'amélioration des reproducteurs du bétail et de la volaille. Un autre objectif de la recherche dans ce secteur est la séparation commerciale des spermatozoïdes pour permettre de sélectionner le sexe des descendants, ce qui peut avoir de grandes retombées économiques pour l'industrie laitière, qui a surtout besoin de femelles. En outre, comme dans le secteur végétal, l'analyse des marqueurs génétiques est utilisée dans l'industrie du bovin et du mouton pour repérer les régions chromosomiques contribuant aux traits caractéristiques du patrimoine génétique tels que le rythme de croissance et la teneur en gras.

Le transfert de gènes étrangers dans les animaux a été démontré avec plusieurs espèces : copies supplémentaires du gène de l'hormone de croissance des souris et du poisson, transfert du codage génétique pour la synthèse du soufre contenant des aminoacides avec des moutons pour faire pousser la laine plus rapidement, gènes de résistance au parasite du mouton et gènes pour l'expression des protéines pharmaceutiques dans le lait de brebis, de chèvre et de vache. Toutefois, le contrôle de la croissance et de la composition du corps est complexe et l'on a constaté une variation considérable des résultats selon l'espèce animale. Le site d'intégration des gènes ne peut être contrôlé avec les méthodes actuelles, et il faudra que ces applications satisfassent à des normes acceptables de bien-être animal et de sécurité environnementale et publique pour pouvoir être mises sur le marché.

La sélection génétique grâce aux progrès réalisés en ce qui a trait à la collecte et à la cryopréservation du sperme et à l'insémination artificielle a déjà transformé les programmes d'élevage, surtout dans l'industrie laitière et bovine, ce qui a permis d'augmenter la production de lait et de viande et d'améliorer des caractéristiques comme la rapidité de croissance et la qualité des carcasses. Pour d'autres espèces, ces progrès sont d'usage limité à cause des difficultés techniques. Comparé à l'insémination artificielle, le transfert d'embryons est un domaine relativement nouveau, bien qu'on l'utilise maintenant couramment avec les vaches d'élite de la plupart des races. Récemment, le besoin de grands nombres d'embryons, conjugué aux

progrès de la biologie moléculaire, a incité à mettre au point des techniques de fertilisation *in vitro*, ce qui a réduit le coût de production des embryons et rendu possible la production de clones d'animaux.

Diagnostic

Des trousses de dépistage rapide sont utilisées sur le plan interne par les transformateurs d'aliments, par les éleveurs de bétail et par les sociétés de protection des récoltes, ainsi que par les services d'inspection gouvernementaux et les laboratoires travaillant à contrat, afin de déceler des toxines et des résidus de pesticides ou de médicaments vétérinaires dans les produits agricoles et des pesticides dans l'environnement, de diagnostiquer les maladies animales et les organismes responsables des maladies végétales, et de dépister la contamination microbiologique des aliments et des produits agricoles, par exemple par *Escherichia coli* et la salmonelle. Le fait que la réglementation gouvernementale devienne de plus en plus rigoureuse pour le dépistage des agents pathogènes de la viande, de la volaille et du poisson stimulera la croissance de l'industrie du diagnostic. Toutefois, il s'agit là d'un secteur déjà bien servi, où l'on trouve plus d'une vingtaine de firmes et où les obstacles à l'entrée sont minimes.

L'aquaculture et la biotechnologie marine

On estime à plus de 25 milliards de dollars américains l'ensemble de l'industrie aquacole (élevage du poisson), plantes aquatiques comprises. Les applications possibles de la biotechnologie en aquaculture sont les suivantes :

- diagnostic et traitement des maladies infectieuses pour accroître les rendements;
- optimisation des stocks afin de produire des stocks de poisson à croissance plus rapide, offrant une meilleure résistance aux maladies et de meilleurs taux de conversion des aliments, au moyen de techniques allant de la sélection sexuelle et du polyploïdisme à la modification de l'ADN;
- algues microscopiques modifiées biologiquement pour le nettoyage des déchets toxiques;
- à partir d'organismes marins, production de composés industriels bioactifs et de grande valeur comme des colorants alimentaires, des acides gras polyinsaturés pour produire des suppléments alimentaires, et des médicaments d'origine naturelle.

Toutefois, l'application de la biotechnologie de deuxième génération à l'aquaculture demeure un territoire encore largement inexploré. Seuls quelques établissements spécialisés, situés surtout au Japon et aux États-Unis, se consacrent à la recherche en biotechnologie aquatique. Aux États-Unis, moins de 2 p. 100 des investissements totaux du gouvernement fédéral en biotechnologie sont consacrés aux applications marines.

Produits pharmaceutiques

L'environnement marin abrite une grande diversité d'animaux et de plantes dont le métabolisme produit divers produits bioactifs. Or, la grande majorité des organismes marins restent encore à identifier, et peu de composés bioactifs ont été produits commercialement à partir d'algues microscopiques ou de poissons. Bien que de nombreuses substances bioactives aient été isolées et identifiées, les molécules sont généralement très grandes et complexes, ce qui rend difficile la synthèse chimique traditionnelle. Une démarche plus efficace consisterait peut-être à transférer les gènes intéressants dans un micro-organisme non marin, comme *Escherichia coli*, à des fins de production par fermentation.

Dépollution

Les algues marines, les bactéries et les sous-produits des organismes marins ont un potentiel d'épuration de divers contaminants; les algues microscopiques ont une affinité particulièrement élevée pour le métal. Pourtant, on ne connaît qu'un seul produit de biodépollution sur le marché américain, dérivé des algues *Chlorella* et *Spirulina*. La plupart des systèmes de biosorption se trouvent encore en laboratoire et n'ont fait l'objet d'aucune évaluation dans des conditions réelles. La modification génétique pour produire des souches ayant une capacité d'adhésion plus élevée pourrait peut-être faire baisser les coûts.

Diagnostic et traitement des maladies infectieuses

Les animaux aquatiques sont aux prises avec au moins 50 maladies, et plus de 10 p. 100 des poissons d'élevage meurent de maladies. Ce ratio devrait s'accroître à mesure que les éleveurs sont poussés à hausser la densité des populations d'élevage. Les maladies peuvent provenir de l'utilisation d'eaux polluées, de la présence de contaminants dans les provendes, de divers virus, champignons, microbes et parasites. Les épidémies de maladie se produisent souvent quand des germes « opportunistes » s'emparent des milieux insalubres, où les poissons sont stressés. Chez le poisson, le stress peut venir d'une blessure physique, d'un état de surpopulation, des pratiques de manutention ou d'une piètre qualité de l'eau, comme par exemple une eau qui accuserait des écarts importants de température, une faible teneur en oxygène dissous ou une forte concentration en ammoniaque. La prévention des maladies relève des bonnes pratiques d'élevage : maintien de conditions environnementales appropriées, conservation d'un milieu hygiénique et d'une saine alimentation, élevage de variétés résistantes aux maladies, utilisation de stocks sains, réduction du stress chez les poissons, recours au traitement chimique de l'eau tel que le peroxyde d'hydrogène ou l'hypochlorite de soude afin d'éliminer les champignons, vaccination des organismes concernés et diagnostic rapide des maladies afin d'isoler et de traiter les poussées infectieuses.

