



HAL
open science

Revue des bioproductions de santé en France

Tanguy Lemasson

► **To cite this version:**

Tanguy Lemasson. Revue des bioproductions de santé en France. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03933034

HAL Id: dumas-03933034

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03933034>

Submitted on 10 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

REVUE DES BIOPRODUCTIONS DE SANTE EN FRANCE

Présentée par
Tanguy LEMASSON

Soutenue publiquement le 28/06/2022

devant le jury composé de

Dr Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Professeur à l'UFR Santé de Caen et Docteur en Pharmacie / Caen (14)	Président du jury et Co-directeur
Dr Marc CLASTRE	Professeur à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Tours Docteur en Pharmacie / Tours (37)	Directeur de thèse
Mme Karine BALASKA	Pharmacienne Responsable Production chez Pharmatis / Compiègne (60)	Membre du jury

Thèse dirigée par CLASTRE Marc et co-dirigée par VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique,
Chémoinformatique	
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

SEGONZAC Virginie

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai pu rencontrer tout au long de mes études, les enseignants, les collègues de travail et les étudiants. Je voudrais plus particulièrement remercier :

- Mon jury :
 - Dr Clastre Marc, qui m'a fait part de ses connaissances dans le domaine des biotechnologies et qui m'a guidé pour la rédaction de cette thèse.
 - Dr Voisin-Chiret Anne-Sophie, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse et pour le soutien que vous m'avez fourni pendant mes années d'études.
 - Mme Balaska Karine, pour avoir accepté d'être membre du jury et pour l'accueil chaleureux que j'ai reçu lors de mon année d'alternance.
- Ma famille :
 - Fiona, ma femme, qui m'a toujours soutenu durant ces 8 années études. Te dire merci ne suffirait pas pour exprimer toute la gratitude que je te porte. Notre histoire s'inscrit aussi à travers ces études pharmaceutiques et je suis plus que fier de les avoir réalisées avec toi.
 - Mes parents, sans vous et votre soutien indéfectible je n'aurais pu réaliser ce parcours. Merci pour avoir fait de moi la personne que je suis devenu, je vous suis redevable à vie.
 - Ma sœur, mon frère, Alain et Jennifer, la confiance que vous m'accordez est l'une de mes plus grandes satisfactions, merci d'avoir cru en moi et d'être là quand j'en ai besoin.
 - Mes grands-parents, toujours bienveillants avec moi vous êtes un exemple de sagesse, merci pour votre soutien.
 - Ma Belle-Famille : Colette, Vincent, Patrick, Kieran, Brendan, Bernard et Christiane, c'est en même temps que ces années d'études que l'on a appris à se connaître. Vous avez toujours été là quand le besoin se faisait sentir, un grand merci à vous.
- Mes Amis :
 - Ethem, Kaoutar, Melek, Maëlys, Elsa, PH, Fredo, Panthou, Quentin, Marine, Clément, Vachon, Margaux, Clara, Minh... Merci pour les moments de joie partagés tous ensemble, en attendant les prochains, merci à vous.

Table des matières

Liste des abréviations et définitions	1
Liste des Figures et Tableaux	4
Introduction	5
I. Histoire des biotechnologies et des biothérapies	6
A. Les biotechnologies, origines et définitions	6
1. Origines des biotechnologies	6
2. Définitions de la biotechnologie.....	6
B. Les proto-biotechnologies	7
C. Les biotechnologies classiques (XIX ^{ème} siècle)	8
D. Les biotechnologies modernes (XX ^{ème} siècle)	10
E. Les biotechnologies de nouvelle génération	12
1. L'insuline	12
2. Les anticorps monoclonaux.....	13
3. CRISPR/Cas9	14
F. Classification des Biotechnologies	15
II. État des lieux des bioproductions de santé en France	18
A. Qu'est-ce que la bioproduction ?	18
1. Naissance de la bioproduction industrielle	19
2. Les médicaments bioproduits.....	19
B. État du marché des médicaments biopharmaceutiques	20
C. Bioproduction des vaccins en France	24
1. Définition et principes d'actions des vaccins	24
2. Les étapes clés de la fabrication d'un vaccin	25
3. Répertoire des entreprises fabricant des vaccins	25
D. Bioproduction des anticorps monoclonaux et ADC en France	28
1. Définition et principes d'actions des protéines recombinantes.....	28
2. Définition et fonction des anticorps.....	29

3.	Obtention des Anticorps Monoclonaux	30
4.	Définition et fonction des ADC	32
5.	Répertoire des entreprises fabricant des AcM et des ADC.....	33
E.	Extraction protéique	38
1.	Répertoire des entreprises réalisant l'extraction protéique	39
F.	Bioproduction des ATMPs et vecteurs viraux	41
1.	Qu'est-ce que l'on entend par ATMPs ?	42
2.	Définition de la thérapie génique	43
3.	Définition de la thérapie cellulaire.....	44
4.	Définition de l'ingénierie tissulaire	44
5.	Définition des thérapies innovantes combinées.....	44
6.	Répertoire des entreprises fabricant des ATMPs	44
G.	Représentation géographique des bioproductions.....	50
1.	Les sites de bioproduction en construction.....	51
2.	Les sites de bioproduction face au Covid-19.....	52
III.	État actuel et perspectives de l'écosystème français des bioproductions dans le domaine de la santé	53
A.	L'écosystème français des bioproductions de santé.....	54
1.	Structure et fonctionnement de l'écosystème français.....	55
2.	Les pôles de compétitivité en France	57
3.	Les clusters français	59
4.	Références internationales de cluster de bioproduction	60
5.	Les plans stratégiques	63
B.	Diagnostic de l'écosystème français.....	63
1.	Des formations scientifiques françaises	63
2.	Maigre tissu industriel de fournisseurs technologiques.....	64
3.	Carence de CDMO produisant des biothérapies innovantes	64
4.	Déficit d'accompagnement et de financements	65
5.	Complexité réglementaire	65

6.	Manque d'un cluster référence en biothérapies et en bioproduction	66
7.	Pression sur les futurs métiers de la filière bioproduction	66
C.	Les enjeux majeurs pour la filière bioproduction	67
D.	Axes d'amélioration pour la filière bioproduction	67
1.	Mise en place d'un interlocuteur commun de la filière bioproduction	67
2.	Déployer un cluster international	68
3.	Déploiement du monitoring en continu	68
4.	Développement de systèmes d'expression innovants	69
5.	Développer et structurer la formation des compétences en bioproduction	69
6.	Création d'un réseau d'intégrateur	70
7.	Simplification des financements et mise en place d'outils de financement	71
8.	Mise en place d'une force opérationnelle réglementaire	72
	Conclusion	74
	Bibliographie	76
	Annexes	85
	Annexe 1 : Développement d'un médicament issu des biotechnologies	85
	Annexe 2 : Méthodes de production d'anticorps monoclonaux	86
	Annexe 3 : Production d'un anticorps conjugué	87
	Annexe 4 : Liste des médicaments commercialisés par LFB BIOMEDICAMENTS, en France	88
	Annexe 5 : Cartographie des bioproductions de santé en France	89
	Annexe 6 : Expertise de la bioproduction en France	90
	Annexe 7 : Sites de production reliés directement ou indirectement à la production d'un vaccin contre la Covid-19	91
	Annexe 8 : Les 3 axes clés du CGT Catapult	92

Liste des abréviations et définitions

AAP : Appel à Projet

AAV : *Adeno Associated Virus*

Anticorps monoclonaux : anticorps produits à partir d'une unique cellule, et clonés en milliers d'exemplaires, à des fins thérapeutiques.

AcM : Anticorps Monoclonaux

ADC : *Antibody-Drug Conjugate* ou Conjugué Anticorps-Médicament

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFB : Alliance France Bioproduction

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANR : Agence National de la Recherche

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

API : *Active Pharmaceutical Ingredients* ou Ingrédients Pharmaceutiques Actifs

Asepsie : ensemble des mesures propres à empêcher tout apport exogène de micro-organismes ou de virus sur des tissus vivants ou des milieux inertes

ATMPs : *Advanced Therapy Medicinal Products*

Biomédicament : on entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle [1].

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAR-T : *Chimeric Antigenic Receptor-T*

CHO : *Chinese Hamster Ovary* ou Cellules Ovariennes d'Hamster

CIDI : Crédit Impôt Développement Industriel

CII : Crédit d'impôt innovation

CIR : Crédit d'impôt recherche

CMO ou CDMO : *Contract (Development and) Manufacturing Organisation* ou Sous-Traitant Pharmaceutique

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

Cellules souches pluripotentes : cellules capables de se différencier en n'importe quel type de cellule

Cellules souches multipotentes : cellules capables de se différencier en un nombre limité de types de cellules

CSM : Cellules stromales mésenchymateuses

CRISPR/Cas9 : *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9*

CSF-ITS : Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

DGE : Direction générale des entreprises

DGOS : Direction Générale de l'Offre des Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DIP : Déficit immunitaire primitif

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

Edition génomique : réparer des mutations génétiques de façon ciblée (CRISPR/Cas9)

ETI : Entreprise de Taille Intermédiaire

Eucaryote : cellules qui possèdent un noyau structuré composé d'ADN

FDA : *Food and Drug Administration*

HAS : Haute autorité de santé

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HIB : *Haemophilus influenzae* type B

Ig : Immunoglobuline

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Innovation de rupture : création d'une nouvelle catégorie d'outils ou de produits changeant radicalement les pratiques habituelles

IPS : *Induced Pluripotent Stem cells* ou cellules Souches Pluripotentes Induites

IUT : Institut Universitaire de Technologie

JEI : Jeune Entreprise Innovante

JEPBI : Jeune Entreprise Productrice de Biothérapies Innovantes

GMPs : *Good Manufacturing Practices*

mAbs : *monoclonal Antibodies* ou anticorps monoclonaux

MTI : Médicaments de Thérapie Innovante

NIMBL : *The National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals*

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

PAT : *Process Analytical Technologies*

PIA : Programme d'Investissements d'Avenir

PME : Petite ou moyenne entreprise

Sérendipité : terme désignant une découverte réalisée par hasard

SGPI : le Secrétariat Général Pour l'Investissement

TALE : Transcription activator-like effector nuclease

Liste des Figures et Tableaux

<i>FIGURE 1 : FRISE CHRONOLOGIQUE DES PROTO-BIOTECHNOLOGIES.</i>	8
<i>FIGURE 2 : FRISE CHRONOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES "CLASSIQUES"</i>	10
<i>FIGURE 3 : FRISE CHRONOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES "MODERNES"</i>	12
<i>FIGURE 4 : FRISE CHRONOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES "NOUVELLES GENERATIONS"</i>	15
<i>FIGURE 5 : DOMAINES D'APPLICATION DES BIOTECHNOLOGIES.</i>	16
<i>FIGURE 6 : CHIFFRE D'AFFAIRES DES PARTS DE BIOTECHNOLOGIES DE LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE MONDIALE</i>	21
<i>FIGURE 7 : PARCOURS DE L'ELABORATION D'UN VACCIN.</i>	25
<i>FIGURE 8 : LES BIOTHERAPIES INNOVANTES.</i>	42
<i>FIGURE 9 : CARTE DES SITES DE BIOPRODUCTION EN FRANCE [18].</i>	50
<i>FIGURE 10 : PRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN ECOSYSTEME DE BIOPRODUCTION.</i>	54
<i>FIGURE 11 : MODE DE FONCTIONNEMENT IDEAL DE LA FILIERE BIOPRODUCTION [70].</i>	71

Introduction

Les biotechnologies ont été découvertes puis utilisées par l'Homme au fil des siècles. Depuis le XIX^{ème} siècle, les connaissances en science fondamentale n'ont cessé de croître de manière exponentielle. Le décodage du code génétique puis l'émergence du génie génétique ont abouti à la bioproduction de l'insuline puis à celle des premiers anticorps monoclonaux qui restent des exemples de révolution thérapeutique du XX^{ème} siècle. Aujourd'hui les médicaments biopharmaceutiques offrent un arsenal thérapeutique face, entre autres, aux maladies inflammatoires et aux pathologies cancéreuses.

