

# Faire de la France un pays *leader* en biothérapies et en bioproduction

Par Michel RAO

Ingénieur en chef des ponts, eaux et forêts, et sous-directeur des Industries de santé, Biens de consommation et Agroalimentaire à la Direction Générale des Entreprises

Et Élodie PLIQUET

Cheffe de projet Biotechnologies, Biothérapies et Bioproduction à la direction générale des Entreprises

Le développement de nouvelles biothérapies est crucial pour la médecine de précision personnalisée, mais il représente également un défi économique majeur. La France a pris conscience de l'importance de cette filière et a déjà investi dans des programmes de soutien à l'innovation et à la production de biomédicaments.

Le gouvernement a lancé une stratégie d'accélération en 2022 avec un budget de 800 millions d'euros pour faire de la France le *leader* européen en bioproduction. Les principaux axes de cette stratégie incluent l'assurance d'un flux continu d'innovations de la recherche académique, la simplification de l'accès au marché pour les thérapies innovantes, le développement de l'outil industriel et le renforcement de la structuration de la filière.

Le succès de cette stratégie nécessite de doubler le nombre d'emplois du secteur, de faire émerger de nouvelles entreprises biotechnologiques et de produire au moins 15 nouveaux biomédicaments d'ici 2030.

Les dernières années sont marquées par la volonté de rendre plus attractif notre écosystème en santé, rattraper notre retard et repositionner la France comme *leader*. Grâce à l'ensemble des actions enclenchées depuis 2019 et aujourd'hui avec France 2030, l'ambition de transformer durablement des secteurs clefs de notre économie par l'innovation technologique se joue de la recherche fondamentale, à l'émergence d'une idée jusqu'à la production d'un produit ou service nouveau, dans une logique de continuum de l'innovation jusqu'à son industrialisation.

Produire 20 biomédicaments contre les cancers, les maladies chroniques, dont celles liées à l'âge, les maladies rares, et créer les dispositifs médicaux de demain est une des grandes ambitions du plan Innovation Santé 2030 annoncé par le président de la République en juin 2021. Au total, ce sont 7,5 Mds d'euros alloués pour faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé.

La filière des industries de santé vit aujourd'hui une véritable révolution avec l'arrivée de médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus des recherches les plus fondamentales en biotechnologies. Le panorama des biothérapies ou biomédicaments s'étend des anticorps innovants aux thérapies innovantes par ARN/ADN en passant par d'autres protéines thérapeutiques produits par, ou à partir de micro-organismes vivants (virus, bactéries ou cellules). On nomme médicaments de thérapie innovante, les vecteurs de thérapies géniques et thérapies cellulaires. Parmi les différentes technologies utilisées en biothérapies on recense également les

exosomes ou vésicules extracellulaires sécrétées par les cellules qui jouent un rôle dans la communication intercellulaire et peuvent être utilisés pour délivrer des molécules thérapeutiques ; les techniques d'édition du génome qui permettent de modifier spécifiquement des séquences d'ADN dans les cellules (*i.e.* système CRISPR/Cas9) ou encore des techniques de bioimpression 3D permettant de créer des tissus et des organes artificiels en utilisant des cellules vivantes et des biomatériaux.

Contrairement aux molécules chimiques, développer et produire des biothérapies s'avère très complexe car ces processus biologiques sont longs et certains ne sont pas totalement maîtrisés à ce jour. Les processus de bioproduction servant à produire des biomédicaments à plus grande échelle sont : la culture cellulaire en bioréacteur de différents types (cuves spécialement conçues pour favoriser la croissance et la production de cellules) ; la fermentation (production réalisée par des microorganismes génétiquement modifiés ou non tels que des bactéries, des levures ou des champignons) ; la transfection (introduction d'acides nucléiques, tels que l'ADN ou l'ARN, dans des cellules pour les faire produire des protéines spécifiques) ; l'expression de protéines recombinantes en utilisant des cellules hôtes génétiquement modifiées ou des systèmes d'expression à base de plantes ; l'extraction et la purification de la substance biologique produite.

Ces technologies de bioproduction sont essentielles pour la production à grande échelle de substances biologiques mais elles conduisent actuellement à des coûts de production importants avec des rendements

qui ne sont pas satisfaisants pour couvrir l'ensemble de nos besoins à venir. Le coût de fabrication des produits est *a minima* des dizaines voire des centaines de milliers d'euros plus élevés par unité comparativement à la production de médicaments « classiques » issus de la chimie et très variable en fonction de leur maturité technologique actuelle.

