

La bioproduction industrielle en France

Comment le Leem contribue à la structuration et à la réussite de la filière bioproduction en France

Par Philippe LAMOUREUX

Directeur général du Leem (Les Entreprises du Médicament)

La filière des biotechnologies est le principal axe de développement de l'industrie des médicaments dans le futur. Pour accueillir les biothérapies sur le territoire français et garantir leur accès aux patients, il est nécessaire d'adapter l'appareil de production français et les compétences de ceux qui y travaillent. La position française sur le marché mondial dépendra du maintien d'un très haut niveau de maîtrise technologique et de l'amélioration de la compétitivité des acteurs nationaux. Répondre aux besoins en compétences des industriels de la bioproduction passe par l'identification des nouvelles formations prioritaires, par leur adaptation aux évolutions réglementaires et par la promotion des métiers émergents.

Après l'ère des *blockbusters*, les années 2020 voient l'avènement de la médecine personnalisée grâce à l'essor des biothérapies. De la somatostatine en 1977 aux multiples thérapies géniques et cellulaires annoncées lors du Congrès de l'ASCO 2023, les années de recherche et de développement en biotechnologies ont pavé la voie à une formidable vague d'innovations, notamment dans le domaine des maladies rares et des cancers. La filière de la bioproduction est ainsi devenue le principal axe de développement de l'industrie des médicaments dans le futur.

Accueillir ces biothérapies porteuses de grands espoirs et garantir leur accès aux patients demain implique d'adapter l'appareil de production français et les compétences de ceux qui y travaillent. Une adaptation

qui ne doit pas s'affranchir des exigences de qualité pharmaceutique, de la maîtrise des coûts de production, compétitivité oblige, ou encore du respect des réglementations environnementales, de plus en plus contraignantes pour les entreprises du médicament. Or, le modèle économique des biomédicaments est très différent de celui des médicaments dits « chimiques » : les coûts de R&D et de production sont très supérieurs, pour des volumes plus faibles (les cibles étant plus étroites).

C'est dire le niveau d'ambition de la stratégie d'accélération « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes », pilotée par l'Agence de l'innovation en santé dans le cadre du plan « Innovation santé 2030 » : faire de la France le premier pays européen pour le développement et la production de nouveaux

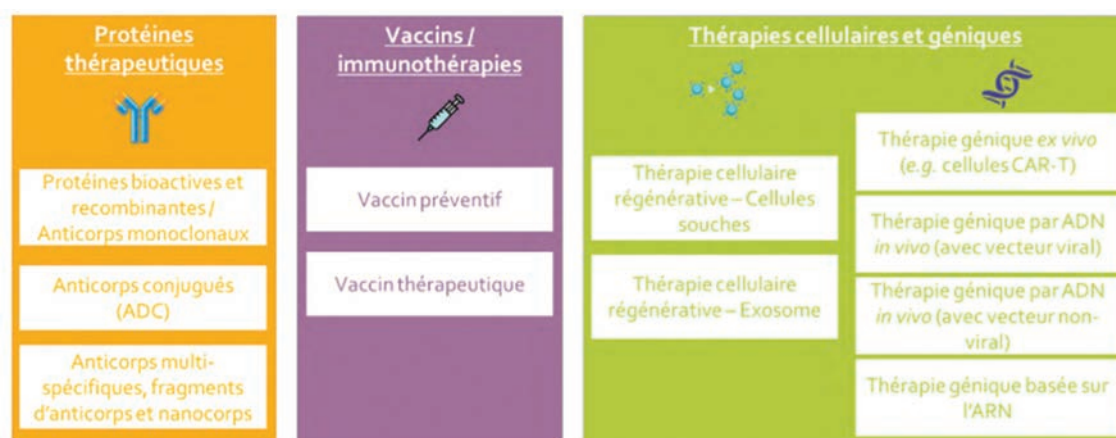


Figure 1 : Tableau synoptique des applications thérapeutiques des biomédicaments en France.

biomédicaments à horizon 2030. France Biolead a traduit cette ambition dans deux objectifs concrets : doubler la production de biomédicaments en France et doubler le nombre d'emplois dans le secteur d'ici 2030. Embrasser ce nouveau paradigme et accompagner la nécessaire transformation de l'industrie pharmaceutique sont des défis sur lesquels le Leem se penche avec attention depuis plusieurs années.