Le marché de l'hygiène aquacole représente quelque 140 millions de dollars. Ce segment consiste surtout de succédanés de provendes et d'antibiotiques traditionnels. Le développement de l'industrie des médicaments et des vaccins n'a pas suivi la croissance de l'aquaculture, principalement en raison d'un manque de connaissances quant aux germes qui affectent les poissons, de difficultés inhérentes à l'administration des vaccins à une population aquacole, d'un processus onéreux d'approbation réglementaire (les médicaments ne pouvant être approuvés qu'en fonction d'une espèce à la fois et pour une application particulière, ce qui décourage la fabrication de produits applicables aux espèces non indigènes) et de la taille limitée du marché aquacole nord-américain, par opposition au marché agricole ou à celui de la santé. Relativement aux autres espèces animales, les vaccins pour poissons ne sont pas d'utilisation courante aux États-Unis ou ailleurs, parce qu'ils coûtent cher, ne sont disponibles qu'en fonction d'une gamme étroite d'organismes d'élevage et ne protègent que contre un seul genre de maladie. Par conséquent, seule une poignée de médicaments, de vaccins et d'antibiotiques ont été approuvés dans le domaine de l'aquaculture. Ainsi, des 15 vaccins homologués par le ministère de l'agriculture des États-Unis, 12 ne servent qu'à la production de salmonidés, un seul est destiné au poisson-chat et deux peuvent servir dans le cas de tout poisson. C'est ainsi que le marché mondial des vaccins aquacoles est demeuré minime, ne s'élevant qu'à quelque 6 millions de dollars américains, et qu'il ne concerne principalement que le saumon et la truite. Les principaux débouchés se trouvent en Europe et aux États-Unis, les producteurs aquacoles des pays industrialisés étant habituellement mieux instruits et possédant les ressources nécessaires à leur souscription aux campagnes de vaccination. Pour pénétrer les marchés des pays en développement, il faut encore surmonter les obstacles que représentent une certaine lacune en matière de pratiques exhaustives de commercialisation, de distribution et de programmes de formation. Cependant, compte tenu du volume des prises et de l'incidence des maladies dans ces pays, on estime que les débouchés de ces marchés s'élèvent à environ 100 millions de dollars américains. Les vaccins pour crevettes offrent le plus haut potentiel pour ce débouché en Asie et en Amérique latine, le marché annuel prévu pouvant atteindre 85 millions de dollars américains.

Des recherches considérables sont effectuées pour mettre au point des tests de diagnostic destinés au dépistage précoce des maladies. Le dépistage précoce revêt d'autant plus d'importance qu'il existe peu de vaccins pour prévenir les grandes épidémies. Le marché mondial des tests de diagnostic est actuellement évalué à 33 millions de dollars. À l'heure actuelle, la plupart des diagnostics sont établis au moyen de techniques de culture cellulaire dans des universités et des laboratoires très éloignés des établissements d'aquaculture, et le processus est aussi long que coûteux. Dans le commerce on trouve peu de trousses de test utilisables sur place et il y a donc là un potentiel commercial non négligeable. Le succès

dépendra de l'obtention de meilleures informations génétiques sur les agents pathogènes, de l'amélioration de la purification de ces agents pathogènes pour l'analyse, de l'amélioration des méthodes de traitement, et de la disponibilité d'anticorps monoclonaux particuliers. On procède également à la mise au point de trousses de dépistage des toxines et des agents pathogènes des fruits de mer, dans le but d'évaluer rapidement et avec exactitude la salubrité de ces derniers pour la consommation humaine.

Amélioration génétique

Par rapport aux autres espèces animales, le poisson se prête généralement bien aux manipulations génétiques à cause de sa courte durée de vie, du nombre élevé des descendants et de la fertilisation externe des œufs. La triploïdie (procédure consistant à implanter un ensemble supplémentaire de chromosomes dans l'œuf pour créer une espèce stérile) et la manipulation monosexuelle servent à créer des sujets à croissance plus rapide et ne gaspillant pas leurs ressources de croissance à la production d'œufs. On a aussi largement recours à l'administration d'hormones conventionnelles de croissance et de reproduction.

Depuis 1985, on produit des poissons transgéniques par micro-injection et par électroporation. Les recherches actuelles sont axées sur le transfert de gènes pour la fonction d'hormone de croissance et pour une résistance accrue aux maladies, et elles portent surtout sur le saumon coho et de l'Atlantique et sur la barbue de rivière, ainsi que sur d'autres espèces telles que le bar d'Amérique, le tilapia, la truite arc-en-ciel, la dorade de mer et la carpe. Des travaux similaires se poursuivent sur les crustacés et les coquillages car l'accélération de la croissance pourrait offrir des avantages considérables pour la culture des mollusques à développement lent, de même que pour les poissons préférés des pêcheurs sportifs tels que le brochet du Nord, le doré et l'achigan à grande bouche. Le transfert des gènes de la protéine antigel (de poissons vivant dans les eaux glacées, comme le poisson-loup, l'hémithriptère d'Amérique ou la plie rouge) dans des espèces d'un grand intérêt économique comme le saumon, favoriserait le développement de l'aquaculture en enclos marin dans les climats froids. Dans le secteur du poisson ornemental, des travaux sont en cours pour produire des espèces ayant des couleurs ou des motifs uniques. Toutefois, des problèmes techniques restent à résoudre, notamment la probabilité que le gène intéressant soit transmis aux générations successives et la viabilité des descendants. Pour ce qui est de la résistance aux maladies, le transfert génique a déjà été envisagé comme option pour réduire les pertes, mais on n'a pas encore réussi à identifier de gènes adéquats à cette fin. Les recherches effectuées au Canada depuis une décennie dans ce domaine ont suscité beaucoup d'intérêt à l'échelle internationale, mais il faudra encore une dizaine d'années pour que des générations successives de saumon transmettent les gènes à leurs descendants. Les producteurs de ces espèces doivent encore surmonter le scepticisme

considérable des consommateurs et les obstacles de réglementation avant de pouvoir commercialiser leur technologie.

L'environnement

La biotechnologie environnementale n'est pas un domaine nouveau : le compostage et le traitement des eaux usées sont des exemples de « vieilles » biotechnologies. Les méthodes biotechnologiques de traitement des eaux usées municipales et industrielles sont bien implantées depuis de nombreuses années et le marché a atteint sa maturité en raison du grand nombre de systèmes installés. Ces systèmes utilisent des bactéries aérobies pour transformer de nombreux composés organiques en produits moins toxiques, ainsi qu'une multitude de dispositifs d'aération pour fournir l'oxygène nécessaire à l'activité métabolique de la biomasse. Le principal obstacle aux applications industrielles est la variabilité considérable des efficiences d'extraction, du fait des changements de concentration des effluents.

L'application de la biodégradation accélérée aux déchets dangereux représente le segment du marché qui connaît la croissance la plus rapide en raison des nombreux débouchés (selon les estimations, l'épuration des terrains du gouvernement fédéral des États-Unis pourrait coûter à elle seule 450 milliards de dollars américains), de l'acceptation du public, des coûts relativement faibles, de la perturbation minime des lieux, et de l'incidence environnementale modeste par rapport à des techniques plus traditionnelles de traitement des déchets, comme l'incinération. Ce n'est cependant pas toujours la technologie choisie, parce que la dégradation des contaminants exige beaucoup de temps et qu'on ne peut prévoir avec fiabilité l'efficacité et le taux de dégradation de chaque site particulier.

Les applications commerciales actuelles de la biodégradation accélérée sont fondées sur l'utilisation de souches multiples d'organismes existant à l'état naturel, afin de réduire ou d'éliminer les risques de pollution du sol et de l'eau. L'utilisation de plantes pour concentrer les polluants (phytorestauration) est un nouveau secteur de recherche. Quant à l'utilisation du génie génétique pour obtenir des organismes ayant des capacités spéciales de dégradation des éléments polluants, elle reste encore limitée, à cause de l'opinion publique et des inquiétudes des instances de réglementation au sujet des effets sur les écosystèmes. La grande majorité des contaminants traités jusqu'à présent ont été des dérivés du pétrole et des carburants, des solvants comme les acétones et les kétones, et des hydrocarbures polyaromatiques que l'on trouve dans les goudrons de houille et les créosotes. Certains produits chimiques, comme les solvants chlorés, les biphényles polychlorés et les hydrocarbures polycycliques à molécules lourdes, sont plus résistants aux microbes.