Actuellement, 4 nouveaux médicaments sur 10 sont des biomédicaments [2] et la majeure partie de ces derniers se répartissent classiquement en 3 grandes classes thérapeutiques, à savoir les vaccins, les anticorps monoclonaux et les protéines thérapeutiques. A ces 3 classes, nous pouvons ajouter les médicaments de thérapie innovante (ATMP : *Advanced Therapy Medicinal Products*) incluant les thérapies géniques et cellulaires. Les thérapies utilisant des médicaments biotechnologiques sont qualifiées de biothérapies, et bien souvent, contrairement aux thérapies faisant appel à des médicaments plus classiques (relevant de la chimie) elles sont complexes et extrêmement coûteuses.

La crise sanitaire du Covid-19 a 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 contre la Covid-19. Autrefois 1^{ère}, la France occupe dorénavant la 4^{ème} place au classement des leaders pharmaceutiques européens [3]. Alors, quelle est réellement la situation de la filière de la bioproduction en France ? La France a-t-elle les capacités pour répondre aux attentes du marché biopharmaceutique et attirer les *Big Pharma* sur son territoire ? Et qu'est-ce que proposent l'État français et les acteurs de l'écosystème pour améliorer cette situation ?

Ces interrogations sont à l'initiative de cette thèse qui s'articule en 3 parties : l'histoire des biotechnologies pour comprendre l'origine des bioproductions, un état des lieux des sites de bioproduction pharmaceutique en France et un diagnostic de la filière et les perspectives envisagées.

I. Histoire des biotechnologies et des biothérapies

A. Les biotechnologies, origines et définitions

1. *Origines des biotechnologies*

Qu'est-ce que l'on entend par biotechnologie ? Le terme biotechnologie tire son origine de son utilisation, c'est la mise en application du vivant comme outil à des fins d'utilité sociale.

Le terme de biotechnologie a été fondé par Károly Ereky en 1919 dans le livre « Biotechnologie der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung im land wirtschaftlichen Grossbetriebe » [4] (« Biotechnologie de la production de viande, de graisse et de lait dans une exploitation agricole à grande échelle »).

Le concept de biotechnologie d'Ereky [5] se base sur la structure des protéines. Il constate que celles-ci sont composées d'acides aminés. Ces acides aminés se retrouvent dans les protéines végétales ainsi que dans les protéines animales. Cette vision de la biochimie le pousse à penser que le monde du vivant peut être modelable et qu'il offrira de nouvelles technologies applicables à grande échelle au modèle agricole.

2. *Définitions de la biotechnologie*

La biotechnologie couvre un domaine scientifique si vaste qu'il serait réducteur de la contraindre qu'à une seule définition, en voici quelques-unes :

- La FDA (*Food and Drug Administration*) définit la biotechnologie comme « l'application des systèmes biologiques et des organismes à des processus techniques et industriels ».
- La définition du Larousse définit la biotechnologie ou biotechnique comme : « Toute technique utilisant des êtres vivants (micro-organismes, animaux, végétaux), généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques (médicaments, matières premières industrielles) ou pour l'amélioration de la production agricole (plantes et animaux transgéniques ou O.G.M. [organismes génétiquement modifiés]) » [6].

- L'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) définit la biotechnologie comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

B. Les proto-biotechnologies

Nous allons nous arrêter sur les grandes dates et acteurs ayant eu un impact majeur sur l'évolution des biotechnologies, et sur leur utilisation dans le domaine de la santé.

Depuis des siècles, l'Homme se sert du vivant pour répondre à ses besoins. L'histoire des biotechnologies est le fruit de l'évolution des connaissances et des mises en application du monde du vivant à des fins d'utilités sociales. La révolution agricole a poussé l'Homme à stocker des matières premières, mais aussi à transformer des produits, transformations d'abord accidentelles puis maîtrisées avec le temps. L'histoire des biotechnologies ou des « technologies de bioconversion » regroupe plusieurs périodes.

La première période est celle des « proto-biotechnologies » s'étalant du néolithique jusqu'aux abords du 18^{ème} siècle. Cette période est représentée par la frise chronologique de la figure 1. Ces proto-biotechnologies sont apparues dans les débuts de l'agriculture avec la fabrication du pain, des fromages et de boissons alcoolisées, produits issus du bioprocédé de fermentation [7].

Le pain, comme la bière, sont issus de la fermentation opérée par les levures (*Saccharomyces cerevisiae*). Le processus de fermentation pour obtenir du vin est plus complexe. La fermentation est due à l'action des levures et des bactéries sur des composés fermentescibles, comme les sucres. Dans ces processus, il existe deux types de fermentation : alcoolique (opérée par les levures) et malolactique (réalisée par les bactéries).

Le processus de fermentation a permis et permet encore de produire des denrées à grande échelle. Ces exemples de productions, issus des biotechnologies, sont les prémices de ce que l'on va appeler plus tard la bioproduction.

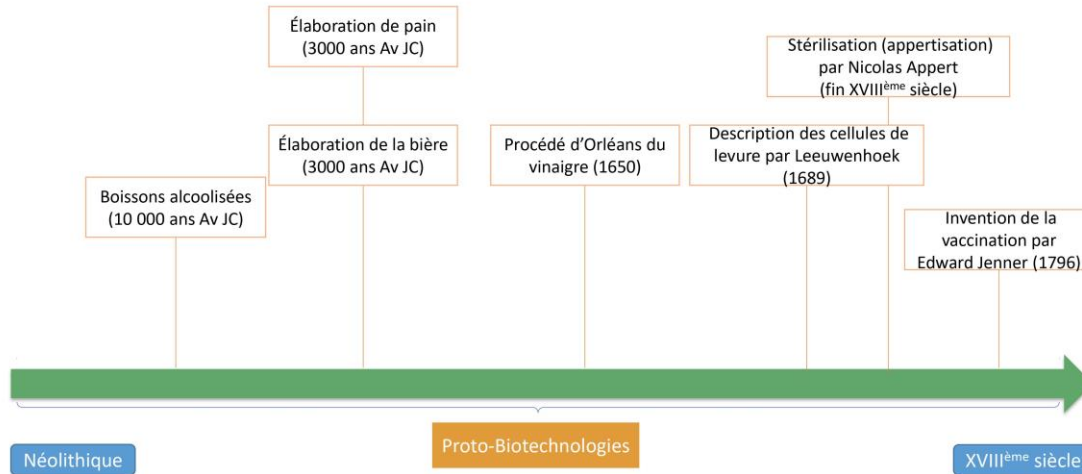


Figure 1 : Frise chronologique des proto-biotechnologies.

C. Les biotechnologies classiques (XIX^{ème} siècle)

Suite aux « proto-biotechnologies », apparaît la période intermédiaire des « biotechnologies classiques », c'est celle de Louis Pasteur et de l'étude des micro-organismes. Cette époque est reproduite par la frise chronologique de la figure 2.

En 1857, c'est en étudiant des cristaux de paratartrite que Louis Pasteur (chimiste) a découvert la dissymétrie moléculaire (à l'origine de la stéréochimie). Au cours de l'une de ses expériences, il observa une solution d'acide paratartrique ayant fermenté. Ne retrouvant que de l'acide tartrique gauche, il constata que l'acide paratartrique s'était divisé en acide tartrique gauche et droit. Il en conclut que l'acide tartrique droit s'était décomposé à cause des micro-organismes présents dans la solution.

C'est à travers les expériences les plus variées que Louis Pasteur réfuta la théorie de la génération spontanée¹ [8], ce qui permit d'affirmer le rôle et la spécificité des micro-organismes dans certaines maladies.

Le développement des sciences microbiologiques par Pasteur et d'autres acteurs a permis « la transformation radicale des biotechnologies, d'art en science appliquée, de pratique artisanale en pratique industrielle » [9].

¹ Génération spontanée : hypothèse selon laquelle un être vivant pourrait apparaître sans ascendant ni parent.

Afin d'aider les distillateurs d'alcool de betterave dans le nord de la France, les travaux sur les fermentations alcooliques de Pasteur de 1857 à 1862 ont permis de standardiser les rendements d'alcool de betterave.

Le lait a connu une production à une échelle industrielle, qui n'aurait jamais vu le jour sans le principe de la stérilisation (ou appertisation) inventé par Nicolas Appert à la fin du XVIII^{ème} siècle. La stérilisation élimine les germes pathogènes et assure la manipulation, la conservation et la consommation du lait.

La pasteurisation, brevetée pour le vin en 1865 par Pasteur, est différente de la stérilisation, elle permet d'éliminer les bactéries pathogènes mais ne tue pas les formes végétatives de ces bactéries. A l'origine, c'est Alfred de Vergnette qui a appliqué cette méthode au vin et s'est rendu compte que celui-ci se conservait plus longtemps et ne « tournait pas au vinaigre ». En 1886, le chimiste allemand Franz von Soxhlet va appliquer cette méthode au lait et révolutionner sa production.

Du point de vue de la santé, Louis Pasteur a défini les bases de l'hygiène personnelle et sociale [8]. Il est à l'origine de la chirurgie moderne, ses travaux sur la fermentation ont permis la préconisation de l'asepsie lors d'interventions chirurgicales.