Contribuer à structurer la filière bioproduction

La crise sanitaire du Covid-19 avait été révélatrice de la difficulté pour les acteurs de la filière française engagés dans l'élaboration des médicaments biopharmaceutiques, de créer et produire un vaccin. À l'origine de la création de France Biolead, il y a ce constat d'une perte de vitesse de la France.

Au cours des 5 dernières années, sur 154 nouvelles autorisations de mise sur le marché de médicaments biologiques (princeps ou biosimilaires), seules 11 enregistrent un site fabricant localisé en France⁽¹⁾. Un exemple : seuls 3 % des anticorps monoclonaux consommés sur le territoire y sont produits. Au total, 95 % des biothérapies sont importées dans notre pays.

Comment cette dépendance s'est-elle installée ? Des écarts se sont creusés entre la France et ses voisins, comme le Royaume-Uni, autour de facteurs capitaux pour le développement de la filière, comme une visibilité insuffisante pour promouvoir de nouvelles offres industrielles, un déficit de structuration et d'industrialisation des projets, ou encore le manque de fonds d'investissement dédiés.

⁽¹⁾ Source : Leem et EMA (European Medicine Agency).

C'est pourquoi la création d'une structure de pilotage scientifique et industriel de la filière bioproduction en décembre 2022, France Biolead, dont le Leem est l'un des membres fondateurs, est une étape majeure dans la stratégie d'accélération nationale. Construire un écosystème de bioproduction efficace et agile commence par le fait de rapprocher l'ensemble des acteurs qui participent à la découverte de nouvelles thérapies, à leur développement, à la fourniture des équipements ou des matières premières nécessaires à leur production, aux réseaux de distributions, ainsi que les acteurs du système de soin et les patients.

Au sein de France Biolead, le Leem est *co-leader* et membre actif du groupe de travail « Outils de structuration de la filière », qui vise à accélérer la mise en relation des acteurs, afin de créer plus de synergies dans un écosystème éclaté. À partir de la mise en commun des cartographies existantes à l'échelle nationale, régionale et européenne, une plateforme communautaire va être élaborée d'ici mars 2024. Ce travail collectif, qui implique d'avoir une vision exhaustive des besoins des différents acteurs de la filière (équipementiers, CDMO⁽²⁾s, représentants de la recherche publique et acteurs de la formation), est mené avec la volonté de développer un outil simple et efficace qui puisse être interfacé avec l'annuaire des membres de France Biolead.

⁽²⁾ Les sous-traitants pharmaceutiques aussi appelés CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations) ont pour cœur de métier la fabrication et le conditionnement, à échelle industrielle, de médicaments.