Ces niveaux de coûts, jamais égalés à ce jour, posent de nombreuses questions sur la soutenabilité du système, que ce soit pour la solidarité nationale, mais aussi à l'échelle des établissements de santé qui devront disposer d'une trésorerie suffisante pour les financer dès lors que ces traitements concerneront des populations cibles plus larges. Ces prix exorbitants de production risquent paradoxalement de mener à une restriction de leur utilisation, alors même que ces médicaments ont le potentiel de générer le plus d'économie sur le système de soins.

Par conséquent, les enjeux technologiques stratégiques dans ce domaine doivent impérativement prendre en compte l'optimisation des procédés de production et la réduction des coûts. En effet, à titre d'exemple, toute avancée majeure dans le domaine de l'ingénierie cellulaire permettant d'améliorer les performances de lignées cellulaires se traduira potentiellement par des gains de productivité significatifs au niveau industriel tout comme le développement d'outils de *screening* ou de modélisation performants pourront permettre de réduire les temps de R&D et donc les coûts de mise à disposition des traitements correspondants.

Par ailleurs, l'essor de ces biothérapies et des technologies associées a permis le développement d'une médecine de précision de plus en plus personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leur preuve dans de multiples indications (oncologie, immunologie, virologie, maladies rares...). Aujourd'hui, un médicament sur deux en développement est un biomédicament. Néanmoins, ces nouvelles solutions thérapeutiques représentent un défi économique majeur.

Les enjeux sont stratégiques :

- pour notre système de soins : ces nouvelles solutions représentent un défi majeur pour la soutenabilité financière du système de soins, ces traitements pouvant régulièrement coûter plusieurs centaines de milliers d'euros par patient ; il faut donc revoir notre modèle de financement des produits de santé, ce qui a été l'objet d'une mission de personnalités qualifiées mandatées par la Première ministre<sup>(1)</sup> ;
- pour notre économie : en 2019, le marché mondial du médicament a atteint 1 106 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 977 milliards d'euros), en croissance de plus de 5 % par rapport à 2018<sup>(2)</sup>. Le marché des biomédicaments représentait 24,3 % du marché mondial du médicament en 2019, soit environ 240 milliards de dollars, et devrait enregistrer

une croissance entre 8 et 9 % par an en moyenne pour atteindre 320 milliards d'euros d'ici à 2025<sup>(3)</sup> ;

- pour notre souveraineté industrielle et sanitaire, et notre solde commercial : d'ici 2028, la part des médicaments biologiques dans le marché global des produits pharmaceutiques devrait passer de 17 à 41 %<sup>(4)</sup>. Or, la France dépend aujourd'hui à 95 % des importations pour les biothérapies.

Malgré la présence en France de nombreux acteurs et d'un écosystème de formation et de recherche académique dont l'excellence est reconnue à l'international, la France accusait en 2020 un net retard en production de biomédicaments : seulement 5 biothérapies sont produites en France contre 21 en Allemagne, et 12 en Italie sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe ; notre pays compte moins de 10 façonniers, et seulement 9 usines pour la production en propre, ce qui conduit une partie des exploitants à produire à l'étranger à la fois pour leurs lots cliniques et pour leurs lots commerciaux.

Cette prise de conscience n'est pas nouvelle, l'État ayant déjà pris acte de l'importance du développement de la filière des biomédicaments et thérapies innovantes à travers des programmes de soutien à l'innovation, et plus récemment afin de répondre à la crise de la Covid, *via* des programmes de soutien à l'investissement. Dès février 2019, l'État signait avec les représentants des industriels de la santé un contrat stratégique de filière « industries et technologies de santé » avec un axe dédié aux enjeux de la bioproduction<sup>(5)</sup>.

La filière s'est donc organisée en un réseau actif et diversifié autour de plus de 100 acteurs publics et privés, ce qui a permis à l'État de financer des projets de R&D, *via* le troisième programme des investissements d'avenir (2017) pour un investissement total de plus de 50 M€ dont près d'une dizaine de projets à fort potentiel d'industrialisation. À cela s'est ajouté en décembre 2019 la mise en place du programme Grand Défi « Biomédicaments » financé à hauteur de 30 M€ et qui a permis de labelliser 6 intégrateurs industriels sur l'ensemble du territoire et de lever certains verrous technologiques.