C'est entre 1877 et 1887 que Louis Pasteur va utiliser la microbiologie pour l'appliquer à la médecine et à la chirurgie. Edward Jenner ayant découvert la vaccination, Louis Pasteur va appliquer cette méthode pour combattre plusieurs maladies comme la rage, le choléra des poules, le charbon des moutons et le rouget du porc. Il utilise les agents infectieux (vieillis au contact de l'oxygène de l'air) pour les inoculer aux patients afin de provoquer leur immunisation vis-à-vis de la maladie concernée.

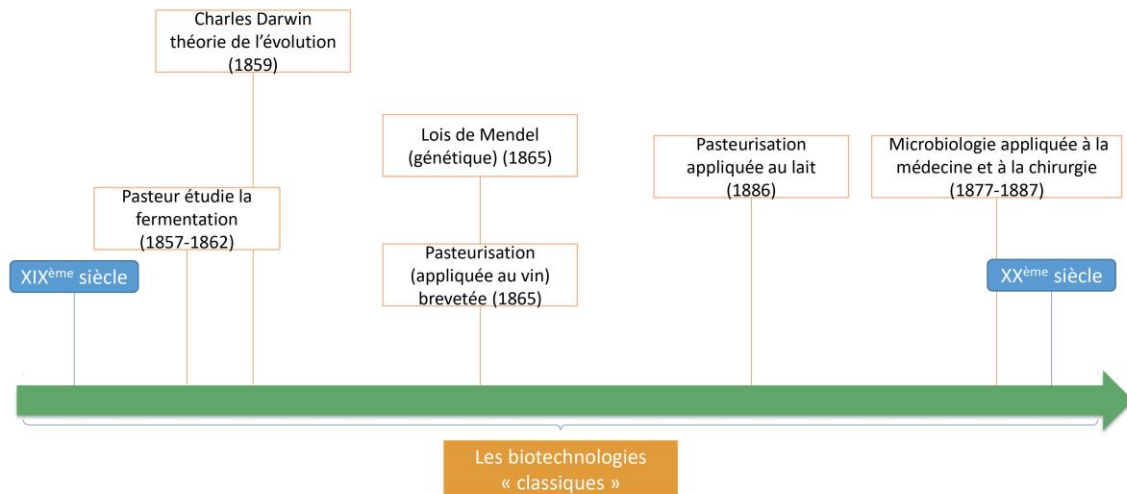


Figure 2 : Frise chronologique des biotechnologies "classiques".

D. Les biotechnologies modernes (XX^{ème} siècle)

Les biotechnologies modernes débutent après la Seconde Guerre Mondiale mais avant cette tragédie, en 1928 une avancée scientifique majeure fait son apparition, les antibiotiques.

C'est Alexander Fleming qui a découvert par sérendipité² la pénicilline. Au cours d'une expérience sur la famille des staphylocoques, il oublie de nettoyer les boîtes de Petri contenant les bactéries avant de partir en vacances. À son retour, il remarque que l'une des boîtes de culture de staphylocoques est contaminée par une moisissure. Il s'aperçoit qu'au contact de cette moisissure les bactéries sont neutralisées voir détruites. Il s'agit de *penicillium notatum*, une moisissure qui était étudiée un étage plus bas, dans le laboratoire de mycologie. Ces extraits détruisent non seulement les staphylocoques, mais aussi les pathogènes responsables de la scarlatine, de la pneumonie, de la méningite et de la diphtérie. Alexander Fleming n'ayant pas les moyens d'extraire le principe actif, ses études sont laissées à l'abandon.

Dix ans plus tard, Howard Florey et Ernst Chain s'intéressent à la pénicilline et, au bout de 3 ans de recherche, arrivent à isoler le principe actif. Le rendement et les

² Sérendipité : terme désignant une découverte réalisée par hasard.

quantités produites étant trop faibles, les deux scientifiques se rendent aux Etats-Unis afin d'être aidés par Norman Heatley.

La méthode de production va changer radicalement (techniques, substrats, culture en milieu submergé), une nouvelle souche appelée *penicillium chrysogenum* est utilisée et produit jusqu'à 200 fois plus de pénicilline que *penicillium notatum*. La production de pénicilline passe de bouteilles individuelles d'un litre et des rendements de 0,0001%, à des cuves de 50 000 litres et des rendements de 90%. D'abord réservée à l'effort militaire, la pénicilline devient disponible à grande échelle à la fin des années 1940 [10].

C'est l'une des premières bioproductions appliquées au domaine de la santé. La production industrielle de la pénicilline a permis de révolutionner la médecine d'après-guerre et de soigner de nombreuses maladies.

Par la suite, l'industrie biotechnologique a voulu utiliser les enzymes. Les premières applications des enzymes ont été la fabrication d'édulcorants, comme le sirop de fructose à partir du blé, et l'utilisation de lipases et de protéases dans les lessives pour l'élimination des taches difficiles. Ces avancées ont conduit à l'utilisation d'enzymes spécifiques obtenues par manipulation génétique de microorganismes, annonçant la seconde génération des biotechnologies modernes.

La figure 3 résume la période après la Seconde Guerre Mondiale, où les connaissances du vivant et les progrès technologiques s'accélérent. Voici quelques exemples de dates importantes :

- 1941 : Correspondance un gène / une enzyme
- 1952 : l'ADN est le support de l'information génétique
- 1953 : Watson et Crick découvre la structure hélicoïdale de l'ADN
- 1955 : Décryptage de la structure chimique de l'insuline par Frederick Sanger
- 1958 : Dogme central de la biologie moléculaire³
- 1960 : Découverte de L'ARN messenger
- 1966 : Déchiffrage du code génétique de l'ADN

³ Le Dogme centrale de la biologie moléculaire décrit le flux de l'information génétique de l'ADN aux protéines via l'ARN messenger.

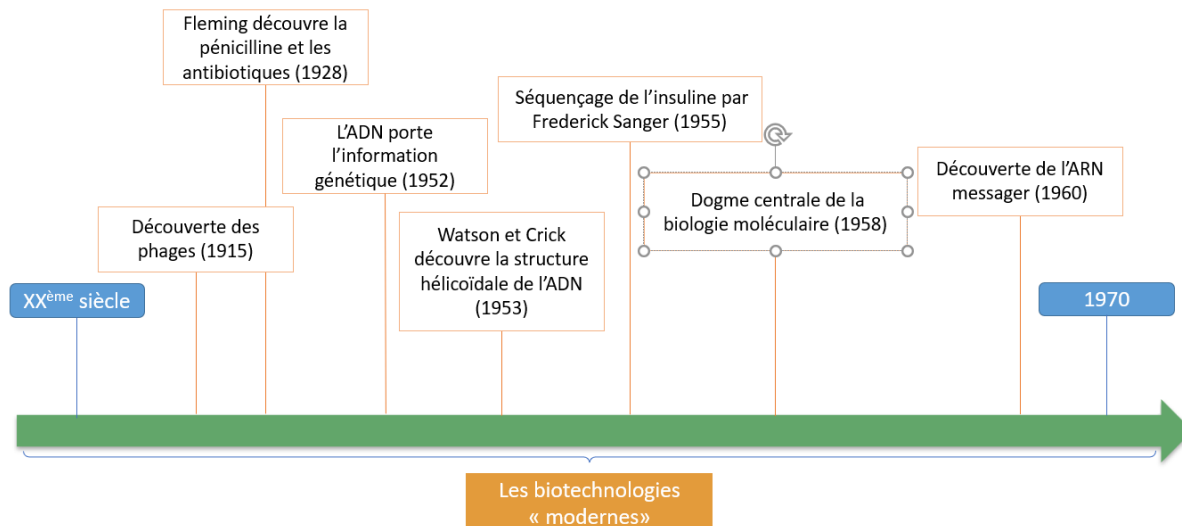


Figure 3 : Frise chronologique des biotechnologies "modernes".

E. Les biotechnologies de nouvelle génération

Après 1970, trois grandes révolutions génétiques ont bouleversé le monde des biotechnologies et de ce fait la bioproduction industrielle pharmaceutique. Ces trois tournants sont indiqués dans la frise chronologique de la figure 4. Ces révolutions sont le fruit du progrès fulgurant des connaissances du métabolisme des cellules vivantes et de la manipulation génétique. La nouvelle capacité des scientifiques à manipuler l'information génétique a entraîné un accroissement exponentiel du nombre d'entreprises biotechnologiques se consacrant aux techniques de l'ADN recombinant. L'objectif de ces entreprises naissantes a été de fabriquer des produits pharmaceutiques tels que l'insuline, les interférons, les anticorps monoclonaux ou encore les plasmides activateurs. Ces produits auparavant trop complexes et trop chers à obtenir, ont donc été développés à l'échelle industrielle.

1. L'insuline

L'insuline est une protéine sécrétée par le pancréas afin de réguler la concentration de glucose dans le sang. Chez les patients atteints du diabète de type I cette protéine est absente. C'est la première protéine issue des biotechnologies modernes et améliorée par les biotechnologies de nouvelle génération.

En 1921, Frederick Banting et Charles Best ont bouleversé le traitement du diabète en testant des extraits pancréatiques sur des chiens diabétiques, ils obtiennent des extraits aux effets hypoglycémisants [11]. En 1922, la première injection d'extrait pancréatique est réalisée sur l'homme. Dès 1923, les laboratoires se mettent à produire de l'insuline extraite de pancréas de bœuf et de porc. Puis l'extraction de l'insuline s'améliore au fur et à mesure des années, et en 1978 la première start-up de biotechnologie Genentech [12] parvient au clonage et à l'expression du gène humain de l'insuline. C'est l'étape clé pour produire de l'insuline par génie génétique. La première insuline humaine obtenue par génie génétique est mise sur le marché en 1982 par le groupe pharmaceutique Eli Lilly [13].

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, les chercheurs continuent d'améliorer le quotidien des diabétiques et espèrent demain vaincre la maladie. La bioproduction d'insuline a pu se perfectionner grâce aux progrès scientifiques et technologiques des biotechnologies de nouvelle génération. C'est un exemple de biotechnologie ayant réussi son transfert technologique à une dimension industrielle.

2. Les anticorps monoclonaux

La sérothérapie découverte en France en 1888 par Héricourt et Richet et en Allemagne en 1890 par Von Behring, a été instantanément utilisée chez l'humain pour traiter la diphtérie par Von Behring en 1891 et par Emile Roux en 1894. Durant le XX^{ème} siècle, les anticorps polyclonaux (issus de sérum animal puis humain) ont été largement utilisés pour prévenir ou traiter des maladies infectieuses (diphtérie, tétanos, rage). Lors de la Seconde Guerre Mondiale la sérothérapie antitétanique a permis de sauver des centaines de milliers de vies [14].

