

Cartographie de la biologie industrielle en France : l'exemple des biotechnologies médicales

Par Gaëtan PONCELIN DE RAUCOURT

Ingénieur en chef des mines, chef du bureau des Industries de santé à la direction générale des Entreprises – ministère de l'Économie et des Finances

Présente parmi les pionniers de la biologie industrielle à travers les travaux de Louis Pasteur, au XIX^e siècle, la France des biotechnologies médicales présente aujourd'hui un visage contrasté. Aux côtés de quelques grands leaders internationaux (tels que Sanofi, Sanofi-Pasteur ou encore bioMérieux) présents sur certains segments et d'instituts de recherche publics à la pointe de la compétition internationale (CEA, CNRS, INSERM, notamment), se développe un vaste écosystème d'entreprises de plus petite taille et souvent ultraspécialisées soutenues par les dispositifs publics et privés de création et d'amorçage, mais peinant, pour une grande majorité d'entre elles, à transformer une recherche de très haut niveau en une réussite économique. L'arrivée des médicaments biosimilaires et les promesses des thérapies cellulaires et géniques ouvrent toutefois le champ des possibles pour les acteurs français et laissent espérer un renforcement des positions françaises dans la compétition mondiale.

Si les biotechnologies médicales ont connu au cours de la dernière décennie une médiatisation croissante et un engouement persistant de la part tant des bourses mondiales que des principaux fonds de soutien, il convient de rappeler que la recherche, le développement et la production dans ce secteur remontent beaucoup plus loin dans le temps.

Sans nécessairement remonter aux premiers travaux empiriques ayant conduit à l'utilisation de technologies et de produits issus du vivant (la fermentation notamment, permettant la fabrication du pain, d'alcools ou encore de fromages), une première période intermédiaire s'ouvre dans la seconde moitié du XIX^e siècle, en particulier à travers les travaux de Louis Pasteur (ses premiers travaux sur le vaccin antirabique et la création de l'Institut Pasteur reconnu d'utilité publique par décret du 4 juin 1887) et de Robert Koch (notamment sur *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose, et sur *Vibria cholerae*, l'agent du choléra, à partir des travaux de Pacini), conduisant notamment à l'utilisation du vivant, de dérivés du vivant ou de virus dans un but médical.

Les multiples applications possibles du vivant ont ainsi débouché sur la création, en 1919, par Károly Ereky, dans son ouvrage *Biotechnologie der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Grossbetriebe*, du terme « biotechnologie », celle-ci y étant définie comme

« l'utilisation de méthodes, ressources [et] processus biologiques à des fins industrielles, techniques ou de recherche ».

C'est toutefois après la Seconde guerre mondiale, à travers le développement des connaissances scientifiques et techniques, que s'ouvre progressivement l'ère des biotechnologies médicales modernes. Les vaccins mis à part, le premier produit de santé issu de la recherche en biotechnologie couramment mis en avant est l'insuline humaine, synthétisée en 1978 par l'équipe d'Ernst Boyer et mise sur le marché en 1982. Ont suivi depuis cette époque de très nombreuses découvertes qui ont ouvert la voie aux protéines recombinantes, aux anticorps monoclonaux ou encore aux travaux relatifs aux thérapies géniques et cellulaires.

Si la France a su participer à la naissance de la biologie industrielle appliquée aux problématiques de santé, elle présente aujourd'hui un visage relativement contrasté.

Sanofi (en particulier à travers l'insuline), Sanofi-Pasteur (lointain héritier des travaux du XIX^e siècle et leader mondial de la production vaccinale) ou encore bioMérieux (avec certains produits utilisés dans le diagnostic *in vitro*) font aujourd'hui figure de champions internationaux. De nombreux travaux relatifs à la thérapie cellulaire et à la thérapie génique sont actuellement menés en France, permettant d'imaginer la prise de positions, à l'avenir,

par certains acteurs français (tels que le LFB, ex-Laboratoire français de biofractionnement, notamment à travers sa filiale CELLforCURE) dans ce secteur. Parallèlement, le champ des anticorps monoclonaux, ouvert depuis les années 1970 mais rendu applicable à l'humain *via* les procédés d'humanisation seulement depuis la fin des années 1980, reste aujourd'hui fortement animé par de grands groupes internationaux pour les produits actuellement sur le marché.