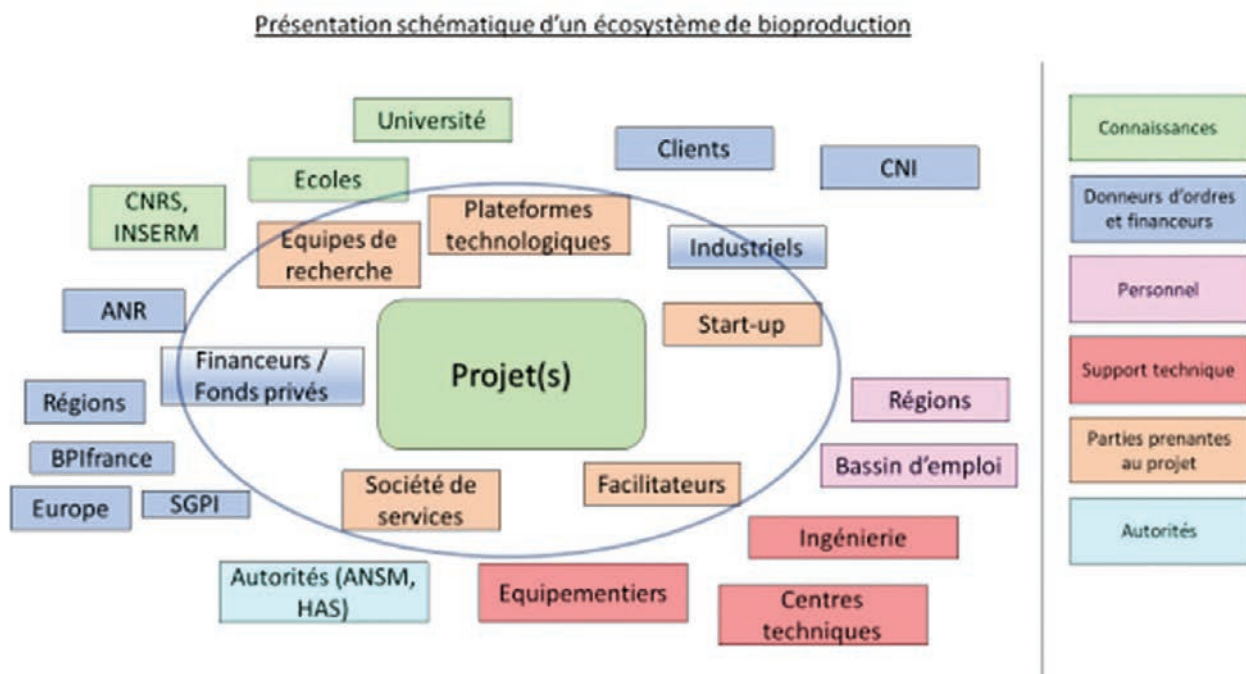


Figure 2 : Présentation schématique d'un écosystème de bioproduction.