À l'heure actuelle, les méthodes biologiques ne représentent pas plus de 1 à 2 p. 100 de tout le marché nord-américain d'épuration des déchets dangereux, et cette part n'augmentera que graduellement, alors qu'en Europe, surtout dans les pays nordiques, elles possèdent environ 8 p. 100 du marché. On estime que le marché mondial de la biodégradation accélérée s'élève à un montant situé entre 300 et 500 millions de dollars américains. Les États-Unis représentent environ 55 p. 100 du marché, suivis de l'Europe de l'Ouest avec 35 p. 100 et du Canada avec 7 p. 100. Les services représentent environ 75 p. 100 des dépenses d'épuration, et les produits achetés (micro-organismes, nutriments, stimulants, équipement, etc.), 25 p. 100. Le marché américain est stimulé par les efforts de l'EPA pour promouvoir les technologies novatrices, par l'épuration des citernes souterraines d'entreposage de l'essence, et par les dépenses que le gouvernement fédéral consacre aux lieux appartenant aux ministères de la Défense et de l'Énergie. En Europe, l'activité est surtout concentrée aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, dans les pays nordiques et en Allemagne, qui ont adopté des politiques progressistes en matière d'épuration des déchets dangereux. Le Japon est resté relativement inactif en ce qui concerne la recherche sur la biorestauration. L'Europe de l'Est représente un très vaste marché en puissance, qui s'ouvrira à mesure que l'économie des différents pays se rétablira. Toutefois, la concurrence de l'UE promet d'être vive. Bien que certains débouchés puissent exister en Amérique latine, ses besoins environnementaux sont différents car il s'agit d'une région dont les pays commencent à peine à bâtir leur infrastructure environnementale; ils ont donc choisi de consacrer leurs ressources limitées aux besoins essentiels d'approvisionnement en eau et de traitement des eaux usées plutôt qu'à la dépollution des sites contaminés. Il est plus réaliste d'envisager des débouchés dans les États américains voisins.

Les projets de dépollution se déroulent habituellement en quatre étapes : analyse du lieu pour définir les paramètres géologiques; identification des produits dangereux; caractérisation du lieu pour mesurer l'ampleur de la contamination; plan de traitement particulier et surveillance. La complexité biologique et physique de l'environnement exige une équipe de recherche pluridisciplinaire composée de microbiologistes, d'écologistes, d'ingénieurs, d'hydrologues, de géochimistes et d'autres spécialistes.

Le marché est servi par :

- des firmes d'ingénieurs-conseils nationales et régionales diversifiées qui offrent leur savoir-faire dans un grand nombre de technologies de traitement différentes;
- des fournisseurs de services spécialisés de biodégradation accélérée;
- des fabricants de cultures microbiennes commercialisant des cultures préconditionnées d'organismes spécialement choisis;

- des fabricants de bioréacteurs;
- des fournisseurs de nutriments;
- des firmes d'étude environnementale;
- des firmes ayant développé un savoir-faire exclusif pour résoudre leurs propres problèmes internes de déchets.

Étant donné que la biodégradation accélérée n'est qu'une option de traitement parmi d'autres, le marché tend à s'orienter vers le recrutement de firmes d'ingénieurs-conseils diversifiées, offrant toute la gamme de services possibles et ayant les compétences requises pour traiter non seulement avec les clients, mais aussi avec les instances de réglementation, les avocats, les compagnies d'assurance et les établissements de crédit.

Annexe C
POLITIQUES EN MATIÈRE DE RÉGLEMENTATION

Produits biologiques et biopharmaceutiques

La nature des problèmes inhérents aux biothérapies diffère de celle des médicaments classiques. Quelque 50 p. 100 des produits biopharmaceutiques qui en étaient aux dernières étapes de mise au point n'ont pas réussi à se faire approuver. Plusieurs retours en arrière ont été rattachés à une mauvaise conception des études cliniques, à l'omission d'identifier les groupes de patients pour lesquels il était possible d'établir sans l'ombre d'un doute l'efficacité des produits à l'étude, et à l'absence de critères ou de résultats établis pour ces études. Comme nombre des études portent sur des indications ou des maladies au sujet desquelles aucune étude clinique antérieure n'a été contrôlée, il n'est pas possible de s'inspirer d'une marche à suivre permettant d'établir les indications, le genre de protocole pouvant leur être appliqué ou le genre d'effet secondaire prévisible. Plusieurs maladies ciblées sont des maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement adéquat. Par conséquent, il y a la plupart du temps absence de consensus quant à la conception ou à la détermination de certains aspects des études cliniques, tels que les résultats cliniques appropriés ou le délai de détermination des résultats relativement à la mortalité. Les essais cliniques mesurent habituellement l'efficacité d'un nouveau médicament en fonction de ses retombées cliniques, comme la durée de la survie, la progression de la maladie ou le décès. Or, les essais cliniques fondés sur des résultats cliniques peuvent prendre beaucoup de temps et nécessiter d'importantes populations de patients.

L'examen qu'impose la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, rigoureux et exigeant, nécessite la preuve de l'efficacité clinique. Cependant, de nombreuses autres autorités compétentes acceptent des marqueurs non cliniques ou de substitution au titre d'indicateurs indirects de l'évolution de l'état de santé. En outre, la FDA exige la présentation de deux études distinctes prouvant statistiquement l'efficacité substantielle des produits pour lesquels l'approbation est demandée, et cela, à partir de populations de patients distinctes ou d'orientations cliniques différentes, alors qu'une seule étude suffit dans d'autres pays. La FDA permet aux promoteurs de médicaments d'inclure des données provenant d'essais cliniques menés dans d'autres pays, mais au moins une des études doit avoir été menée aux États-Unis afin de valider les données provenant de l'étranger. Sont à la base de cette exigence les préoccupations de la FDA visant une certaine préférence des essais selon qu'ils sont conçus sur le sol américain, par opposition aux essais venant de l'étranger, une adhésion généralement mitigée aux protocoles cliniques en cours chez les chercheurs étrangers, la difficulté d'examiner et de vérifier les dossiers cliniques étrangers et certaines différences touchant les caractéristiques inhérentes aux

populations, aux procédures de diagnostic et aux pratiques thérapeutiques qui peuvent influer sur le potentiel pharmacologique du médicament en question. (Le Japon hésite à accepter les données cliniques étrangères en raison de différences raciales, climatiques et de régime alimentaire. Par ailleurs, ce pays s'est doté d'exigences relativement libérales en matière d'efficacité, ce qui limite l'acceptation, par d'autres pays, des conclusions d'essais cliniques menés au Japon.

Récemment, la FDA a instauré – dans certaines circonstances – des procédures d'approbation accélérée de tous les nouveaux médicaments destinés au traitement des maladies graves. Ces procédures sont invoquées lorsque des études font état de signes prometteurs de leur efficacité, signes établis en fonction de marqueurs de substitution dont les fluctuations indiquent une progression de la maladie, comme le lymphocyte CD4 (un indicateur de la force du système immunitaire d'une personne, et par conséquent, de la progression du virus d'immuno-déficience humaine chez cette personne, ou de son infection par le VIH) ou des examens de charge virale comme le niveau d'ARN du VIH dans le plasma. Il reste cependant difficile de déterminer des marqueurs appropriés alors que les données définitives en matière d'innocuité et d'efficacité ne sont pas encore disponibles. Les compagnies ayant bénéficié d'une approbation de médicament selon ce régime d'exception sont alors tenues de mener des études faisant état de résultats cliniques plus concluants, à la suite du lancement du médicament sur le marché, afin d'en confirmer les avantages cliniques. Si la compagnie ne fait pas preuve de diligence raisonnable dans la conduite des essais des résultats cliniques et des essais cliniques à poursuivre après la commercialisation, ou si ces essais ne prouvent pas les avantages cliniques concernant, par exemple, l'incidence d'infections opportunistes et de survie, et ce, à la satisfaction de la FDA, celle-ci peut lui retirer son approbation.