Ce constat se matérialise ainsi par une faible production en France de nouveaux produits. Même si ces chiffres ne recouvrent pas exclusivement les produits issus de biotechnologies, il convient de rappeler que sur 130 nouvelles molécules autorisées par l'Agence européenne du médicament (EMA) entre 2012 et juin 2014, seules 8 sont produites sur le territoire national (contre 32 en Allemagne, 28 au Royaume-Uni, 13 en Italie et 13 en Irlande) et qu'à l'inverse, la France a perdu sa première place de producteur européen qu'elle avait occupée jusqu'au début des années 2000, pour se situer aujourd'hui au 4^{ème} rang, dépassée par la Suisse, l'Allemagne et l'Italie, et talonnée par l'Irlande et le Royaume-Uni.

Les facteurs explicatifs susceptibles d'être mis en avant sont nombreux : réglementations plus lourdes, délais d'accès au marché plus longs, niveaux d'imposition et de taxation élevés. Parallèlement, un premier virage n'a (selon certains experts) pas été pris à la fin des années 1990, ce qui explique la relative faiblesse actuelle des acteurs français dans les segments évoqués précédemment.

Dès lors, quel avenir peut-on imaginer pour la production de produits de santé issus des biotechnologies en France, alors que la production est encore fortement centrée (à plus de 80 %) sur les médicaments chimiques ?

Pour répondre à cette question, il convient d'analyser plus précisément le paysage des acteurs français, notamment les entreprises de création récente ou encore en phase de croissance. En effet, l'écosystème français est fréquemment considéré comme étant particulièrement fertile pour la création d'entreprises, notamment dans le secteur de la santé. Cette particularité française peut en effet s'appuyer sur un soutien fort tant des acteurs publics que des acteurs privés à l'innovation et à la création d'entreprises. Ainsi, dans son étude portant sur les 25 institutions publiques qui contribuent le plus à faire progresser la science et la technologie dans le monde, qu'il a publiée le 8 mars 2016, Thomson-Reuters place trois structures françaises dans le Top 10 mondial : le CEA est en tête du classement, le CNRS occupe la 6^{ème} place, et l'INSERM la 10^{ème}. Selon l'Office européen des brevets, l'INSERM a par ailleurs été le 1^{er} déposant européen pour la recherche biomédicale en 2014, et le 4^{ème} pour les biotechnologies, devant des entreprises telles que Novartis ou Novo Nordisk, Sanofi étant 10^{ème} sur ce segment.

Parallèlement, de nombreux outils existent pour soutenir la création et l'amorçage d'entreprises du secteur. Les structures de transfert – telles que les sociétés d'accélération du transfert des technologies (SATT) ou celles du CEA, du CNRS et de l'INSERM, notamment – cohabitent

avec des dispositifs fiscaux, tels que les Jeunes entreprises innovantes (JEI) ou le crédit d'impôt recherche, dont près de 10 % (soit environ 600 millions d'euros) bénéficient chaque année aux entreprises de santé.

Aux côtés des grands fonds d'investissement privés, des dispositifs de soutien (en fonds propres, en subventions ou en avances remboursables) appuient ces entreprises. Selon les chiffres clés de Bpifrance pour la santé, ce sont ainsi 98 millions d'euros de soutien à l'innovation et 26 millions d'euros d'investissements en fonds propres qui ont été octroyés en 2014 au secteur des biotechnologies médicales et de la pharmacie, permettant notamment de soutenir 55 projets de « développement et thérapeutique » relatifs au biomédicament et aux thérapies génique et cellulaire. Depuis 2012, plusieurs projets majeurs ayant vocation à structurer la filière française et à favoriser la production de produits issus de biotechnologies ont par ailleurs fait l'objet d'un accompagnement particulier. Peuvent ainsi être cités : en 2012, le projet C4C, porté par CELLforCURE (filiale du LFB), de création d'une usine de production de lots de médicaments de thérapie innovante ; la sélection en 2014 du projet MabDesign visant à structurer la filière nationale de l'anticorps monoclonal, ou encore l'investissement, en 2015, de 84 millions d'euros à travers le fonds SPI (dans le cadre du Programme des investissements d'avenir) dans le projet de l'AFM-Téléthon qui s'est traduit par la création de la plateforme industrielle YposKesi de thérapies génique et cellulaire.