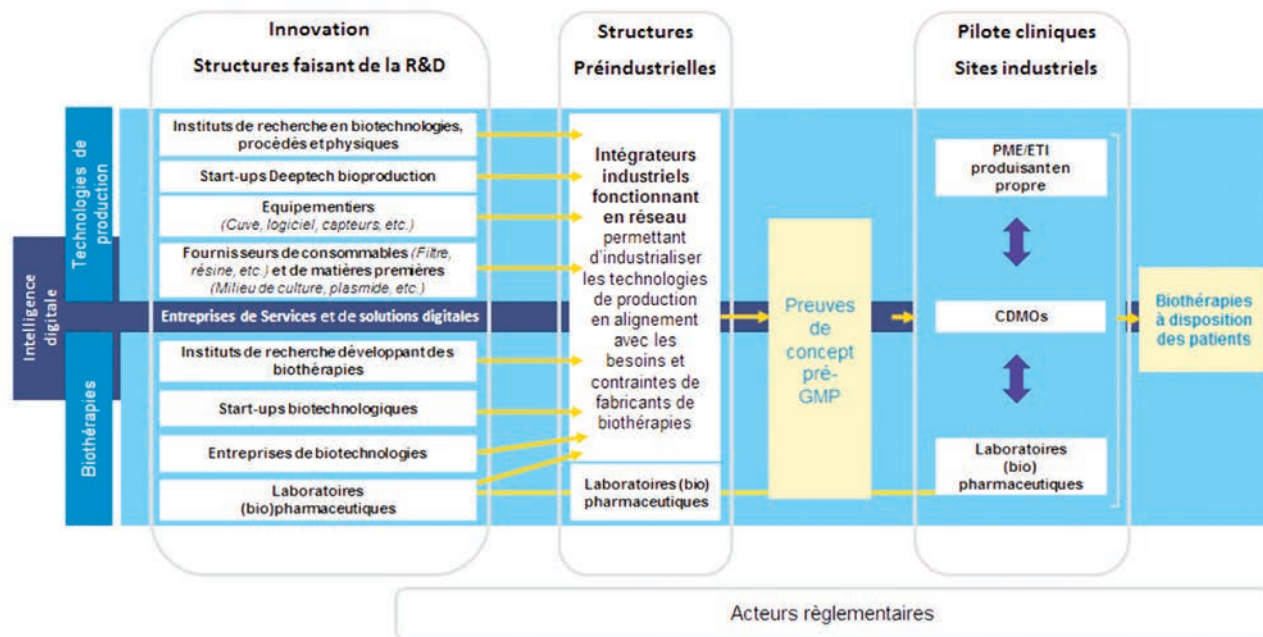


Figure 3 : Synthèse de l'écosystème de la filière bioproduction permettant le développement de technologies de production pour l'industrialisation de biothérapies.

Doubler la production à horizon 2030

Redevenir un *leader* européen de la bioproduction médicale passe par l'augmentation d'un facteur 100 voire 1 000 de la productivité à l'horizon 2030 afin d'arriver à 20 % (contre 5 % actuellement) de biomédicaments produits sur le territoire français.

Le premier enjeu est de diminuer de manière significative le coût des bioproductions en favorisant l'émergence des technologies de rupture et en sécurisant l'accès aux matières premières. Le second enjeu est de consolider et d'étendre l'attractivité de la France sur la scène internationale pour attirer de nouveaux acteurs et favoriser l'implémentation d'industries « licornes » sur le sol français.

Rapide état des lieux de l'appareil de production français

D'un point de vue panoramique, la filière des Industries et technologies de santé compte 260 laboratoires pharmaceutiques (grandes entreprises, ETI et PME) qui sont répartis sur plus de 400 sites industriels à travers la France. Une quarantaine de façonniers travaillent pour les laboratoires précités. S'y ajoutent environ 450 biotechs et medtechs de très petite taille, souvent issues de la recherche française. Cet ensemble est majoritairement orienté – à plus de 80 % – sur la production de médicaments issus de l'industrie chimique. La bioproduction ne représente quant à elle que 32 sites de production et 8 500 emplois, que l'on retrouve très majoritairement dans le domaine des vaccins.

La France manque de fournisseurs technologiques pour les équipements et les matières premières, comme les plasmides (utilisés pour l'expression de protéines

recombinantes, le clonage de gène, ou le séquençage de l'ADN), ce qui rend le pays dépendant des fournisseurs internationaux. Or, l'ADN plasmidique représente entre 15 et 25 % du coût de production d'une thérapie génique⁽³⁾.

Autre lacune : la capacité de production en biothérapies innovantes des CDMO, insuffisante pour répondre à la demande des industries ou des *start-up*. Résultat : les contrats de production pour des lots cliniques ou commerciaux partent à l'étranger. De plus, on ne trouve pas de CDMO qui propose une offre intégrée (*end to end*) aujourd'hui en France. La conséquence est la complexification de la chaîne : entre fabricants de petits lots et de lots de plus grande taille, des transferts sont nécessaires (ce qui n'est pas le cas avec les CDMO de grande taille aux États-Unis, en Suisse ou en Belgique, où les écosystèmes de bioproduction sont plus avancés).

La cartographie des acteurs des MTI (Médicaments de Thérapies Innovantes)⁽⁴⁾ indique en revanche que la France possède d'importants atouts dans ce secteur : avec 36 sociétés développant 84 produits de thérapie génique et cellulaire et une filière de près de 115 acteurs, la France se place dans le peloton de tête européen. Elle est au deuxième rang, juste derrière le Royaume-Uni en nombre de produits en cours de développement, et devant l'Allemagne, la Belgique, et la Suisse. Atout de taille : la filière française des MTI a la spécificité d'avoir des acteurs sur l'ensemble de la chaîne de valeur.

⁽³⁾ Rapport CSF-ITS, Initiative technologie de rupture pour la bioproduction, novembre 2020.