En 1975 Alexis Kohler et César Milstein ont inventé une technique permettant d'isoler puis d'immortaliser des cellules plasmocytaires productrices d'anticorps. Ce procédé a permis d'aboutir à la production d'un anticorps unique pouvant reconnaître qu'un seul épitope⁴. Puis, en 1986, le muromonab-CD3 (OKT3) a été le premier Anticorps Monoclonal (AcM) produit à grande échelle par un hybridome⁵, indiqué dans la prévention du rejet aigu des allogreffes.

⁴ Déterminant antigénique reconnue par un paratope (partie variable d'un anticorps).

⁵ Hybridome : cellule issue de la fusion d'une cellule lymphoïde avec une cellule tumorale de myélome.

Entraînant une immunisation rapide contre les protéines xénogéniques, les AcM de première génération (murins) ont été rapidement manipulés génétiquement pour diminuer leur immunogénicité. Cette manipulation génétique a conduit à des AcM dits « chimérisés » (humanisés). Puis, des AcM « humains » ont été produits car moins immunogènes que leurs prédécesseurs.

Les AcM ont diverses fonctions (cytolytiques, agonistes, neutralisants ou bloquants) et sont indiqués dans différentes maladies (anti-inflammatoire, anti-tumorales, etc...). Au cours des 40 dernières années, les travaux sur les anticorps thérapeutiques ont été récompensés par l'obtention de plusieurs prix Nobel de Médecine, un noble exemple de réussite pour la recherche. Les AcM représentent actuellement la majorité des médicaments innovants et les anticorps anti-points de contrôle (ciblant les voies inhibitrices de la réponse immunitaire), utilisés notamment dans le traitement de cancers, sont à la fois une révolution conceptuelle et un espoir pour les patients [14]. A la suite de cette première révolution de la génétique moléculaire, illustrée par les anticorps monoclonaux et l'insuline dans l'ère du génie génétique, la seconde révolution a vu le jour avec le séquençage massif des génomes et l'avènement de la génomique débouchant sur le séquençage complet du génome humain en 2003. Enfin, une autre avancée majeure apparaît dans les années 2000 qui offre la possibilité d'éditer les génomes de manière précise et ciblée notamment à travers des technologies de type TALE (*Transcription activator-like effector nuclease*) et CRISPR/Cas 9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9*).

3. CRISPR/Cas9

En 2012, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna mettent au point une technique qui va révolutionner le monde de la génétique. Le système CRISPR/Cas9 a été découvert chez les bactéries chez lesquelles c'est un système de défense contre les bactériophages. Ce système est utilisé en génie génétique comme un ciseau moléculaire capable de couper l'ADN à un endroit précis du génome à l'aide d'un « ARN guide » (qui cible une séquence d'ADN), et ceci dans n'importe quel type de cellule. Ces cassures au sein de l'ADN peuvent servir à inactiver des gènes mais également à introduire de nouvelles séquences d'ADN grâce aux systèmes de réparation de la cellule par jonction d'extrémités non homologues ou encore par recombinaison homologue. Cette technique possède un domaine d'application thérapeutique extrêmement large et elle est déjà utilisée dans les maladies

neuromusculaires comme la dystrophie musculaire congénitale ou encore la myopathie de Duchenne.

Toutefois, cette révolution de l'édition génomique soulève des questions éthiques importantes. C'est pourquoi les chefs de file en génétique, les experts internationaux de la médecine, de l'éthique et du droit, ont publié concurremment un ensemble de lignes directrices visant à border la recherche.

Il s'agit d'un admirable exemple de recherche fondamentale ayant débouché sur une découverte de grande ampleur applicable dans de nombreux autres domaines scientifiques. Cette découverte annonce peut-être la troisième révolution génétique en biotechnologies de nouvelle génération et apportera, à coup sûr, son lot de nouveaux défis pour de futurs traitements thérapeutiques.

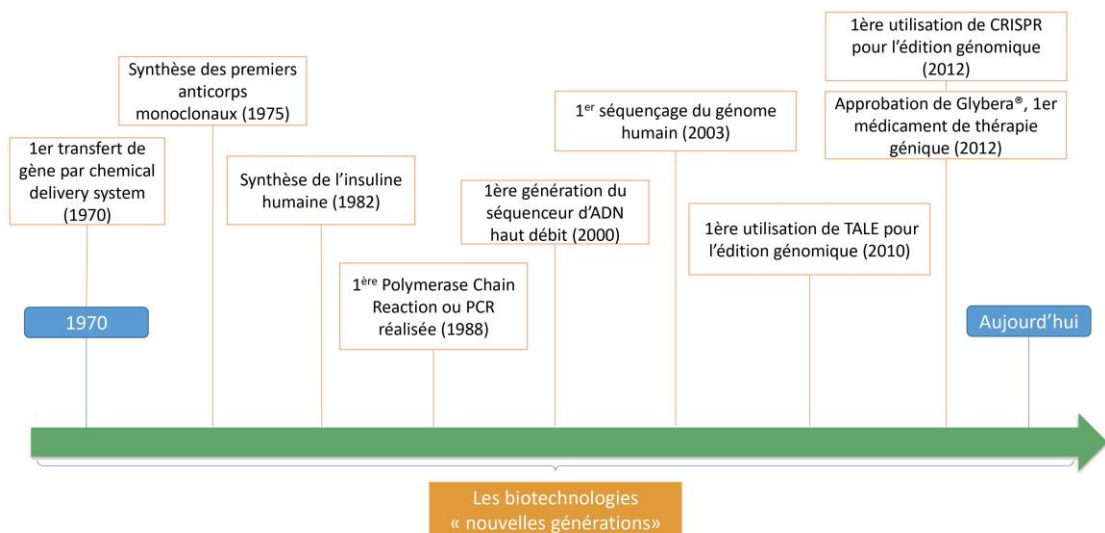


Figure 4 : Frise chronologique des biotechnologies "nouvelles générations".

F. Classification des Biotechnologies

Il est possible de représenter les biotechnologies comme un arbre prenant racine dans les sciences biologiques (telles que la microbiologie, la génétique, la

biologie cellulaire et moléculaire, la biochimie...) et dont les branches s'articuleraient autour du génie chimique des procédés au sens large.



Figure 5 : Domaines d'application des biotechnologies.

La diversité des biotechnologies a conduit les scientifiques à les classer en 6 domaines d'application majeurs, chacun caractérisé par une couleur :

- Biotechnologies Rouges ou Santé : application médicale, santé humaine, cosmétique et industrie pharmaceutique. Exemple : les médicaments biologiques tels que les anticorps thérapeutiques.
- Biotechnologies Vertes ou Végétales : elles s'appliquent à l'agriculture et à l'alimentation, mais elles investissent aussi d'autres domaines (production d'énergie et production de biomatériaux).
- Biotechnologies Blanches ou Industrielles : emploi de systèmes biologiques comme alternative aux procédés chimiques classiques. Exemples d'applications : carburants, dissolvants, construction, textile, etc.
- Biotechnologies Jaunes ou Environnement : protection de l'environnement, et traitement ou élimination des pollutions dans l'air, l'eau ou la terre.
- Biotechnologies Bleues ou Maritimes : produits en lien avec la biodiversité marine : santé, cosmétique, aquaculture, agro-alimentaire.
- Biotechnologies Oranges ou Enseignement : cherchent à promouvoir l'enseignement et l'éducation autour des biotechnologies.

A noter qu'appartenir à une couleur ne disqualifie pas une biotechnologie dans un autre domaine. Ces couleurs ont été proposées par l'Europe, ces domaines sont aussi connus sous des termes anglais : healthcare biotech (rouge), agrifood biotech (vert), industrial biotech (blanche)...

II. État des lieux des bioproductions de santé en France

Les biotechnologies sont à l'origine de nombreuses avancées scientifiques. Davantage maîtrisées, elles ont et joueront un rôle majeur dans le domaine de la santé. Cela fait maintenant 40 ans que le premier biomédicament a été commercialisé. Depuis, les outils de diagnostic et les médicaments issus des biotechnologies se sont imposés comme produits de rupture de l'innovation thérapeutique.

A. Qu'est-ce que la bioproduction ?

Une bioproduction est un processus global de transformation de matière première en un produit d'intérêt, *via* un catalyseur biologique. Ce biocatalyseur peut être une cellule ou une enzyme. Dans le domaine de la santé, la bioproduction concerne la fabrication de médicaments à partir de matières premières d'origine biologique ou par la mise en œuvre de biotechnologies [15].

Les biomédicaments sont : « des médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus des recherches les plus fondamentales en biotechnologies. On nomme biomédicaments, les vaccins, les anticorps et autres protéines thérapeutiques produits par, ou à partir de, microorganismes vivants (virus, bactéries ou cellules). Les médicaments de thérapie innovante regroupent les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ainsi que ceux issus de thérapies innovantes combinées» [16].

Ici les termes médicaments biopharmaceutiques ou médicaments bioproduits englobent les biomédicaments (vaccins, AcM, protéines) ainsi que les médicaments de thérapie innovante issus des biothérapies.

La bioproduction regroupe la manufacture des vaccins, des protéines recombinantes, de l'extraction protéique, ainsi que les ATMPs. Ces produits biologiques sont si complexes qu'ils ne peuvent être produits que par des organismes vivants. Par exemple certains d'entre eux ne peuvent être fabriqués que par des cellules eucaryotes.

Ainsi la bioproduction se fondant sur les caractéristiques spécifiques du vivant, s'accompagne de problématiques et de questionnements différents de ceux liés à la production chimique classique.

Pour plus de précision, voici la définition de la bioproduction donnée par le Conseil général de l'économie, de l'industrie, de l'énergie et des technologies : « On entend par bioproduction industrielle, tous les procédés qui font intervenir des organismes biologiques, en particulier des micro-organismes (bactéries, levures champignons, algues unicellulaires). Les applications fournissent des produits inertes ou vivants pour l'alimentation, la nutrition, la santé, la chimie, les matériaux, l'environnement ou l'énergie, à partir de tout type de biomasse d'origine agricole, forestière, marine ou cellulaire, ou de flux secondaires des industries correspondantes » [16].

1. Naissance de la bioproduction industrielle

La bioproduction à l'échelle industrielle tire son origine de l'extraction de protéines d'origine humaine ou animale dans un premier temps. Puis, dans les années 1970-1980, la révolution des techniques génétiques donnera naissance aux protéines recombinantes. Le transfert de gène par transformation bactérienne a rendu possible la production de la première protéine recombinante thérapeutique : l'insuline.