Récemment, le processus d'approbation de produits biopharmaceutiques de la FDA a également fait l'objet d'améliorations notables. Auparavant, les compagnies étaient tenues d'indiquer dans leurs demandes de licence dans quelle usine agréée elles envisageaient de fabriquer le produit. Comme cette indication était préalable à la fabrication du produit, le risque financier s'en trouvait accru en cas de non-approbation. Par ailleurs, la FDA exigeait l'inspection de chaque lot du produit en question avant sa commercialisation. En décembre 1995, la FDA a annoncé qu'elle renoncerait à l'exigence d'identification de l'établissement et à celle du contrôle de chaque lot de produit, dans le cas de médicaments dérivés de processus biotechnologiques « bien caractérisés ». En mars 1996, la FDA a adopté de nouveaux règlements afin de réduire encore les obstacles à l'approbation de certains médicaments de lutte contre le cancer. Il est possible d'obtenir une approbation accélérée de mise en marché de ces médicaments si les compagnies arrivent à prouver que ces derniers réduisent la taille des tumeurs, même si cette réduction est temporaire. De plus, les compagnies n'ont plus à démontrer l'accroissement du taux de survie à long terme, ni l'amélioration de la qualité de la vie.

L'Europe jouit d'une meilleure fiche de service que la FDA en ce qui touche l'efficacité d'approbation des produits médicaux, ce qui fait que ce continent est souvent le point d'entrée sur le marché. La récente mise sur pied de l'Agence européenne d'évaluation des produits médicaux, à Londres, en tant qu'organe central décisionnel chargé de l'approbation de ces produits pour 15 marchés nationaux, devrait encore renforcer cette efficacité. Les premiers produits biopharmaceutiques à passer par le processus d'approbation de l'Agence, soit le traitement de la stérilité par Serono, le traitement de la sclérose en plaques à l'interféron *bêta* par Schering et la thérapie anticancer Taxotere de Rhône-Poulenc-Rorer, ont été approuvés moins d'un an après la création de cette agence.

Tous ne s'entendent pas sur la célérité respective de l'approbation des médicaments par les autorités européennes et américaines. Même si des commentaires isolés portent à croire que le processus de la FDA est lent, le General Accounting Office des États-Unis indique que les délais d'examen se sont considérablement raccourcis, passant de 33 mois en 1987 à 24 mois en 1994, mais qu'ils sont encore beaucoup plus longs que ceux dont témoignent les approbations récentes de l'Agence européenne d'évaluation des produits médicaux. Cependant, la FDA affirme que la plupart des comparaisons ne sont pas valables. Alors qu'aux États-Unis la compagnie peut immédiatement commercialiser son produit après approbation, en Europe, entre l'approbation et la mise en marché, la compagnie doit encore procéder à des négociations du prix du produit avec les autorités compétentes de chacun des pays membres. Mentionnons à cet égard la rapidité d'action de la FDA concernant le Pulmozyme, de Genentech. Dans ce dossier, la FDA avait mené une étude de concert avec le Bureau des produits biologiques du Canada, et ils avaient coordonné ensemble le processus décisionnel. La mise en marché de ce produit, un traitement des patients atteints de fibrose kystique, était approuvée par la Direction générale de la protection de la santé et par la FDA neuf mois seulement après le dépôt de la demande de licence, et cinq ans et demi après le premier clonage du gène responsable de la synthèse de l'enzyme. Ce succès découle essentiellement de la collaboration, dès les premiers stades, entre les spécialistes de la fibrose kystique et les autorités réglementaires des deux pays afin de cerner les stratégies cliniques et les exigences de données à la base des essais, ainsi que de l'intégration aux études de mesures de la qualité de la vie et de conditions pharmaco-économiques. Ce genre de collaboration apparaît maintenant comme essentiel à l'établissement de protocoles qui, observés rigoureusement, devraient mener à l'approbation des produits.

Matériels médicaux et produits de diagnostic

Aux États-Unis, les délais d'approbation des matériels médicaux et des produits de diagnostic peuvent être trois fois plus longs qu'en Europe, soit plus de 700 jours contre 80 à 120 jours, pourvu que le fabricant ait subi une inspection de ses installations à la satisfaction des autorités de l'UE. Sauf aux États-Unis, les produits de diagnostic *in vitro* ont à toute fin pratique échappé

à la réglementation, laissant dans ce cas le marché décider de leur valeur, alors que les autorités américaines exigent qu'on leur prouve que les essais donnent certains résultats, et ce, de façon exacte et cohérente. La FDA exige les données des essais cliniques de tous les nouveaux produits de diagnostic alors qu'au Canada et dans la plupart des pays européens les fabricants n'ont actuellement besoin que d'une notification de mise en marché. De nouveaux dispositifs à faible risque sont entrés sur le marché de l'UE sans délai après que le fabricant ait franchi avec succès le cap de l'inspection initiale de ses installations. Aux États-Unis, il faut compter six mois avant d'obtenir l'approbation de produits similaires. De plus, les produits de diagnostic vendus aux États-Unis doivent respecter la réglementation relative aux bonnes pratiques de fabrication courantes tandis que dans les autres pays, y compris le Canada, il n'existe actuellement aucune restriction de ce genre.

Au Canada, à partir d'avril 1998, les produits de diagnostic in vitro (DIV) seront assujettis à de nouveaux règlements fondés sur une classification des risques. Dans le cas des classes III et IV, le processus d'approbation de pré-commercialisation exigera le dépôt de données cliniques. Pour l'instant, à l'exception des trousses de dépistage du VIH, les produits DIV ne sont assujettis qu'à l'exigence de notification. Les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication devraient, quant à elles, entrer en vigueur d'ici l'an 2001.

Aux États-Unis, les dispositifs médicaux sont répartis en trois classes de risques (I, II et III). Les nouveaux dispositifs sont commercialisés selon l'une des deux procédures suivantes : en faisant appel à un mécanisme d'avis de pré-commercialisation, autorisé en vertu de l'article 510(k) de la loi américaine sur les aliments, drogues et produits cosmétiques, ou en présentant une demande d'approbation exhaustive de pré-commercialisation.

En vertu du processus prévu à l'article 510(k), la FDA doit déterminer si le dispositif proposé est « sensiblement équivalent » à un dispositif déjà légalement commercialisé. Le fabricant qui recourt à la procédure d'avis de pré-commercialisation renseigne la FDA sur le dispositif en question et l'informe des raisons pour lesquelles les modifications apportées au produit antérieurement approuvé peuvent être faites en toute sécurité. (Certains dispositifs à faible risque ont même été exemptés de cette exigence d'avis.) Si la FDA estime le dispositif « sensiblement équivalent », le fabricant peut mettre son produit en marché. Il doit alors observer les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication pour faire en sorte que le dispositif soit produit de façon appropriée. Plus de 90 p. 100 des dispositifs et produits arrivent sur le marché au moyen de la procédure d'avis de pré-commercialisation. L'approbation exhaustive de pré-commercialisation concerne les dispositifs de classe III.

Les produits de diagnostic vendus aux États-Unis à des fins de recherche seulement ne requièrent pas d'approbation de la FDA avant leur commercialisation, mais cela doit être clairement indiqué sur l'étiquette. La FDA a commencé à imposer de nouvelles exigences et procédures de distribution pour les entreprises qui vendent des produits destinés à la recherche seulement. Elle exige notamment que les vendeurs reçoivent de leurs clients des attestations précises concernant l'usage prévu des produits.

Jusqu'à récemment, les produits médicaux fabriqués aux États-Unis qui n'avaient pas reçu l'approbation de la FDA pour distribution sur le territoire américain ne pouvaient être vendus à l'étranger, même si le produit avait reçu l'autorisation de mise en marché du pays auquel il était destiné. Cette disposition a fortement incité les entreprises de produits médicaux à établir à l'étranger leurs installations de production et leurs activités de recherche et d'essais cliniques. C'est ainsi que les gouvernements d'Irlande et des Pays-Bas, par exemple, ont mis l'accent sur les délais imposés par les règlements de la FDA afin d'attirer sur leur territoire des entreprises américaines. Cependant, un amendement au projet de loi budgétaire récemment ratifié par le président Clinton autorise désormais l'exportation de ces produits partout dans le monde, pourvu qu'ils aient reçu l'approbation de mise en marché des autorités réglementaires de l'UE ou de l'un des sept pays internationalement reconnus compétents en matière de procédures d'examen, soit le Canada, le Japon, l'Australie, Israël, la Suisse, l'Afrique du Sud et la Nouvelle-Zélande. La mise en œuvre de cette modification dépend de l'interprétation que fera la FDA des dispositions plus complexes et de la diligence avec laquelle elle décidera d'administrer cet amendement.