⁽⁴⁾ Cartographie réalisée pour le Leem par Mabdesign, 2018.

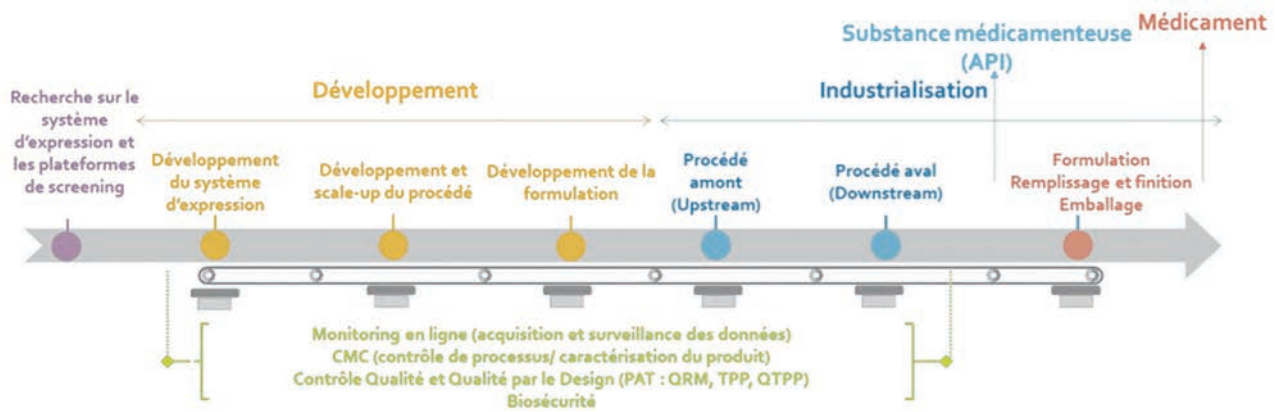


Figure 4 : Chaîne de valeur de la bioproduction, de la recherche au médicament.

Il s'agit donc de capitaliser sur ce tissu d'acteurs et de créer les conditions propices à leur développement, mais aussi au déploiement d'un véritable écosystème de bioproduction en France. Faire émerger des licornes y contribuera : l'objectif de France Biolead est de développer une nouvelle licorne et cinq ETI de biotech d'ici 2030.

Facteurs clés de succès

Dans l'étude du cabinet AEC Partners pour le Leem fin 2020⁽⁵⁾, des facteurs de succès avaient été identifiés pour positionner la France comme un *leader* européen de la bioproduction des biothérapies innovantes, lui garantissant l'indépendance sanitaire et une place stratégique dans le paysage industriel de demain.

Le premier axe visait à mettre en place en France un véritable écosystème de bioproduction, enjeu largement pris en charge actuellement par France Biolead. La création de lieux et de réseaux de collaboration permettra de rassembler les différents acteurs des technologies de pointe et la recherche académique, de mettre en commun les compétences et expertises en leur donnant accès à des infrastructures facilitant l'innovation. Les *clusters* sont répartis de manière disparate sur le territoire, ce qui ne facilite pas l'émergence d'un grand *cluster* français en bioproduction. Il existe 6 pôles de compétitivité qui soutiennent et structurent l'écosystème des biotechnologies : ENOSIS (EuroBiomed dans le Sud, Lyonbiopole, Biovalley France dans le Grand Est et MEDICEN en Ile-de-France), Atlanpole Biothérapies pour le Grand Ouest ; et enfin le Cluster NSL (Nutrition Santé Longévité).

Financements, apports de propriété intellectuelle, mise à disposition de compétences ou d'actifs... Seul l'engagement des *leaders* industriels et académiques donnera de la cohérence, de la consistance et de la visibilité à la filière.

L'émergence d'un vivier de compétences disponibles sur un large panel de profils sera rendue possible par l'adaptation des parcours de formation et par la rétention des compétences en France avec des rémunérations et des cadres de vie attractifs.