L'ensemble de ces dispositifs concourt au positionnement de la France parmi les leaders mondiaux en nombre d'entreprises de biotechnologies. Selon l'étude « *The healthcare biotechnology industry in France* » réalisée en 2014 pour le Comité biotechnologies du LEEM, avec 457 entreprises (hors grands groupes) en 2013 (soit une croissance de 18 % depuis 2010), la France se situe ainsi à la troisième place mondiale de par le nombre de ses entreprises de biotechnologies, derrière les États-Unis (2 175) et le Royaume-Uni (1 073), mais devant l'Allemagne (385) et loin devant certains États couramment mis en avant, comme la Suisse (146). Cette même étude met également l'accent sur une particularité des entreprises françaises du secteur : celles-ci ont ainsi généré, au titre de cette même année, un chiffre d'affaires de 2,8 milliards d'euros, soit significativement moins que les pays évoqués précédemment (46,2 milliards d'euros pour les États-Unis, 7 milliards d'euros pour l'Allemagne, 5,1 milliards d'euros pour le Royaume-Uni ou encore 4,1 milliards d'euros pour la Suisse).

Il s'agit ici d'une particularité manifeste des entreprises françaises. Très fréquemment de petite taille (55 % de micro-entreprises, employant moins de 10 salariés), elles peinent, pour un grand nombre d'entre elles, à transformer une recherche de qualité en réussite économique. Ainsi, en 2013, elles ont réalisé un chiffre d'affaires moyen de 6,1 millions d'euros, se positionnant au septième rang du panel considéré dans l'étude du LEEM, derrière le Danemark (45,3 millions d'euros), la Suisse (28,1 millions d'euros), les États-Unis (21,2 millions d'euros), l'Allemagne (18,2 millions d'euros), la Belgique (17,1 millions d'euros),

la Suède (10,8 millions d'euros) ou encore l'Italie (6,3 millions d'euros).

Cette particularité se retrouve également dans le nombre des produits développés. Selon l'étude « *Beyond Borders, Biotechnology industry report 2013* » d'Ernst & Young, la France se situe, avec 282 produits développés, au quatrième rang européen (derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Suisse), ce résultat se traduisant par un nombre de produits par entreprise très faible (0,61) témoignant de la petite taille, mais aussi, et surtout, de la très grande fragmentation de l'écosystème français.

Face à un tel constat, il convient de s'interroger sur la capacité des entreprises à croître ou à s'unir dans ce secteur extrêmement atomisé, tant au niveau français qu'à l'international. Comme indiqué plus haut, de nombreux dispositifs soutiennent l'émergence de nouvelles entreprises. Toutefois, celles-ci sont rapidement confrontées à des difficultés croissantes au cours de leur développement.

Ces difficultés sont de plusieurs ordres. Elles peuvent notamment se traduire par des levées de fonds de plus en plus difficiles à concrétiser à chaque tour de financement, difficulté accrue par les forts besoins en capitaux, notamment à partir des phases d'essais cliniques sur l'homme (et plus particulièrement à partir des phases II).