L'hormone de croissance est un autre exemple de protéine pour laquelle la production d'une hormone synthétique a fait évoluer la bioproduction. La protéine était à l'origine, extraite en faibles quantités d'hypophyses de cadavres humains et les extraits recueillis pouvaient être contaminés et provoquer la maladie de Creutzfeldt-Jakob (maladie à prions). L'alternative a consisté à produire l'hormone de croissance humaine par génie génétique (tout comme dans le cas de l'insuline) pour en obtenir de larges quantités tout en éradiquant les risques de contaminations par le prion.

C'est à la fin des années 1990 que les anticorps monoclonaux prennent un essor considérable (innovation de rupture⁶) et changent les infrastructures industrielles. On passe d'une production en grammes à une production en kilogrammes avec des bioréacteurs de plusieurs milliers de litres [17].

2. Les médicaments bioproduits

Les médicaments biopharmaceutiques ciblent généralement des pathologies chroniques. Le domaine thérapeutique où les biomédicaments et les médicaments de thérapies innovantes candidats sont les plus nombreux est celui de l'oncologie. La palette de possibilités thérapeutiques offerte par les médicaments bioproduits permet

⁶ Innovation de rupture : création d'une nouvelle catégorie d'outils ou de produits changeant radicalement les pratiques habituelles.

également de proposer des solutions pour des maladies inflammatoires chroniques, des maladies métaboliques, des troubles de la coagulation, etc....

L'intérêt des médicaments bioproducts est triple. Ils permettent de synthétiser des produits biologiques jusque-là impossible à réaliser par synthèse chimique classique. En les associant avec d'autres médicaments issus de la chimie « classique », ils permettent de diminuer la toxicité de certains traitements. Enfin, malgré le coût élevé des bioproductions et des biothérapies, certaines permettent quelques fois de définitivement guérir de la maladie (exemple de thalassémies où le gène globine défectueux est réparé).

B. État du marché des médicaments biopharmaceutiques

Le marché pharmaceutique international est évalué à environ 1140 milliards de dollars en 2017 d'après *Grand View Research* et il continuera d'augmenter dans les années à venir, de l'ordre de 6% par an. Le marché est dominé par les Etats-Unis avec presque 400 milliards de dollars de dépense, la Chine est à plus de 100 milliards, l'Europe est à environ 180 milliards et la France à 37,15 milliards [16].

Le marché international des médicaments biopharmaceutiques représente 51% des médicaments en cours de développement. En effet, sur les 8600 médicaments candidats en cours de développement des industries pharmaceutiques, 56% sont des médicaments biopharmaceutiques [16].

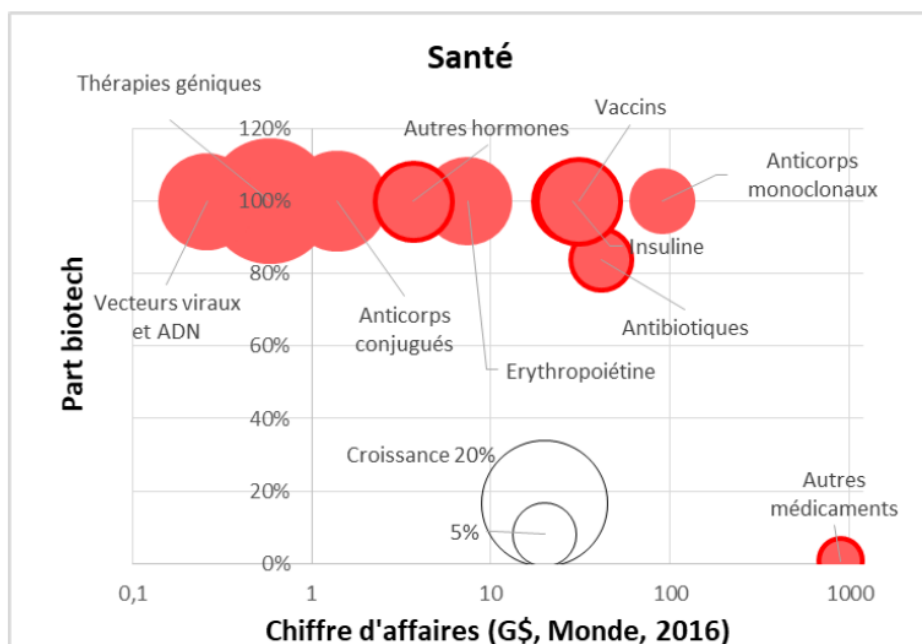


Figure 6 : Chiffre d'affaires des parts de biotechnologies de la production pharmaceutique mondiale

La figure 6 présente la répartition du chiffre d'affaires des parts des biotechnologies selon les classes pharmaceutiques au niveau mondial pour l'année 2016. Les cercles représentés sur la figure sont proportionnels aux taux de croissance annuel [16] et montrent la forte propension à croître du chiffre d'affaire mondial investi dans les biotechnologies en 2016.

Bien que les principaux sites de bioproduction soient regroupés aux Etats-Unis, en Suisse et en Allemagne, 32 sites de bioproductions existent en France [18]. Malgré un contingent de médicament chimique important, soit 224 sites de production pharmaceutique [15], la France tente de développer et de mettre au point de nouveaux médicaments biopharmaceutiques.

En 2018, avec 530 médicaments biopharmaceutiques candidats, la France ferme la marche du podium européen (derrière le Royaume-Unis et l'Allemagne). Les thérapies à base d'anticorps représentent 169 des 530 médicaments biologiques en cours de développement. Le domaine d'activité des entreprises biopharmaceutiques françaises est composé de 705 compagnies [19]. Aujourd'hui, la bioproduction pharmaceutique emploie 8463 personnes en France avec une répartition majeure, soit 60%, des emplois dans la bioproduction de vaccins [3].

Les médicaments issus des biotechnologies offrent de nouveaux espoirs. Au cours des 5 dernières années, le nombre de médicaments entrant en phase préclinique a

augmenté de 33% pour les thérapies géniques : 17% pour les thérapies cellulaires et de 11 % pour les anticorps thérapeutiques [19]. L'oncologie est la première aire thérapeutique recherchée par les sociétés de biotechnologie, vient ensuite l'aire des maladies infectieuses et celles du système nerveux central.

Les *big pharma* ont compris qu'il était nécessaire de transformer le paysage de la production pharmaceutique chimique en bioproduction innovante afin d'épauler l'avancée des biotechnologies. A titre d'exemple, depuis 5 ans Sanofi a investi plus d'un milliard d'euros dans 6 projets de biotechnologies [15].

Le coût de production élevé de ces médicaments risque de modifier l'accès universel aux soins tel que l'on connaît aujourd'hui⁷. C'est dans ce contexte que l'État français a annoncé le 29 juin 2021 un plan d'investissement de 7 milliards d'euros dont 275 millions seront alloués exclusivement pour les biothérapies. Cet investissement intervient à un moment crucial de la transformation du paysage de la production pharmaceutique.

Dans ce contexte de marché international très compétitif, il est intéressant de réaliser un état des lieux des implantations d'unités de bioproduction de lots cliniques, c'est-à-dire dès la phase I, et de lots commerciaux en France. L'objectif est d'avoir une vision globale des biomédicaments produits sur le sol français, afin de pouvoir positionner la France au sein du marché international et d'aborder ses forces et ses faiblesses face au défi que représentent les bioproductions pharmaceutiques de demain.

Les bioproductions de médicaments auxquelles nous allons nous intéresser porteront sur 4 grandes classes biopharmaceutiques :

- Les vaccins
- Les anticorps
- L'extraction protéique
- Les ATMPs (principalement les thérapies géniques et les thérapies cellulaires)

Voici le classement international des 3 compagnies développant le plus de biomédicaments appartenant aux 4 classes biopharmaceutiques précitées [19] :

Vaccins :

⁷ Annexe 1 : Développement d'un médicament issu des biotechnologies.

1. Merck
2. GSK
3. Johnson&Johnson

Anticorps :

1. Bristol Myers Squibb
2. Roche
3. AstraZeneca

Protéines :

1. Novo Nordisk
2. Pfizer
3. Reliance Life Sciences

ATMPs :

1. Bristol Myers Squibb
2. Gilead
3. Novartis

En parallèle de ce classement, il est important de mettre en avant les entreprises exploitantes et sous-traitantes produisant le plus de médicaments biopharmaceutiques au niveau mondial, voici leur classement [19] :

Compagnies exploitantes :

1. Roche
2. Sanofi
3. GSK
4. AMGEN
5. Pfizer

Compagnies sous-traitantes :

1. Lonza
2. Boehringer Ingelheim
3. FUJIFILM Diosynth biotechnologies
4. AGC Biologics
5. Patheon by Thermo Fisher Scientific

A noter que Sanofi, une société française, est en deuxième position du classement concernant les entreprises exploitantes produisant le plus de médicaments

biopharmaceutiques. Du fait de son histoire, la France a occupé et occupe toujours une place majeure dans la production de vaccins, la majeure partie de ces vaccins étant produits par Sanofi Pasteur en France.

C. Bioproduction des vaccins en France

La vaccination a souvent une double dimension de protection : individuelle et collective. Les vaccins sont des biomédicaments, ils ont un impact bénéfique majeur pour la santé publique car ils permettent d'éviter la prolifération de maladies et d'épidémies. Selon l'OMS, 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année grâce à la vaccination. A noter que la vaccination a permis d'éradiquer la variole et est en passe de faire disparaître la poliomyélite.

1. Définition et principes d'actions des vaccins

Le vaccin permet de stimuler le système immunitaire de manière à obtenir une réponse spécifique de l'organisme contre un antigène, qu'il soit viral, bactérien, cellulaire ou même moléculaire. La majorité des vaccins renferment une forme atténuée ou inactivée du micro-organisme provoquant la maladie, c'est ce que l'on appelle l'antigène.

Les micro-organismes, bactéries ou virus, contenus dans un vaccin déclenchent une réponse immunitaire qui impliquent les globules blancs et plus précisément les lymphocytes T et B. Si le patient vacciné rencontre à nouveau la maladie, son système immunitaire produira rapidement des anticorps reconnaissant les antigènes de la maladie. La durée de l'immunité varie selon le type de maladie et de vaccin.

De récents vaccins ne contiennent plus d'antigènes mais des informations indiquant aux cellules du corps comment synthétiser un antigène identique à une partie d'un virus réel. Deux types de vaccins sont porteurs de cette information :

- Vaccin à ARNm codant un antigène viral
- Vaccin à vecteur viral contenant une partie du matériel génétique d'un virus

Une fois l'antigène synthétisé par les cellules du corps, le système immunitaire reconnaît l'antigène et fabrique des anticorps dirigés contre cet antigène [20].