Le deuxième facteur clé est un financement adapté au développement de technologies de rupture et de capacités de production répondant aux besoins des acteurs locaux. La mise en place d'une CDMO bioproduitrice par exemple nécessite un investissement lourd entre 10 et 70 millions d'euros. Le Leem propose la création d'un fonds stratégique d'investissement dédié à la bioproduction pour renforcer les capacités industrielles des acteurs du secteur à chaque étape de la chaîne de production et favoriser la montée en puissance de CDMO dans le secteur des biothérapies innovantes. Cette facilitation, passera notamment par des mesures fiscales incitatives. Il s'agit également de faciliter le financement pour les essais cliniques, afin de retenir les donneurs d'ordres français et d'attirer les donneurs d'ordre étrangers, *via* la création d'un fonds stratégique dédié aux *start-up* et PME développeuses de MTI.

L'amélioration de l'attractivité de la France est le dernier élément du triptyque indispensable à la réussite de l'écosystème de bioproduction. Un levier majeur est l'adaptation proactive de la réglementation, qui passera par l'uniformisation des différentes réglementations aujourd'hui en vigueur pour les MTI (médicament, OGM, cellules souches...) et la mise en place d'interfaces réactives avec les autorités réglementaires. Autre levier : la fiscalité. Des mesures régionales d'accompagnement pour l'investissement dans les infrastructures (terrain, bâtiments, etc.) ou encore une clarification du CIR et son extension sous forme d'un Crédit-Impôt Développement Industriel (CIDI) participeraient à une politique incitative claire et forte.

Doubler le nombre d'emplois

L'engagement du Leem dans l'élaboration d'un Plan Compétences Biotech et Innovation santé, avec le soutien de l'OPCO2i⁽⁶⁾, permet d'accompagner les mutations structurelles de la filière des biotechno-

⁽⁵⁾ AEC Partners pour le Leem : Favoriser le développement de capacités de bioproduction de MTI et biothérapies innovantes sur le territoire, Élaborer des recommandations pour créer un environnement favorable et attractif, novembre 2020.

⁽⁶⁾ <https://www.opco2i.fr/>

logies, notamment sur les besoins en compétences des entreprises. L'objectif de cette étude actualisée régulièrement est clair : fluidifier la disponibilité des compétences en biotechnologies sur le territoire pour en faire un facteur d'attractivité de la France auprès des entreprises de biomédicaments.

Tension sur les compétences clés pour l'essor de la bioproduction en France

La dernière actualisation du Plan Compétences Biotech (en 2021) laisse apparaître de fortes tensions sur les métiers de la bioproduction, en particulier sur les profils expérimentés et seniors. Il est difficile d'attirer les techniciens de laboratoires dans certaines régions où sont situées les usines, le métier étant incompatible avec le télétravail. Tensions également en R&D, avec une pénurie de candidats ayant une expertise en développement de procédés en bioproduction (ingénierie des protéines, vecteurs, analytique, bioanalytique, culture cellulaire, amplification, fabrication de plasmides, etc.). Le domaine de la qualité souffre aussi du manque de profils maîtrisant les spécificités des thérapies innovantes. La spécificité française du Pharmacien Responsable (par comparaison à la *qualified person* dans d'autres pays) se couple d'une rareté de profils à la fois pharmacien et expert en bioproduction.

Une forte compétition se joue sur le recrutement de profils avec des doubles compétences (scientifique et commercial) ainsi que sur les métiers de la data, rares et chers, et également recherchés par les entreprises d'autres secteurs. La compétition européenne positionne parfois la France comme moins attractive en termes de salaire et de perspective de carrière et complexifie la rétention des talents. C'est le cas dans la concurrence transfrontalière en Alsace avec la Suisse, l'Allemagne ou la Belgique.

L'émergence de métiers plus nouveaux et encore peu demandés, spécifiques à la bioproduction, est une dernière source de futures tensions, à suivre.