Afin de répondre à ce défi, deux pistes principales sont régulièrement mises en avant. La première concerne l'accès aux capitaux, qu'il s'agisse de fonds d'investissements ou d'entrées en bourse. Une réflexion particulière est ainsi menée par les pouvoirs publics et les acteurs de la filière afin de renforcer les fonds existants ou d'inciter, à terme, à flécher certains dispositifs existants vers les entreprises les plus innovantes. Parallèlement, le partage d'expériences entre des entreprises fraîchement créées et des acteurs plus avancés dans leur développement, à l'exemple notamment d'acteurs cotés en bourse, tels que DBV Technologies (valorisé aux alentours de 1,5 milliard d'euros) ou des quinze autres entreprises de biotechnologies médicales dont la cotation dépasse les 100 millions d'euros recensées par France Biotech en septembre 2016, pourra permettre d'éviter certains écueils à l'avenir, en particulier une baisse tendancielle des indices liés aux biotechnologies depuis la mi-2015. La seconde piste concerne la mutualisation partielle ou totale des moyens de production, l'investissement dans ces derniers n'étant généralement pas rentabilisable pour les entreprises les plus petites du secteur, en raison de leurs besoins limités en *slots*. Cette proposition a ainsi conduit à l'installation de nombreuses offres de services provenant soit d'entreprises spécialisées dans la production de lots cliniques ou de lots de production, soit d'entreprises offrant une part de leur propre capacité de production à d'éventuels clients. Cette dernière évolution touche aujourd'hui de très nombreux acteurs, y compris parmi les entreprises historiques du secteur de la santé présentes en France.

Au-delà des outils de production se pose, par ailleurs, la question des compétences nécessaires, tant pour la pro-

duction que pour les fonctions support, en raison des particularités de ce secteur liées aussi bien à la qualité qu'au *design* des usines ou encore à la réglementation.

Des travaux réalisés récemment par Mabdesign et par le LEEM dans le cadre des réflexions menées par le Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé montrent la richesse des formations tant initiales que continues liées à ce secteur. Cette diversité peut toutefois poser la question de sa visibilité et de sa compréhension pour des acteurs de petite taille. Parallèlement, certaines structures font aujourd'hui porter leur réflexion sur la possibilité de mutualiser certaines compétences transverses, notamment dans le cas des microentreprises. Un travail d'accompagnement particulier de ces acteurs est donc nécessaire, *a fortiori* dans un secteur où la réglementation encadre strictement les différentes étapes de développement d'un nouveau produit, depuis les premiers lots jusqu'à la mise sur le marché, et où les attentes des comités en charge de l'évaluation et de la tarification en termes de données et d'analyses médico-économiques renforcent la nécessité d'une prise en compte de celles-ci le plus en amont possible, sous peine de devoir recommencer une partie des études afin de disposer des données nécessaires. Pour ce faire, les entreprises du secteur doivent pouvoir s'appuyer tout autant sur leurs fédérations que sur des structures plus spécialisées, telles que Mabdesign pour les anticorps monoclonaux, ou bien encore les pôles de compétitivité, recouvrant notamment les territoires où ces entreprises sont le plus présentes (l'Île-de-France, l'Auvergne-Rhône-Alpes, l'Occitanie, PACA et le Grand Est où se concentrent environ les trois quarts des effectifs français, selon une analyse de la direction générale des Entreprises). Cette évolution semble d'autant plus souhaitable qu'une réelle fenêtre d'opportunités s'ouvre pour les entreprises françaises à travers les futurs produits de thérapies génique et cellulaire, et l'arrivée des médicaments biosimilaires, avec la tombée de certains brevets dans le domaine public.

Figurant dès le XIX^e siècle (grâce à Louis Pasteur) parmi les pionniers de la biologie industrielle, la France des biotechnologies médicales présente aujourd'hui un visage contrasté. Aux côtés de quelques grands leaders internationaux présents sur certains segments et d'instituts de recherche publics à la pointe de la compétition internationale, de nombreuses entreprises de plus petite taille, souvent ultraspecialisées, qu'encouragent les dispositifs publics et privés de création et d'amorçage, cherchent à transformer une recherche de très haut niveau en une réussite économique. Mais ce paysage extrêmement morcelé peine généralement à prendre place dans la compétition internationale. L'arrivée des médicaments biosimilaires et celle des futurs produits de thérapies génique et cellulaire représentent toutefois autant d'opportunités pour les acteurs français, laissant espérer un renforcement de leur position dans la compétition mondiale.