2. Les étapes clés de la fabrication d'un vaccin

La fabrication d'un vaccin est un processus qui prend du temps. Il faut généralement compter entre 6 et 36 mois pour la production, le conditionnement et la livraison aux répartiteurs. Les étapes clés de la fabrication d'un vaccin sont reprises dans la figure 7. Lors de la manufacture des vaccins, 70% du temps est dédié aux tests qualité et au fait que ces tests peuvent varier d'un pays à l'autre [21]. Il faut également prendre en compte les contraintes externes, comme une forte demande, une augmentation des exigences de qualité des organisations mondiales de la santé et des maladies émergentes, pouvant avoir un impact sur la confection des vaccins.

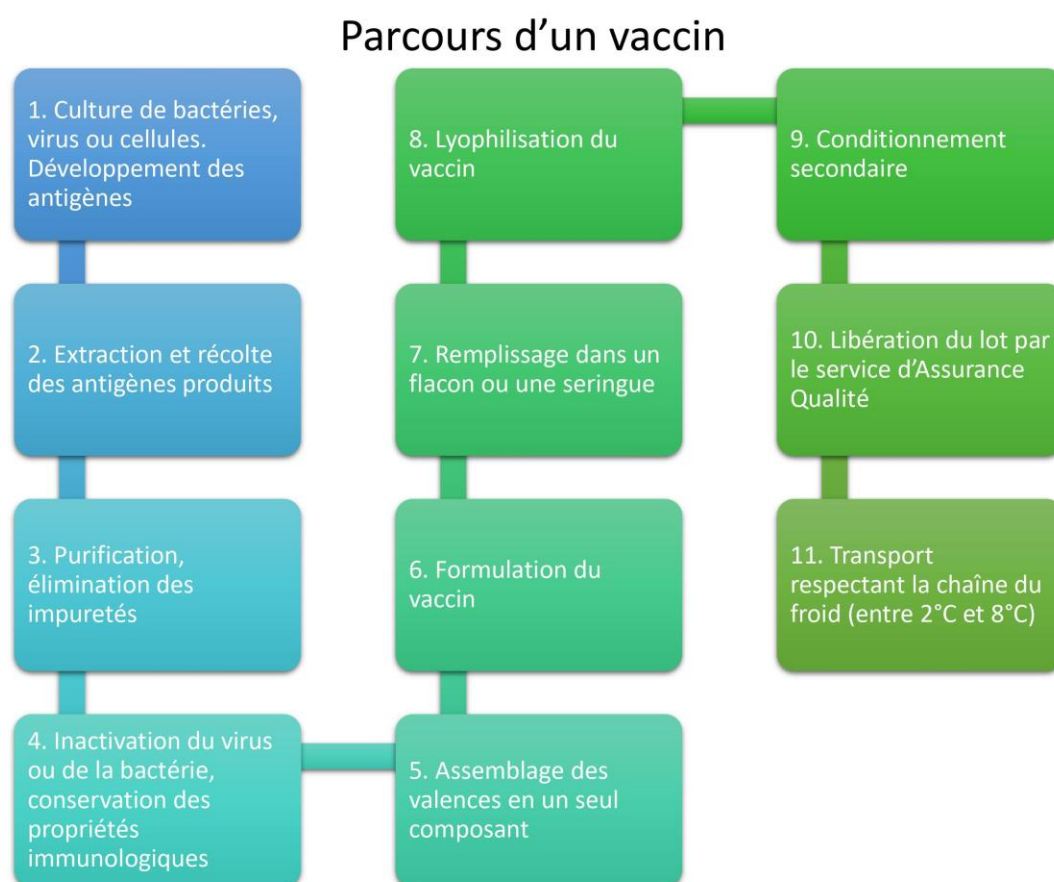


Figure 7 : Parcours de l'élaboration d'un vaccin.

3. Répertoire des entreprises fabricant des vaccins

Les informations relatives aux sites de production, le type de production (substances produites), le type d'activité (pour des tiers, mixte ou en propre) et le nombre de salariés sont extraits de plusieurs études et/ou articles [3] [19] [22] [23].

1. *Sanofi Pasteur, Val-de-Reuil*

Production : Vaccins / Type d'activité : En Propre⁸ / Nombre de salariés : 2205

Au niveau mondial, Sanofi Pasteur produit des vaccins contre différentes maladies infectieuses : coqueluche, diphtérie, grippe, hépatites A et B, poliomyélite, tétanos, rage, typhoïde, fièvre jaune et les infections à *Haemophilus influenza* de type B [24].

Le site de Sanofi Pasteur à Val-de-Reuil est le 1^{er} producteur mondial de vaccins contre la grippe saisonnière. Le site de production produit aussi des vaccins contre la fièvre jaune et la rage. Il est le centre mondial de distribution des vaccins de Sanofi Pasteur. Il garantit également la formulation, la répartition et le conditionnement des vaccins contre de nombreuses maladies telles que la poliomyélite, la coqueluche, la méningite, le tétanos, la diphtérie, les hépatites et la dengue [25].

2. *Naobios (Clean Cells), Saint-Herblain*

Production : Vaccins / Type d'activité : Mixte / Nombre de salariés : 47

Naobios, connue aussi sous le nom de BE Vaccines, était la filiale française du groupe pharmaceutique indien Biological E Limited, mais en 2019, la société a été rachetée par Clean Cells. Fondée en 2005, l'unité pilote de bioproduction avait pour volonté d'activer le développement technique de vaccins viraux contre la rougeole, la rubéole et la poliomyélite. Clean Cells va poursuivre son exercice par une offre de services en développement de procédés et production de lots cliniques de vaccins viraux [26].

3. *Sanofi Pasteur, Marcy-l'Etoile*

Production : Vaccins / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 3490

A Marcy-l'Etoile, le site de production de Sanofi Pasteur est l'un des plus grands au monde en ce qui concerne la recherche, le développement et la production de vaccins. Voici la liste des vaccins produits sur le site :

- Maladies bactériennes : diphtérie, fièvre typhoïde, infections à *Haemophilus influenzae* type B (Hib), tétanos, coqueluche

⁸ En Propre : laboratoire produisant pour son propre compte.

- Maladies virales : hépatite A, poliomyélite, rage

Sanofi a annoncé investir 120 millions d'euros sur le site de Marcy-l'Etoile. Cet investissement concerne la construction d'un futur bâtiment de R&D dédié au développement de nouveaux vaccins.

4. Sanofi Pasteur, Neuville-sur-Saône

Production : Vaccins / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 208

Sanofi Pasteur à Neuville-sur-Saône est un site entièrement dédié à la production biotechnologique de vaccins, c'est le 1^{er} centre mondial de production de vaccin contre la dengue.

En juin 2020 Sanofi a annoncé le projet « Evolutive Vaccine Facility » (EVF) à Neuville sur Saône, cela représente un investissement de 490 millions d'euros sur 5 ans, la création de ce nouveau site industriel fera appel aux technologies les plus innovantes dans le domaine de la production de vaccins. Les nouvelles unités de production permettront de concevoir 3 à 4 vaccins en même temps, contre un seul dans les sites industriels actuels [27].

5. Bio Elpida, Saint-Priest

Production : Vaccins / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 20

Bio Elpida est un sous-traitant biopharmaceutique spécialisé dans la thérapie cellulaire et plus précisément dans le développement de vaccins anticancéreux autologues ou allogéniques.

Les vaccins anticancéreux autologues sont produits à partir d'un prélèvement contenant les cellules cancéreuses du patient, ces cellules sont traitées *in vitro* (culture, irradiation, marquage...) avant d'être réinjectées à ce même patient. Les cellules traitées vont entraîner une réponse immunitaire détruisant les cellules tumorales présentes chez le patient.

Bio Elpida participe actuellement au développement et à la production de vaccins anticancéreux. La société a fortement contribué au premier vaccin thérapeutique contre le glioblastome (essai clinique en phase II aux Etats-Unis) [28].

6. *Merial (Boehringer Ingelheim), Saint-Priest*

Production : Vaccins vétérinaires / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 750

Merial, ancienne filiale de Sanofi fait partie du groupe Boehringer Ingelheim depuis le 1er janvier 2017. Le site produit Avineo[®] Neo, c'est le premier vaccin à usage vétérinaire sous forme de comprimé effervescent : il immunise contre la maladie de Newcastle et la grippe aviaire. Le site fabrique aussi un deuxième vaccin effervescent pour traiter la bronchite infectieuse du poulet [29].

7. *PXTherapeutics, Grenoble*

Production : Vaccins / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 20

8. *Virbac, Carros*

Production : Vaccins vétérinaires / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 1200

D. **Bioproduction des anticorps monoclonaux et ADC en France**

En Europe, plus de 160 protéines recombinantes ont obtenu une AMM. Ces protéines sont conçues par génie génétique à partir d'organismes unicellulaires (bactéries ou levures) ou de cellules de mammifères permettant une production abondante. Elles permettent de suppléer aux protéines naturelles (produites en trop faible quantité) et peuvent être utilisées dans différentes aires thérapeutiques.

1. **Définition et principes d'actions des protéines recombinantes**

Une protéine recombinante ou protéine hétérologue est une protéine qui n'est pas synthétisée naturellement par l'organisme qui la produit. La protéine recombinante est codée par l'ADN recombinant qui a été inséré dans un vecteur de clonage lui-même introduit par transfection dans un organisme hôte. Cet ADN recombinant va être transcrit puis traduit afin de synthétiser la protéine recombinante souhaitée. Le type de cellule hôte (micro-organismes, cellules eucaryotes) nécessaire à la fabrication de la protéine recombinante est très variable et dépend de la nature et des caractéristiques de la protéine (notamment de ses modifications post-traductionnelles).

Après transfection, les cellules hôtes peuvent commencer à synthétiser la protéine recombinante. Ces cellules sont cultivées pour augmenter la biomasse. Puis la

protéine est collectée via diverses étapes de purification avant d'être conditionnée pour une utilisation chez l'homme ou d'autres mammifères.

Contrairement aux cellules de mammifères, les cellules bactériennes n'autorisent pas les modifications post traductionnelles (MPT) complexes comme la glycosylation. La glycosylation est la plus importante des MPT, elle confère aux protéines qui les portent des propriétés fonctionnelles, structurales et pharmacocinétiques.

Les cellules ovariennes de hamster chinois (*Chinese Hamster Ovary : CHO*) sont devenues les cellules de choix en matière de bioproduction de protéine recombinante. Elles réalisent la glycosylation mais aussi d'autres MPT importantes, dont la sulfatation ou encore la protéolyse.

Les défis majeurs de la bioproduction pharmaceutique des protéines recombinantes sont :

- L'optimisation des systèmes d'expression des molécules dont l'amélioration des MPT, le rendement et la mise au point de milieux de culture sans sérum bovin afin d'éviter tout risque de contamination.
- L'amélioration des performances industrielles via des techniques analytiques en lignes et le développement de l'usage unique afin d'éviter les nettoyages et les stérilisations
- Une meilleure compréhension des mécanismes d'action des biomolécules et de l'impact de leur structure tri-dimensionnelle sur leur activité, en vue d'orienter le choix du modèle d'expression en fonction de l'application thérapeutique ciblée.