Le cadre réglementaire de l'UE exige que le produit soit conforme aux exigences de base qu'établit une directive appropriée. La méthode suivie pour faire la preuve de conformité varie selon la directive et selon la classe du produit, mais intègre néanmoins, en général, un ensemble de données :

- l'autocertification du fabricant;
- une vérification par des tiers du système d'assurance de la qualité du fabricant;
- un examen du produit par des tiers.

Le système en vigueur dans l'UE découle de la série des normes ISO-9000 (en matière de gestion de la qualité), connu en Europe sous le titre séries EN29000 et EN45000 (relatifs aux laboratoires d'examen et aux organismes d'accréditation), en vertu de quoi l'« organisme tiers avisé » peut certifier qu'une installation ou une compagnie observe bien les exigences normalisées de gestion de la qualité. Le principe sous-jacent veut que si une compagnie a instauré toutes les fonctions et tous les contrôles de vérification et de contre-vérification nécessaires, le produit final sera fiable et conforme aux normes de qualité.

À l'heure actuelle, les exigences de l'UE en matière de produits de diagnostic in vitro varient d'un État membre à l'autre. La nouvelle directive en matière de diagnostic in vitro, fondée sur une schématisation de classification des risques, en est aux dernières étapes de mise au point. L'adoption finale de la directive tarde, compte tenu de la difficulté de trouver une position commune à tous les États, mais la directive devrait entrer en vigueur d'ici la fin de 1997, assortie d'une période de mise en œuvre nationale d'un an et d'une période de transition de deux ans. Il reste encore à préciser certaines définitions et certaines exigences essentielles.

L'UE est en train d'établir un mandat pour le CEN (Comité européen de normalisation) et le CENELEC (Comité européen de normalisation électrotechnique). Ce mandat visera l'élaboration de normes européennes harmonisées portant notamment sur l'évaluation du rendement, sur la possibilité de retracer les sources de référence, sur la stérilité et les conditions microbiologiques, sur les examens de stabilité, sur l'étiquetage, sur les produits DIV d'auto-contrôle et glucomètres, sur les dispositifs de groupement sanguin, et sur les marqueurs du VIH, de la rubéole et de la toxoplasmose.

On prévoit des changements dans la mise en œuvre des nouvelles directives européennes en matière d'enregistrement des produits. Différentes exigences en vertu de ces directives, par exemple l'obligation éventuelle de devoir indiquer tous les réactifs ainsi que les indications d'emballage et les instructions dans la langue du pays où le produit sera commercialisé, présenteront des difficultés pour les fabricants. Des pays comme l'Australie, le Japon, l'Afrique du Sud et la Chine ont indiqué leur intention de fonder leurs procédures réglementaires sur le système européen.

L'agroalimentaire

Les obstacles réglementaires américains sont moins restrictifs en ce qui touche les essais en conditions réelles ou les essais visant l'introduction de produits biotechnologiques dans le domaine agricole. Trois organismes publics distincts réglementent le développement et la commercialisation des produits agricoles et alimentaires génétiquement modifiés : le Department of Agriculture (USDA) pour les essais en conditions réelles, l'Environmental Protection Agency (EPA) pour les pesticides microbiens et les plantes génétiquement modifiées afin de résister aux parasites, et la FDA pour déterminer l'innocuité des aliments et des additifs alimentaires. La FDA réglemente les produits en fonction de leurs caractéristiques plutôt qu'en fonction des procédés utilisés; par conséquent, elle ne s'occupe pas de savoir si un produit quelconque est le fruit de manipulations génétiques ou pas. Cependant, les aliments renfermant une nouvelle protéine pourraient être assujettis à sa réglementation, en vertu des dispositions visant les nouveaux additifs alimentaires. Cela touche particulièrement tous les nouveaux aliments renfermant un produit génétique pouvant raisonnablement causer des réactions allergiques, comme c'est le cas

des arachides ou des fraises. Les dispositions réglementaires de l'USDA portent sur l'importation, le commerce entre États et la diffusion dans l'environnement de tout organisme pouvant représenter une menace pour l'agriculture aux États-Unis. Dans bon nombre de cultures issues de manipulations génétiques, ces activités ne requièrent qu'une simple notification. La commercialisation d'une culture visée par les règlements de l'USDA ne peut se faire que si la culture en question fait l'objet d'une demande officielle d'exemption réglementaire. Voici quelques exemples de cultures transgéniques qui jouissaient d'une approbation de la FDA au moment de la rédaction du présent document : la courge résistant aux virus (société Asgrow); la tomate à mûrissement retardé et le coton tolérant le bromoxynil (société Calgene); la tomate à mûrissement retardé, la pomme de terre résistant aux insectes et la fève soja tolérant les herbicides (société Monsanto); la tomate à mûrissement retardé (société DNA Plant Technology); la tomate à ramollissement différé (société Zeneca); le maïs résistant aux insectes (société CIBA).

L'EPA a désigné comme « pesticides des plantes » certaines substances antiparasitaires nouvelles, intégrées génétiquement aux plantes afin de les protéger des parasites et des maladies, en plus du matériel génétique nécessaire à la production de ces substances. Elle envisage de mettre l'accent sur les pesticides des plantes qui présentent de nouveaux risques ou ont le potentiel le plus élevé d'effets secondaires nocifs. Se trouvent exemptés des règlements découlant de la loi fédérale américaine sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides (*Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act*), les pesticides des plantes dérivés d'une plante étroitement liée à la plante visée, ceux qui ne sont pas susceptibles de nuire à des organismes non ciblés parce qu'ils touchent essentiellement la plante visée et les protéines de coque des virus des plantes, lorsqu'ils sont produits dans les plantes afin de les rendre résistantes aux protéines de coque virales. Des exemptions de même nature s'appliquent en vertu de la loi fédérale américaine sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*), qui régit la tolérance aux pesticides dans les aliments. Les règlements renferment aussi des indications générales en matière d'étiquetage, comparables à celles visant les pesticides traditionnels. Ainsi, l'emballage d'un sac de semences informerait l'agriculteur du genre de pesticide que produira la plante et des parasites que vise le pesticide. Quant aux essais en conditions réelles, les promoteurs de ces produits devraient obtenir un permis d'utilisation expérimentale avant de procéder à des essais sur une parcelle de plus de 4 ha (10 acres) ou, dans le cas d'essais sur plusieurs parcelles, de plus de 20 ha (50 acres).

La résistance des insectes aux pesticides est un problème mondial. Jusqu'à récemment, l'EPA n'avait pas intégré de critères de résistance aux pesticides à son processus d'enregistrement, mais elle avait travaillé de concert avec les compagnies qui lui avaient volontairement soumis une stratégie de gestion des programmes d'épandage en fonction de la résistance parasitaire,

afin d'élaborer un étiquetage approprié indiquant aux utilisateurs les moyens à prendre pour éviter ou retarder la propagation de cette résistance chez les insectes. Cependant, en mai 1995, les pommes de terre NewLeaf Russett Burbank sont devenues la première culture de recombinaison génétique résistant aux insectes à recevoir une pleine approbation réglementaire. Or, au cours de cet examen, contrairement à ce qui s'était passé dans les examens conduits auparavant sur des insecticides microbiens ou chimiques, l'EPA a tenu compte du risque de résistance des insectes dans son évaluation réglementaire. L'agence a également exigé des entreprises qui commercialisent du coton produisant du Bt qu'elles veillent à ce que des cultures de coton non modifié (c.-à-d. ne produisant pas de Bt) Bt soient également plantées en réserve. (La théorie étant que les insectes acquérant une tolérance au Bt s'accoupleront avec des sujets susceptibles de succomber au Bt, qui prospèrent sur des plants non traités poussant à proximité, et produiront des rejetons moins résistants au Bt.) Pour que cette stratégie fonctionne, il importe que les parcelles-témoin soient assez grandes, qu'elles soient situées aux bons endroits et que le coton libère le Bt en quantité suffisante pour tuer les insectes non résistants ou moins résistants.