Atouts des formations et pistes d'amélioration

La France possède des compétences reconnues à l'international en ingénierie des procédés, en biologie de synthèse, en microfluidique, en modélisation et en intelligence artificielle. Elle est d'ailleurs au troisième rang du classement de Shanghai 2020⁽⁷⁾.

⁽⁷⁾ « Classement de Shanghai 2020 : les établissements français d'enseignement supérieur en pleine ascension », Gouvernement.fr, <https://www.gouvernement.fr/classement-shangai-initiatives-excellence>

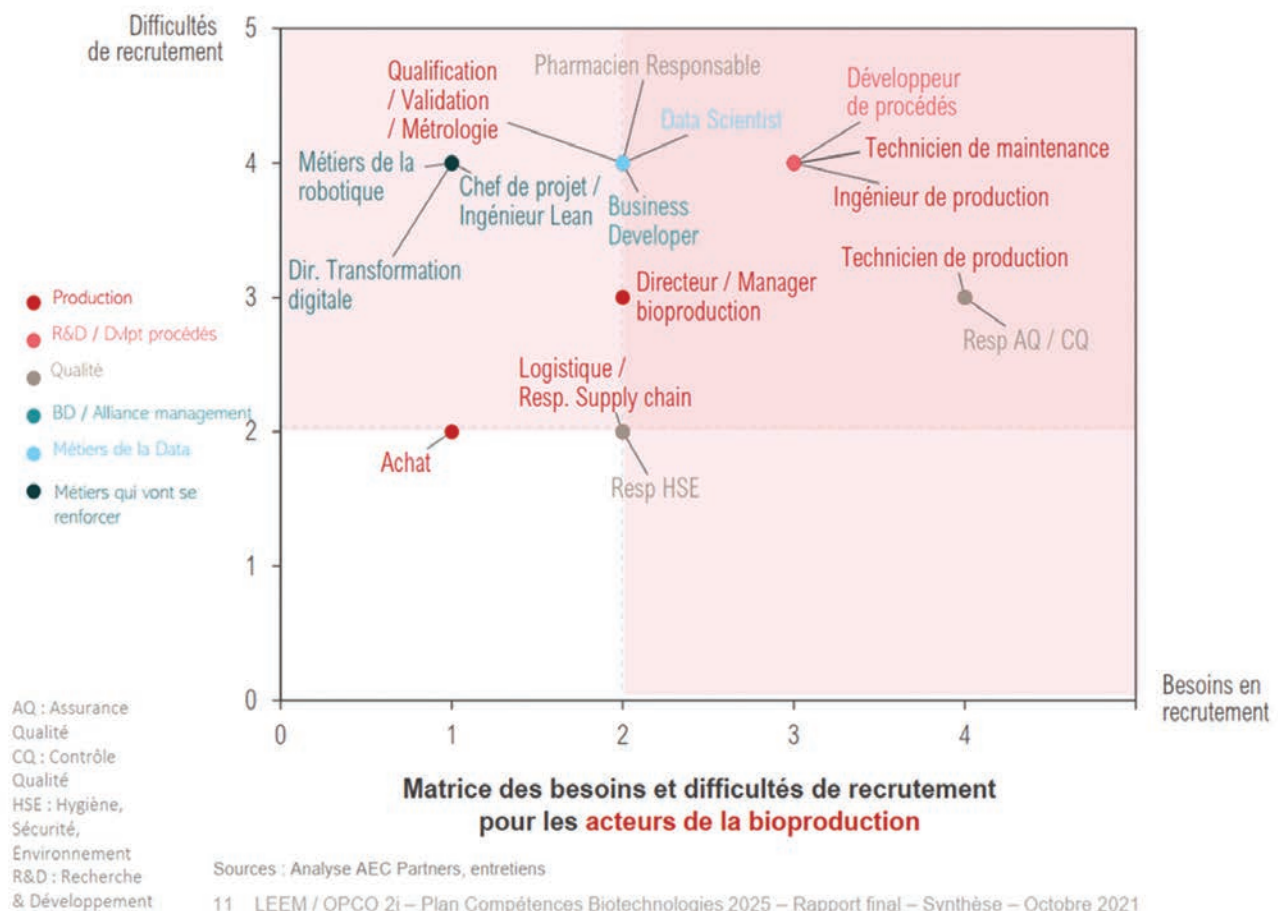


Figure 5 : Matrice des besoins et difficultés de recrutement pour les acteurs de la bioproduction (AQ : assurance qualité ; CQ : contrôle qualité ; HSE : hygiène, sécurité, environnement).