2. Définition et fonction des anticorps

Les anticorps sont les protéines de défense de notre système immunitaire (SI). Ils sont produits lorsque le SI est exposé à un micro-organisme infectieux (virus, bactérie...). Les anticorps reconnaissent précisément des micro-organismes grâce aux antigènes présents sur leur surface, ils s'y attachent et induisent la réponse immunitaire afin de les éliminer.

Les anticorps appelés aussi immunoglobuline sont représentés par 5 familles. Les immunoglobulines appartiennent au groupe des gammaglobulines, elles sont présentes dans le sérum et d'autres liquides de l'organisme.

Il existe 5 types d'immunoglobulines :

- IgG : elles représentent 75 à 80% des anticorps circulants. Elles protègent l'organisme contre les bactéries, les virus et les toxines circulant dans le sang et la lymphe. Elles collaborent à la réponse mémoire, fondement de l'immunité sur laquelle repose le mécanisme de vaccination.
- IgA : elles forment une barrière empêchant les pathogènes de se lier aux cellules des muqueuses et de l'épiderme. Elles sont présentes dans les sécrétions comme la salive, la sueur et le lait maternel.
- IgM : elles sont les premières immunoglobulines libérées (par les plasmocytes) lors du premier contact de l'organisme avec l'antigène.
- IgD : elles sont présentes à la surface des lymphocytes B où elles jouent un rôle de récepteurs des antigènes et la maturation des lymphocytes.
- IgE : elles sont sécrétées par de multiples globules blancs, les plasmocytes, dans la peau, les amygdales et les voies respiratoires. Lors de la capture d'un antigène, l'immunoglobuline déclenche la libération de produits participant à la réaction inflammatoire et d'histamine à la réaction allergique.

Les anticorps peuvent également reconnaître des cellules étrangères (par exemple après une greffe) ou s'attaquer par erreur à des cellules du corps (maladie auto-immune, lupus érythémateux, sclérose en plaques).

Pourquoi s'intéresser à la bioproduction d'anticorps monoclonaux ? Car 5 des 10 médicaments les plus vendus au monde sont des AcM, représentant une valeur de vente d'environ 45 milliards d'euros en 2017.

Le succès des anticorps monoclonaux thérapeutiques n'est pas le fruit du hasard. Les molécules d'immunoglobulines synthétisées sont robustes et flexibles à la fois. Les avancées dans les secteurs de la biologie moléculaire, de la génétique, de l'ingénierie des protéines et la biologie cellulaire ont permis l'émergence et la croissance du marché des anticorps monoclonaux. Le marché des anticorps monoclonaux est actuellement le plus important de la biopharmaceutique.

3. *Obtention des Anticorps Monoclonaux*

Les anticorps monoclonaux sont synthétisés dans le but de soigner une maladie spécifique. Ils sont produits par des cellules vivantes (bactéries, levures ou cellules de mammifères) sélectionnées et cultivées pour leur capacité à produire un anticorps particulier. On obtient cet anticorps spécifique en présentant une « protéine cible » à des cellules immunitaires identiques (plasmocytes), comme pour la réaction

immunitaire l'anticorps monoclonal aura la capacité de reconnaître et de se lier à la « protéine cible ». L'intérêt des anticorps monoclonaux est de pouvoir neutraliser précisément une protéine sans affecter les autres.

Au contraire des anticorps monoclonaux, les anticorps polyclonaux sont produits par différents plasmocytes et regroupent plusieurs anticorps reconnaissant différents épitopes de l'antigène. Les anticorps polyclonaux sont plus faciles à obtenir.

Aujourd'hui, une trentaine d'anticorps monoclonaux sont commercialisés en France, ils possèdent une dénomination commune se terminant par le suffixe « -mab » venant de l'abréviation *Monoclonal AntiBodies* : infliximab, adalimumab, dénosumab etc...

Le premier anticorps monoclonal a été produit en 1975 par Georges Köhler et César Milstein à l'aide de la technique d'hybridomes [17]. Cette technique d'hybridomes⁹ consiste à injecter l'antigène d'un micro-organisme dans un organisme vivant (souris) pour provoquer la prolifération des cellules produisant l'anticorps spécifique de l'antigène inoculé. Puis, on collecte les cellules produisant ces anticorps spécifiques (les lymphocytes B). On fait fusionner les lymphocytes B avec des cellules tumorales malignes afin de faire proliférer les cellules exprimant les anticorps spécifiques. On teste chaque hybridome pour vérifier sa capacité à lier l'antigène puis les hybridomes seront amplifiés par culture cellulaire.

La technique d'hybridome a permis de fabriquer des anticorps monoclonaux de souris pour l'utilisation en immunothérapie. Malheureusement, ces anticorps murins provoquent une réaction immunogène du système immunitaire à leur rencontre. Ils furent remplacés par la production d'Ac thérapeutiques chimériques, humanisés, puis enfin totalement humains grâce à la révolution de la technique de l'ingénierie moléculaire dans les années 1980.

D'autres techniques de production sont possibles utilisant le phage-display, les plantes transgéniques, les systèmes bactériens, les levures ou encore les champignons filamenteux. Cependant, l'utilisation de la technique d'expression transitoire de gènes en cellules CHO¹⁰ reste la plus répandue et rentable sur des quantités de production dépassant les 1000kg/an [30]. Les cellules de CHO sont robustes et faciles à

⁹ Annexe 2 : Méthodes de production d'anticorps monoclonaux

¹⁰ Annexe 2 : Méthodes de production d'anticorps monoclonaux

manipuler génétiquement, leur utilisation rassure les autorités réglementaires. Enfin une quantité phénoménale d'articles scientifiques accumulés consolide leur emploi.

L'utilisation des cellules CHO, au cours de la culture cellulaire, domine le marché des anticorps, 80% des anticorps mis sur le marché ces 5 dernières années sont produits à l'aide de ces cellules [31].

4. Définition et fonction des ADC

Les conjugués anticorps-médicaments (*Antibody-Drug Conjugate* ou ADC) sont utilisés dans des thérapies ciblées contre le cancer. Les ADC sont composés d'un anticorps lié à un médicament cytotoxique afin de cibler et détruire spécifiquement les cellules tumorales¹¹. Les anticorps vont agir en se fixant aux antigènes présents à la surface des cellules tumorales provoquant l'internalisation du récepteur dans la cellule cancéreuse. Une fois absorbé, le médicament cytotoxique libère une cytotoxine, tuant la cellule tumorale. Les ADC ciblent spécifiquement un antigène, contrairement aux anti-cancéreux classiques. Ils diminuent ainsi les effets secondaires et élargissent la fenêtre thérapeutique.

En mai 2000, la FDA approuve la mise sur le marché du médicament Mylotarg® (Gemtuzumab-Ozogamicin) produit par Pfizer. Mylotarg® est un médicament utilisé pour le traitement d'un cancer du sang appelé leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients âgés de 15 ans et plus dont la maladie a été récemment diagnostiquée et qui n'ont pas essayé d'autres traitements. Il est utilisé en association avec la daunorubicine et la cytarabine (d'autres médicaments anticancéreux). Mylotarg® est utilisé chez les patients qui expriment la protéine CD33 à la surface de leurs cellules cancéreuses (ce qui est le cas chez la plupart des patients atteints de LAM). Il n'est pas utilisé pour un type de LAM appelée leucémie aiguë promyélocytaire (LAP).

Mylotarg® était le premier type d'ADC sur le marché pharmaceutique. Depuis d'autres ADC ont reçu une autorisation de mise sur le marché : Adcetris® (brentuximab vedotin)

¹¹Annexe 3 : Production d'un anticorps conjugué

[32], Kadcyra[®] (ado-trastuzumab emtansine) [33], Besponsa (inotuzumab ozogamicin), etc.

Anticorps bispécifiques, anticorps couplés à des toxines et nano-anticorps, sont des perspectives d'avenir pour la famille et le marché que représentent les AcM. Ces AcM utilisés dans de nouvelles biothérapies engendrent des défis pour la bioproduction et l'amélioration des performances des systèmes d'expression actuels. L'accès à ces nouveaux biomédicaments pourra être popularisé avec la baisse des coûts de production (par exemple à l'aide de systèmes à usage unique ou d'une production et d'une purification en continu).

5. Répertoire des entreprises fabricant des AcM et des ADC

1. Sanofi, Vitry-sur-Seine

Production : Anticorps Monoclonaux / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 563

Historiquement, le site de Vitry-sur-Seine date de 1908. Il a été inauguré par Camille Poulenc dans le but d'introduire la chimie dans les médicaments. C'est en 2008 qu'un plan de reconversion vers les biotechnologies est initié avec le projet Biolaunch. Il aura fallu attendre 2014 pour voir émerger l'unité Biolaunch, cette unité est dédiée à la production d'anticorps monoclonaux [34].

2. Novasep, Le Mans

Production : Anticorps conjugués / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 92

Localisé à Le Mans, le site de production de Novasep est une CDMO (*Contract Development and Manufacturing Organisation* ou Sous-Traitant Pharmaceutique) proposant un service de production d'ADC. Il fournit des services pour le développement, l'approvisionnement clinique et la fabrication commerciale BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) des ADC. L'avantage du site de production du Mans est qu'il est capable d'assembler un ADC dans son entièreté avec l'anticorps, le liant et le médicament cytotoxique. Le site est spécialisé dans la purification (chromatographie HPLC) et peut produire des lots commerciaux pouvant aller de 50g jusqu'à 1000g, préparés dans des bioréacteurs allant jusqu'à 200L [35].

Depuis 15 ans, Novasep produit des molécules cytotoxiques comme l'auristatine. Cette molécule est trop toxique pour être utilisée seule et c'est pourquoi elle est associée à un anticorps monoclonal dans l'ADC Adcetris® (brentuximab vedotin et monométhylauristatine E) et Polivy® (polatuzumab vedotin et monométhylauristatine E). Adcetris® est indiqué dans le lymphome hodgkinien CD30 positif [32] et Polivy® dans le lymphome diffus à grandes cellules B [36].

3. *Firalis, Huningue*

Production : Anticorps monoclonaux et polyclonaux / Type d'activité : Pour des Tiers /
Nombre de salariés : 36

Firalis est une société produisant des tests de diagnostic basés sur les biomarqueurs dans le but d'améliorer les décisions des traitements thérapeutiques. Ces kits sont des révélateurs de maladies inflammatoires comme l'athérosclérose, maladie orpheline, arthrite rhumatoïde, etc. Firalis propose un catalogue regroupant divers anticorps monoclonaux anti-humains (anticorps monoclonal secondaire lié à un anticorps primaire qui est directement fixé à l'antigène cible).