Le système réglementaire canadien est comparable à celui des États-Unis dans la plupart des domaines de réglementation, avec quelques différences notables touchant notamment :

- les biofertilisants et les engrais biologiques dont la production est naturelle, lesquels sont réglementés au Canada par les instances fédérales et aux États-Unis, au niveau des États;
- les plantes transgéniques dotées de caractéristiques pesticides, réglementées au Canada en vertu de la *Loi sur les semences* et, aux États-Unis, en vertu de la *Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act*; mais les exigences d'enregistrement sont pour ainsi dire identiques;
- le temps d'enregistrement des produits vétérinaires biologiques, des pesticides biologiques et des suppléments microbiens, qui est plus long au Canada qu'aux États-Unis, bien que l'écart se soit quelque peu amenuisé.

En Europe, le cadre réglementaire de l'approbation des produits agroalimentaires, dans un contexte sanitaire, est relativement complexe; il est actuellement en cours de remaniement. Pour l'instant, tout changement réglementaire doit recevoir l'approbation de la Commission européenne, du Conseil des ministres de l'UE et du Parlement européen, ce qui occasionne de longs délais. Ajoutons à cela que chaque État membre de l'Union européenne interprète différemment les critères législatifs de base, soit la Directive 90-/220 de la CEE concernant la libération délibérée d'organismes génétiquement modifiés dans la nature. Les Européens reconnaissent que la Directive 90-220 représente un obstacle de taille à l'approbation de produits agroalimentaires de génie génétique, c'est pourquoi elle est en cours de révision.

Le processus réglementaire des États-Unis est axé sur les produits tandis que les directives européennes visent les moyens de production. Pour donner une idée des plus grandes difficultés inhérentes au cadre réglementaire en vigueur dans l'UE, mentionnons le grand écart entre le nombre des disséminations : plus de 500 dans l'UE entre 1992 et 1995, mais environ le même nombre en une seule année (1995) au Canada.

Pour être commercialisé, un produit de génie génétique doit passer par plusieurs étapes, souvent mal définies. La première étape du processus d'approbation est celle de l'obtention, auprès du pays concerné, de la permission de mener des essais en conditions réelles – et, à cet égard, tous les pays ne donnent pas aussi facilement leur accord (la France, la Belgique et le Royaume-Uni sont relativement ouverts à ce processus, tandis que l'Allemagne est beaucoup plus réticente). Il faut obtenir des permis dans tous les pays où l'on mènera des essais en conditions réelles, plutôt qu'un seul permis centralisé valable dans toute l'UE. Le promoteur doit ensuite obtenir des permis pour élargir ses parcelles d'essai et pour préparer la semence aux fins de sa mise en marché. À cette étape, le dossier doit être évalué par un pays membre où il sera évalué pour la première fois. La procédure prévoit l'obtention du permis dans un premier pays, puis l'octroi de permis dans l'ensemble de l'UE. La recommandation du premier pays est alors soumise à l'approbation de tous les États membres. Les pays de l'UE peuvent soulever des objections propres à empêcher la délivrance d'un permis général de mise en marché valable pour l'ensemble de l'Union. Enfin, la nouvelle semence doit passer par les étapes normales d'enregistrement de semences de chacun des pays où elle sera commercialisée.

L'Europe a été le premier continent au monde à autoriser la commercialisation d'une culture biogénétique, lorsqu'elle a approuvé l'utilisation de plants de tabac recombinés pour tolérer l'herbicide bromoxynil. Cependant, un seul de ces produits a, à ce jour, réussi à faire son chemin jusqu'à la commercialisation, soit un concentré de tomate fabriqué à partir d'une tomate recombinée par Zeneca et qui est aujourd'hui en vente dans les supermarchés britanniques. La Grande-Bretagne se situe en tête des pays qui se sont lancés dans le processus d'homologation paneuropéene des semences modifiées génétiquement et elle travaille à la rationalisation des critères réglementaires applicables aux essais en conditions réelles.

Au Japon, plusieurs organismes réglementent le domaine des expériences et des essais en conditions réelles de semences recombinées. Ce sont le ministère de l'éducation, des sciences et de la culture (recherches universitaires), l'agence des sciences et de la technologie (recherches au sein d'institutions scientifiques et du secteur privé), le ministère de l'agriculture, des forêts et des pêches, le ministère de la santé ou, selon la catégorie de produits envisagée, le ministère du commerce international et de l'industrie. Les produits alimentaires relèvent de la compétence du ministère de la santé. Les exigences relatives aux essais en conditions réelles sont plus rigoureuses que dans les autres pays et, à ce jour, seulement six essais ont été autorisés.

Les lignes directrices visant la réglementation des produits alimentaires recombinants sont encore en cours d'élaboration. En septembre 1994, le Japon a approuvé l'importation de présure provenant d'organismes recombinés génétiquement. D'autres produits importés sont à l'étude, (notamment une variété recombinante de colza canola, un oléagineux).

La question de savoir si les aliments recombinés génétiquement doivent être étiquetés en tant que tels reste un sujet débattu dans le monde entier. L'Union européenne (UE) et le Parlement européen ont récemment convenu de n'exiger l'étiquetage que sur les aliments contenant des cellules recombinantes « vivantes ». Les aliments ne comprenant pas de cellules « vivantes » seront également étiquetés s'ils diffèrent des aliments traditionnels au delà des « limites acceptées de variation naturelle », ou encore s'ils causent des inquiétudes alimentaires ou d'ordre éthique particulières, notamment en matière de risques d'allergie. De nombreux consommateurs étaient insatisfaits, trouvant que les règlements laissaient place à l'interprétation et ne donnaient que de faibles garanties en matière de sécurité. Au Japon, les autorités n'ont toujours pas tranché sur cette question. Cependant, par suite de la crise que l'épidémie de la « vache folle » a causée, la Commission européenne a tout récemment adopté des propositions voulant identifier, par étiquetage, les semences recombinantes. Les nouveaux règlements ne visent ni les récoltes dont la vente sur le territoire de l'UE est déjà approuvée ni les produits en cours d'approbation, ni même les récoltes ou les aliments qui en résulteront. Par contre, en forçant les producteurs à étiqueter les semences originales, ces règlements permettront aux utilisateurs, qui se trouvent à l'extrémité de la chaîne alimentaire, de reconnaître la source en question. La Commission prévoyait alors mettre à jour ses directives courantes sur les produits alimentaires recombinants avant le milieu de 1997 et produire un document cadre de la politique de l'UE portant sur chaque maillon de la chaîne alimentaire, du producteur agricole jusqu'au consommateur. Si la FDA change d'avis sur la question de l'étiquetage, ces produits pourraient subir un taux d'adoption mitigé des consommateurs. En outre, le coût supplémentaire et la complexité accrue de la manutention que nécessite la séparation des aliments issus de la biotechnologie, au cours de la distribution et de la transformation, pourraient multiplier les difficultés inhérentes à l'obtention d'une part substantielle de marché par ces produits.

Biodégradation accélérée

Le Canada diffère des États-Unis et des pays européens : il exige le dépôt d'un avis préalable à l'importation ou à la « fabrication » de micro-organismes présents dans le milieu naturel (plus précisément ceux qui n'étaient pas déjà commercialisés au Canada entre le 1er janvier 1984 et le 31 décembre 1986). Par ailleurs, le Canada est divisé en un certain nombre d'écozones, tandis que la partie continentale des États-Unis est considérée comme une seule écozone. En raison de ces deux facteurs, les activités canadiennes de biorestauration à l'aide d'organismes présents dans le milieu naturel pourraient coûter plus cher que les activités parallèles menées aux États-Unis et en Europe.