En 2020, l'État investit cette fois pour la production de produits thérapeutiques pour répondre à la crise de la Covid à ses conséquences sur la résilience de notre économie, permettant d'augmenter, de moderniser et de relocaliser des capacités de production sur le secteur en France.

Face à ces enjeux, et au vu des atouts majeurs dont dispose pourtant la France dans la course mondiale au développement de nouveaux écosystèmes autour des nouvelles biothérapies, le gouvernement a décidé

<sup>(1)</sup> <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/rapport-de-la-mission-financement-et-regulation-des-produits-de-sante>

<sup>(2)</sup> <https://www.leem.org/marche-mondial>

<sup>(3)</sup> <https://investir.lesechos.fr/etudes-enquetes/sartorius-stedim-a-les-moyens-de-poursuivre-son-irresistible-ascension/le-segment-des-biomédicaments-en-plein-essor-1905763.php>

<sup>(4)</sup> Investir – 15 juin 2023.

<sup>(5)</sup> [https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files\\_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signe-fev-2019.pdf](https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signe-fev-2019.pdf) & son avenant de juin 2021 : [https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files\\_cni/files/csf/sante/avenant-au-contrat-de\\_la\\_filiere\\_industries\\_de\\_sante.pdf](https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/avenant-au-contrat-de_la_filiere_industries_de_sante.pdf)

de lancer début 2022 une stratégie d'accélération « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » doté de 800 M€, dans l'objectif de faire de la France le *leader* européen en bioproduction pharmaceutique, renforçant ainsi son attractivité et sécurisant son indépendance en termes d'approvisionnement.

Afin de réaliser cette ambition, très concrètement, la France doit donc, d'ici 2030, produire au moins 20 biomédicaments (soit 15 nouveaux biomédicaments), doubler le nombre d'emplois du secteur (passage de 10 000 à 20 000) et permettre l'émergence d'au moins une nouvelle licorne et cinq nouvelles ETIs de la biotech.

La construction de cette stratégie d'accélération s'est basée sur le degré de maturité des recherches et technologies identifiées par les différents acteurs de l'écosystème (institutions, académiques, équipementiers, façonniers et industriels privés) et ont permis d'identifier quatre axes stratégiques :

- assurer un flux constant d'innovations en provenance de la recherche académique, pour maintenir la France dans sa position de *leader* ;
- simplifier et faciliter l'accès au marché des thérapies innovantes ;
- développer l'outil industriel afin de passer à l'échelle et produire sur le territoire national ;
- renforcer la structuration de la filière pour accélérer la mise sur le marché de nouvelles biothérapies.

Une partie des mesures nécessaires à la réalisation de ces objectifs (accès au marché, financement de l'innovation, formation...) ont par ailleurs été abordées par le Conseil Stratégique des Industries de Santé de 2021, grâce aux programmes de soutien à la recherche

(*bioclusters*, IHU et RHU<sup>(6)</sup>), ainsi que les mesures permettant de faciliter l'accès au marché des médicaments, en particulier des nouvelles thérapies.

Cette stratégie consacre près de la moitié de son budget à l'innovation préindustrielle et à la recherche sur quelques technologies d'avenir en bioproduction pour assurer un flux continu d'innovations de rupture, avec un soutien particulier aux phases précoces des essais cliniques afin de démontrer la preuve de concept des nouvelles thérapies ainsi qu'une simplification réglementaire pour l'innovation et une transversalité accrue des ressources et des compétences.

La seconde moitié du budget de la stratégie est consacrée au financement des industrialisations innovantes pour produire en France et à structurer les acteurs de la filière, avec l'ambition de mettre en place les conditions favorables à un outil industriel flexible et performant. Le domaine des biomédicaments fait appel à un grand nombre d'acteurs, répartis sur plusieurs *clusters* régionaux. Pour assurer une meilleure coordination, la filière s'est donc structurée autour de France BioLead, une entité nationale fédératrice des acteurs de la bioproduction, afin de représenter les liens entre industrie et recherche, entre grands groupes et *start-up*.

La France a donc toutes les cartes en main pour devenir un *leader* mondial en matière de biothérapies et de bioproduction. Cette ambition doit devenir une impérieuse nécessité qui requiert une mobilisation de tous les acteurs, publics et privés, pour répondre aux défis de demain.

<sup>(6)</sup> Instituts Hospitalo-Universitaires et Recherche hospitalo-universitaire.