Plusieurs voies mènent aux métiers de techniciens en biotechnologies : des cursus en 2 ou 3 ans permettent de travailler en recherche (technicien de laboratoire) et en bioproduction (technicien en bioproduction et technicien de maintenance). L'ENSTBB (École Nationale Supérieure de Technologie des Biomolécules de Bordeaux) a recensé pour le Leem toutes les formations en biotechnologies en lien avec le secteur pharmaceutique. À partir de l'analyse du contenu de ces formations, le Leem a tenté de déterminer si celui-ci correspondait aux besoins actuels et futurs du secteur pharmaceutique.

L'excellence des formations Bac +5 en ingénierie des protéines et les techniques analytiques est le premier point qui ressort de cette analyse. L'ancrage de ces formations dans le monde professionnel, par les enseignements appliqués et le nombre de semaines passées en entreprise par les étudiants, est un autre atout, de même que les capacités transverses (capacité de réflexion, d'analyse, d'adaptation, etc.).

Quelques axes d'amélioration apparaissent néanmoins. Certains domaines de compétences sont à renforcer, comme les concepts biotechnologiques innovants, la production de virus et d'acides nucléiques, le digital, l'intelligence artificielle et le *machine learning*, indispensables au développement de l'usine du futur. L'Académie du Digital en Santé a été créée par le Leem en 2022 pour accompagner la transformation digitale des entreprises de santé. Développer la polyvalence des futurs techniciens, leur agilité face aux changements majeurs dans l'industrie (comme l'usage unique) sera clé pour réduire les délais d'exécution. Il est important enfin que les organismes de formation soient en mesure d'ajuster le nombre d'étudiants formés au regard des besoins des entreprises, en valorisant mieux l'alternance en bioproduction industrielle.

Doubler le nombre d'emplois en bioproduction d'ici 2030, c'est aussi promouvoir ses métiers. Le Leem porte ces pistes de réflexion et d'action auprès des pouvoirs publics, à la fois à l'échelle nationale et locale. Son animation territoriale s'intensifie, à travers des partenariats avec les associations pharmaceutiques régionales, la participation à de nombreux salons de l'emploi à travers la France, la création de la Semaine des métiers de l'industrie pharmaceutique, lancée en 2022 en partenariat avec Pole Emploi, mais aussi des actions au long cours avec les CFA pour poursuivre le développement de l'apprentissage dans les entreprises du médicament et recruter les talents de demain dans ces métiers innovants.

Bibliographie

CSF-ITS (novembre 2020), Rapport Initiative technologie de rupture pour la bioproduction.

<https://enosis-sante.fr/>

[Academiedudigitalensante.fr](https://academiedudigitalensante.fr)

Inventaire des formations initiales en biotechnologie en France sur le site web de l'Imfis : <https://imfis.fr>

AEC PARTNERS (novembre 2020), Favoriser le développement de capacités de bioproduction de MTI et biothérapies innovantes sur le territoire.

Note rapide de l'Institut Paris Région n°909 (septembre 2021) : www.institutparisregion.fr

« Classement de Shanghai 2020 : les établissements français d'enseignement supérieur en pleine ascension », <https://www.gouvernement.fr/classement-shangai-initiatives-excellence>

Revue des bioproductions de santé en France, juin 2022 (Tanguy Lemasson, thèse dirigée par CLASTRE Marc et co-dirigée par VOISIN-CHIRET Anne-Sophie).