Annexe D
BREVETS

Principaux brevets contrôlant les technologies habilitantes

La plupart des produits biopharmaceutiques sont des protéines naturelles obtenues par clonage de gènes humains. Par conséquent, la protection d'un brevet tend à s'appliquer surtout aux gènes codant des protéines utilisées à des fins thérapeutiques, telles que des séquences d'ADN isolées ou purifiées, différents vecteurs permettant d'insérer ces séquences dans des lignées cellulaires synthétiques, des lignées modifiées par ce procédé et des méthodes de multiplication des cellules. Les entreprises spécialisées dans le diagnostic se concentrent sur la découverte d'un nouvel antigène marqueur d'une maladie spécifique et sur le développement d'un anticorps monoclonal, qui détectera cet antigène, ou sur une nouvelle méthode de diagnostic d'ADN/ARN. Elles déposent donc des demandes de brevet pour des antigènes, des enzymes et des séquences protéiques spécifiques. Dans le domaine de la biotechnologie appliquée à l'agriculture, de nombreux outils de développement essentiels, tels que les antisens ou la méthode de transformation par l'agrobactérie, sont protégés par des brevets, ou font l'objet de litiges complexes qu'on mettra des années à résoudre sur la scène internationale. Par exemple, l'utilisation de techniques faisant appel aux antisens pour « inhiber » l'expression des gènes, notamment pour la culture de tomates transgéniques ou de fruits et légumes aux couleurs nouvelles, fait l'objet d'un litige entre Enzio Biochem, Calgene et Zeneca. D'autre part, la transformation par l'agrobactérie fait l'objet d'un litige similaire impliquant quatre parties. Par conséquent, pour utiliser ces techniques clés dans le but de commercialiser un produit, une entreprise doit choisir à quelle partie adresser une demande de licence. Avant d'investir des sommes considérables en recherche, les entreprises doivent donc vérifier l'existence d'une propriété intellectuelle pour éviter toute violation des droits.

Brevets généraux en biotechnologie

Dans l'industrie, beaucoup sont d'avis qu'un trop grand nombre de brevets généraux en technologie habilitante de base ont été délivrés. La propriété de ce genre de brevet est d'autant plus susceptible d'être contestée que la licence est difficile à obtenir, ou chère, ce qui peut bloquer l'accès au marché. Par exemple, on a accordé un brevet général à la société américaine Gene Therapy Inc. pour des techniques utilisées dans toutes les thérapies géniques *ex vivo* au moyen de cellules humaines qui, après avoir été modifiées par recombinaison *in vitro*, expriment une protéine thérapeutique. Comme, le plus souvent, les thérapies génétiques pour lesquelles on a autorisé la réalisation d'essais cliniques sont des thérapies *ex vivo*, on prévoit que des litiges opposeront les entreprises concurrentes. On peut citer, à titre d'exemple, le brevet

américain accordé à Agracetus relativement au coton transgénique, premier brevet à s'appliquer à toutes les variétés transgéniques d'une seule plante; un brevet général s'appliquant au soja transgénique, accordé à cette même société par l'Office européen des brevets; et le brevet de Calgene pour la transformation de l'espèce *Brassica*, assorti de droits extrêmement étendus sur toutes les variétés ayant acquis un caractère génétique particulier. Mentionnons également le brevet général de Mycogen, qui s'applique à toutes les techniques de modification des séquences de gènes du *Bacillus thuringiensis*, afin de produire des plantes résistant aux insectes; et la demande de brevet déposée en Europe (et apparemment aux États-Unis) par Pioneer pour le colza canola modifié. À l'avenir, il n'est pas certain qu'on continue d'attribuer des brevets aussi généraux. En Grande-Bretagne, la Chambre des lords a récemment invalidé, parce qu'elle le trouvait trop général, le brevet britannique de Biogen s'appliquant à toutes les molécules d'ADN recombinant codant pour les antigènes de l'hépatite B. Cependant, dans la plupart des pays de l'UE, les décisions en matière de brevets sont régies par la Convention sur le brevet européen, en vertu duquel on ne peut s'opposer à un brevet après sa délivrance, sous prétexte qu'il confère trop de droits au titulaire. Les tentatives récentes de l'industrie pour faire changer cette règle se sont soldées par un échec. Aux États-Unis, on peut s'opposer à la délivrance d'un brevet qu'on juge trop général. En outre, le commissaire aux brevets et aux marques de commerce peut exiger le réexamen des brevets controversés. Ainsi, en 1994, le bureau des brevets a invalidé le brevet relatif au coton d'Agracetus, mais cette décision vient d'être portée en appel.

Modification de la réglementation américaine en matière de brevets

À la suite des négociations de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), les brevets ont désormais une durée de 20 ans, calculée à partir de la date du dépôt de la demande. Cette mesure s'applique aux demandes déposées depuis le 8 juin 1995. Auparavant, les brevets étaient valides pendant 17 ans à partir de la date de leur délivrance. En vertu de ces nouvelles dispositions, les entreprises seront incitées à accélérer le processus d'examen afin de profiter au maximum de la période de validité. Autrefois, on retardait ce processus afin que l'entrée en vigueur du brevet coïncide le plus possible avec la commercialisation de l'invention. Cette stratégie servait particulièrement bien l'industrie pharmaceutique, qui avait tendance à diviser une demande originale en demandes séparées, soit une demande de brevet s'appliquant au produit et une autre, à son utilisation. Grâce à cette pratique, les entreprises obtenaient d'abord un brevet pour un composé, puis, plus tard, un brevet séparé régissant son utilisation, ce qui permettait de prolonger de plusieurs années la période de protection. Comme, aux États-Unis, les demandes restent confidentielles jusqu'à la délivrance du brevet, période pouvant atteindre jusqu'à quatre ans, les retards dans l'examen s'avéraient particulièrement coûteux pour les concurrents. En effet, les entreprises qui avaient entre-temps mis au point une technique similaire se voyaient contraintes d'obtenir une licence du titulaire du brevet. Afin de limiter les

effets de ces retards, le bureau des brevets propose de publier les demandes 18 mois après leur dépôt. Par suite des pressions exercées par l'industrie américaine de la biotechnologie, le sous-comité de la Chambre sur les tribunaux et la propriété intellectuelle a présenté un projet de loi en vertu duquel l'exclusivité d'un brevet serait prolongée au-delà des 20 ans en vigueur, afin de compenser les retards dans le traitement des demandes.

Formes de vie supérieures

Les efforts pour faire breveter des inventions biotechnologiques remettent en question les principes traditionnels du droit des brevets. La nature particulière de la matière vivante et sa propriété d'autoréplication distinguent la biotechnologie des autres domaines. En 1985 et en 1988, le bureau des brevets américains a délivré des brevets s'appliquant respectivement à une plante et à une souris transgénique (l'onco-souris de Harvard). À ce jour, les Américains ont délivré quelque 175 brevets de plantes et l'on compte plus de 600 brevets en instance. On a délivré neuf brevets utilisés en recherche médicale, mais aucun d'entre eux ne s'applique à un animal de ferme. En Europe, les plantes peuvent faire l'objet d'un brevet, mais aucune protection n'est accordée aux cultivars ni aux procédés biologiques classiques utilisés pour la reproduction des plantes et des animaux. L'Office européen des brevets a délivré près de 75 brevets de plantes et un brevet s'appliquant à un animal, l'onco-souris de Harvard, qui fait l'objet d'un litige. Pour sa part, le Japon a commencé à délivrer des brevets s'appliquant à des animaux transgéniques. La situation est différente en Europe en raison de l'existence, dans un certain nombre de pays, de partis « verts », ou écologistes, et d'une disposition spécifique de la Convention sur le brevet européen en vertu de laquelle on peut refuser de délivrer un brevet au nom du bien public. D'autre part, en Europe, on a jusqu'à neuf mois, après la délivrance d'un brevet, pour déposer un avis d'opposition. Au Canada et aux États-Unis, il n'existe aucun moyen comparable de s'opposer à la délivrance d'un brevet.

Dans la plupart des pays de l'Union européenne, les décisions relatives aux brevets sont en grande partie régies par les dispositions de la Convention sur le brevet européen, dont certains pays tiers sont également signataires. En vertu de cette convention, les décisions relatives aux brevets sont prises par l'Office européen des brevets. Depuis 1988, l'Union européenne essaie de mettre sur pied un système harmonisé d'attribution des brevets dans le domaine de la biotechnologie, mais, en mars 1995, le Parlement européen a rejeté la directive sur la protection juridique des inventions biotechnologiques. Ce document codifiait les critères de brevetabilité s'appliquant aux plantes et aux animaux transgéniques ainsi qu'aux cultivars et aux clones. Même si bon nombre d'intervenants de l'industrie étaient en faveur de règles mieux définies, ils considéraient que les nombreux compromis intervenus avaient réduit la portée de cette directive. Ils préféraient se conformer au système actuel de droit jurisprudentiel de l'Office

européen des brevets et continuer à déposer leurs demandes auprès de l'Office ou de bureaux indépendants. L'Office européen des brevets a récemment changé son interprétation de la différence entre une plante et un cultivar (en vertu de la Convention sur le brevet européen de 1973, les cultivars n'étaient pas brevetables). Elle a en effet statué qu'un brevet accordé à Plant Genetic Systems et à Biogen, pour la production par recombinaison *in vitro* de plantes résistant aux herbicides, ne pouvait s'appliquer aux plantes et aux graines obtenues par ce procédé. On croit que cette décision résulte d'une nouvelle interprétation du terme « plante », qui, par définition, pouvait désigner des cultivars et, par voie de conséquence, rendre cette invention non brevetable.

Comme les instances européennes, l'Office de la propriété intellectuelle du Canada refuse de breveter des formes de vie supérieures. Il fait preuve de prudence dans l'interprétation du droit des brevets, afin de n'accorder une protection qu'aux nouvelles formes de vie microbiennes – comme les bactéries, les levures, les moisissures, les champignons, les algues, les lignées cellulaires, les virus, les protozoaires, les gènes, les plasmides, les vecteurs et d'autres fragments d'acide nucléique. Les plantes et les animaux transgéniques demeurent non brevetables. Ainsi, des procédés exigeant une intervention humaine importante pour produire des plantes et des animaux sont parfois brevetables, mais les techniques de reproduction biologique classiques ne le sont pas. Cependant, aucune loi particulière ne régit cette ligne de conduite et les jugements des tribunaux sont souvent ambigus.

Bien qu'un cultivar puisse être brevetable aux États-Unis et au Japon, ce n'est pas le cas au Canada, où l'on a restreint, au moyen d'une loi sur la protection des obtentions végétales, la protection accordée aux nouvelles variétés à certaines catégories de plantes. En effet, le 1er août 1990, on a promulgué la *Loi sur la protection des obtentions végétales* pour favoriser l'amélioration des plantes, permettre aux producteurs de se procurer des variétés étrangères et faciliter la protection des variétés canadiennes. Au départ, cette loi assurait la protection de nouvelles variétés dans les catégories suivantes : le colza canola, le blé, le soja, la pomme de terre, les chrysanthèmes et les roses. Depuis lors, cette protection a été étendue à 39 catégories de plantes (65 p. 100 d'entre elles étant composées de variétés horticoles, comme les œillets et les poinsettias, et 35 p. 100, de variétés agricoles, comme les fraises, l'orge et le lin). Cette loi assure la protection de nouvelles variétés distinctes, uniformes et stables. Le titulaire des droits peut empêcher la vente ou la production de plantes destinées à la vente au Canada, la diffusion du matériel génétique de la nouvelle variété et son utilisation répétée pour la production commerciale d'une autre variété. Mais comme cette protection s'applique exclusivement au commerce du matériel génétique d'une variété particulière, ce type de droit ne protège pas la propriété intellectuelle aussi efficacement qu'un brevet. La protection des obtentions végétales

comporte en effet d'importantes limites, destinées à permettre l'amélioration des variétés protégées. En vertu d'une exemption s'appliquant aux généticiens-sélectionneurs, n'importe quelle variété protégée peut être utilisée librement pour l'amélioration d'autres plantes. Aux États-Unis, un brevet confère le droit exclusif d'empêcher l'exploitation commerciale de l'invention par un tiers. En outre, une disposition permet aux agriculteurs de conserver ou de vendre des graines qu'ils ont produites eux-mêmes et qui serviront à d'autres cultures, possibilité qu'excluent les brevets américains. Au Canada, les plantes elles-mêmes ne sont pas brevetables, contrairement à leurs gènes et à leurs lignées cellulaires.

Annexe E
PRINCIPALES ENTREPRISES ET ASSOCIATIONS

Allelix Bio-pharmaceuticals élabore des hormones parathyroïdes recombinantes pour le traitement de l'ostéoporose, et elle procède à des essais de phase I et II en vue du traitement de l'infection par le cytomégalovirus (CMV). La société effectue aussi des recherches portant sur diverses maladies neurologiques.

Alta Genetics participe à la production et à la commercialisation de sperme bovin et d'embryons de vaches; elle travaille aussi à des recherches sur le transfert des embryons et sur les techniques de reproduction.

Beak Consultants, **SENES Consultants** et **Biogénie** sont des chefs de file dans l'application de la biotechnologie aux problèmes à régler en matière environnementale.

Biochem Pharma a reçu l'approbation de la FDA pour son produit 3TC, destiné au traitement du sida en combinaison avec l'AZT. Elle poursuit aussi des travaux du même ordre pour le traitement de l'hépatite B. En outre, elle produit des vaccins pour le marché canadien, ainsi que des trousses de diagnostic de maladies infectieuses et des instruments de laboratoire connexes.

Biomira élabore des vaccins de lutte contre le cancer colorectal et du sein; de plus, la société commercialise des tests de diagnostic *in vitro* visant à déceler le cancer du sein, les maladies transmises sexuellement et divers marqueurs de l'hépatite.

Cobequid vend des vaccins d'aquaculture dans le monde entier.

Diagnostic Chemicals est un gros fournisseur de réactifs et d'enzymes pour diagnostic.

Hemosol procède au développement d'une gamme de produits d'hémoglobuline humains croisés devant servir de succédanés des globules rouges.

Microbix Biosystems fabrique des antigènes de maladies infectieuses pour le compte de fabricants mondiaux de trousses de diagnostic.

Pasteur-Mérieux Connaught Canada, avec ses installations de recherche et de production à Toronto et en Pennsylvanie, est le plus important fabricant canadien de vaccins pour adultes et pour enfants, et d'autres produits biologiques.

Phoenix International Life Sciences est l'une des plus grandes organisations de recherche à contrat en Amérique du Nord. Elle vend ses travaux de recherche clinique et ses services de bio-analyse aux industries pharmaceutique et biopharmaceutique.

QLT Phototherapeutics a été autorisée à utiliser une thérapie photodynamique servant au traitement du cancer de la vésicule biliaire et de l'œsophage; elle travaille en outre au traitement de maladies des yeux et de la peau.

SemBioSys Genetics élabore des semences de colza canola recombinantes intégrant des protéines thérapeutiques telles que l'anticoagulant hirudin.

Spectral Diagnostics a reçu l'approbation de la FDA pour commercialiser des tests de format rapides permettant de déceler des crises cardiaques et d'autres accidents coronariens graves.

L'**Association canadienne de l'industrie de la biotechnologie** (ACIB) représente 61 organismes (26 entreprises biopharmaceutiques, 9 en agriculture, 20 cabinets d'experts-conseils et 6 associations et organisations gouvernementales) dont elle défend les intérêts sur des questions de portée nationale, comme celles de la réglementation et de la sensibilisation du public.

Il y a aussi des associations régionales telles que la **British Columbia Biotechnology Alliance** de Vancouver, **Ag-West Biotech** à Saskatoon, la **Toronto Biotechnology Initiative**, l'**Association québécoise des bio-industries** à Montréal et le **Nova Scotia Biotech Working Group** à Centreville.

L'**Institut canadien de biotechnologie**, d'Ottawa, financé par l'entremise du Programme de la mise en valeur de la technologie, s'occupe de réseautage, de promotion de la biotechnologie et de diffusion de la technologie.