4. *Novartis, Huningue*

Production : Anticorps monoclonaux / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés :
460

Le site de production de principes actifs de Novartis à Huningue est l'un des plus grands sites de production au monde d'anticorps par culture de cellules de mammifères.

Chaque année, 3,8 millions de doses sont fabriquées à Huningue. Elles sont réparties entre cinq médicaments vendus dans le monde entier : un antiasthmatique (Xolair®), un anti-inflammatoire, un traitement antirejet pour les greffes du rein, un médicament contre le psoriasis et une molécule en phase finale de développement, BYM 338 (bimagrumab).

Xolair® est l'un des produits phares de Novartis ; C'est un anticorps monoclonal (Omalizumab) qui vise à normaliser le taux d'IgE dans le sang. Il permet de diminuer les crises d'asthme (crises pouvant être provoquées par un taux élevé IgE dans le sang dû à une réaction excessive de la réponse immunitaire face à un allergène) [37].

La durée de la production des anticorps monoclonaux finaux (tests qualitatifs et quantitatifs) est de deux mois. Cette période recouvre la culture cellulaire, l'expression de la protéine recherchée, la centrifugation puis la purification et la concentration afin d'obtenir une solution enrichie en AcM. Novartis possède des bioréacteurs pour la culture cellulaire allant de 90L jusqu'à 13500L permettant de répondre aux attentes du marché international.

Après sept semaines d'analyses afin de vérifier la composition, le pH, la quantité et la qualité du principe actif, l'anticorps monoclonal peut alors être congelé puis transporté dans de grands containers à destination d'autres sites de production de Novartis.

Bientôt, l'expertise de Huningue sera partagée sur un autre site de bioproduction, en cours de construction à Singapour, pour répondre à la forte demande de Cosentyx (Sécukinumab, inhibiteur spécifique de l'interleukine 17A), traitement du psoriasis bientôt disponible en France [38].

5. Fareva GTP Biologics, Saint-Julien-en-Genevois

Production : Anticorps monoclonaux et ADC / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : inférieur à 50

Fareva est l'un des leaders mondiaux de la sous-traitance pharmaceutique. GTP Biologics (filiale du groupe Fareva) est spécialisé dans le développement et la production d'anticorps monoclonaux et d'ADC. La filiale a été intégrée au groupe Fareva en décembre 2020.

Fort de plus de 15 ans d'expérience, GTP Biologics a réussi à mettre sur le marché une grande variété d'anticorps et d'ADC [39].

Récemment, la société Abionyx Pharma (biotechnologies de nouvelle génération et thérapies innovantes) a conclu un partenariat stratégique avec GTP Biologics afin de relancer la bioproduction de CER-001 (essai clinique en phase IIa). CER-001 est un complexe comprenant la protéine naturelle des HDL (Lipoprotéine de haute densité), l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) et des phospholipides [40]. Il permet de mobiliser le cholestérol et ainsi de diminuer le risque cardiaque.

6. Bio Elpida, Saint-Priest

Production : Anticorps monoclonaux / Type d'activité : Pour des tiers / Nombre de salariés : 20

Bio Elpida est le premier laboratoire français agréé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en tant qu'« *établissement pharmaceutique* » autorisé à « *fabriquer des matières premières à usage pharmaceutique* » pour la préparation de médicaments expérimentaux biologiques [41].

Bio Elpida est une société de sous-traitance pharmaceutique spécialisée dans le développement et la fabrication de thérapies innovantes dont l'immunothérapie. Elle produit des immuno-modulateurs et bio-marqueurs (constitués d'anticorps monoclonaux).

À titre d'exemple, Bio Elpida a produit, pour Immodulon Therapeutics Ltd, l'IMM-101. Cette préparation immunomodulatrice est indiquée dans le cancer du pancréas avancé. Associé à la gemcitabine, elle joue le rôle d'adjuvant pour traiter la maladie. Elle est produite à partir de cellules entières de *Mycobacterium obuense* tuées par la chaleur.

7. *PX'Therapeutics, Grenoble*

Production : Anticorps divers / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 20

Promise Proteomics est une société issue de la fusion, en 2019, de deux sociétés détenues par le groupe Aguetant, PX'Therapeutics et Promise Advanced Proteomics. Ces deux sociétés ont été acquises par le groupe Aguetant en 2012. Les noms des deux sociétés sont désormais utilisés comme marque et la nouvelle société est rebaptisée PROMISE PROTEOMICS.

L'entreprise propose une gamme de services en bioproduction et sur le développement de produits permettant de marquer et de quantifier les protéines dans les échantillons biologiques [42].

A travers ses kits mAb-X-mise, il est possible de déterminer la concentration plasmatique des anticorps monoclonaux. Deux kits sont sur le marché :

- Un kit permettant de connaître la concentration en anticorps thérapeutiques prescrits pour les maladies inflammatoires : Infliximab, Adalimumab
- Un kit permettant de connaître la concentration en anticorps thérapeutiques prescrits pour les thérapies anti-cancéreuses : Bevacizumab, Rituximab, Cetuximab, Trastuzumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab

Les kits sont conçus pour être simples d'utilisation et permettent aux professionnels de santé d'ajuster et d'optimiser le traitement d'un patient selon les résultats obtenus avec le kit.

8. Merck KGaA Biodevelopment, Martillac

Production : Anticorps monoclonaux / Type d'activité : Mixte / Nombre de salariés : 300

Le laboratoire de Merck à Martillac est un site de bioproduction dédié au développement et à la production de protéines thérapeutiques. Plus de 280 molécules y sont développées dont 80% sont des anticorps monoclonaux.

9. LFB BIOMANUFACTURING, Alès

Production : Anticorps monoclonaux / Type d'activité : Mixte / Nombre de salariés : supérieur à 50

LFB BIOMANUFACTURING est une CDMO exploitant un site de bioproduction à Alès, spécialisé dans la fabrication de protéines recombinantes et d'anticorps monoclonaux par culture cellulaire, pour les projets de ses clients comme pour des projets LFB [43].

Un accord avec Xenothera et le LFB Biomanufacturing a été trouvé afin que le site de bioproduction du LFB situé à Alès fabrique le premier lot clinique de l'anticorps XAV-19, indiqué dans le traitement des atteintes pulmonaires modérées dues à la COVID-19. Ce site, récemment approuvé par la FDA, réalisera la préparation de lots cliniques de XAV-19 en vue d'une évaluation clinique à brève échéance. Production indispensable pour permettre le lancement du premier essai clinique de XAV-19, dont l'objectif est de traiter plusieurs dizaines de patients hospitalisés en prévention de la décompensation respiratoire nécessitant le transfert en réanimation [44].

10. Virbac, Carros

Production : Protéines recombinantes vétérinaires / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 65

E. Extraction protéique

Autre bioproduction majeure réalisée sur le territoire français est l'extraction protéique. Cette extraction permet, entre autres, d'avoir accès aux médicaments dérivés du plasma.

Le plasma sanguin est un composant liquide du sang, il constitue 55% du volume sanguin. Il a pour rôle de transporter les cellules sanguines et les hormones à travers le corps. Le plasma est composé d'environ 300 protéines, les plus représentées sont les albumines (supérieur à 50%), les immunoglobulines (20%), les lipoprotéines (8%), les fibrinogènes (5%) et d'autres protéines présentes en faible quantité.

D'un point de vue réglementaire, 4 catégories de médicaments dérivés du sang sont autorisées :

- Albumine
- Immunoglobulines (polyvalentes ou spécifiques)
- Facteurs de coagulation
- Colles biologiques

Ces familles de protéines sont extraites et isolées grâce au fractionnement du plasma.

Le fractionnement du plasma se déroule en 4 grandes étapes : [45]

1. Décongélation du plasma puis cryoprécipitation
2. Fractionnement (isolement des protéines)
3. La purification des protéines ciblées
4. La répartition aseptique du produit (sous forme liquide ou lyophilisée) et le conditionnement primaire puis secondaire

Chaque famille de protéine isolée possède des caractéristiques thérapeutiques propres :

- L'albumine est indiquée dans le traitement des insuffisances hépatiques aiguës et du collapsus cardio-vasculaire
- Les immunoglobulines permettent de pallier le déficit immunitaire d'un patient et sont indiquées dans certaines maladies auto-immunes
- Les facteurs de coagulation indiqués dans l'hémophilie

1. Répertoire des entreprises réalisant l'extraction protéique

1. LFB, Lille

Production : Médicaments dérivés du plasma / Type d'activité : Mixte / Nombre de salariés : 670

Le groupe LFB développe, fabrique et commercialise des biomédicaments depuis 1994. Il est un des premiers acteurs européens de la biopharmacie produisant des médicaments biologiques en immunologie, pour l'hémostase et les soins intensifs. Le LFB produit 15 médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour le traitement de maladies graves et souvent rares¹².

L'usine de Lille (Nord) est spécialisée dans les étapes aval des procédés de production des médicaments dérivés du plasma, des produits intermédiaires à la répartition aseptique. Le site de Carvin (Pas-de-Calais) procède au conditionnement des produits liquides du LFB.

En France, l'Établissement Français du Sang (EFS) assure l'approvisionnement en plasma du LFB, en vue de la fabrication de médicaments dérivés du plasma proposés essentiellement aux patients dans l'Hexagone. La filiale Europlasma du LFB détient des centres de collecte de plasma en Autriche et en République tchèque. Ces centres, ainsi que d'autres basés en Europe et en Amérique du Nord, servent pour la production de médicaments destinés à l'export [46].

2. LFB, Les Ulis

Production : Médicaments dérivés du plasma / Type d'activité : Mixte / Nombre de salariés : 430

Le site de production des Ulis (Essonne) s'occupe des étapes amont des méthodes de production des médicaments dérivés du plasma, de la réception des poches de plasma aux produits intermédiaires. Le site des Ulis est également le siège social du LFB [46].

¹² Annexe 4 : Liste des médicaments commercialisés par LFB BIOMEDICAMENTS, en France

3. Octapharma, Lingolsheim

Production : Médicaments dérivés du plasma / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 450

Octapharma produit des médicaments dérivés du plasma depuis 35 ans. Son axe prioritaire est le développement et la production d'immunoglobulines. En 2019, le site de Lingolsheim a produit l'équivalent de 5,5 tonnes d'immunoglobulines. Le site produit 5 médicaments sous forme liquide ou lyophilisée [45] :

- Panzyga[®] : contient des immunoglobulines humaines polyvalentes (IgPv indiqué dans le Déficit immunitaire primitif (DIP) (arrêt de commercialisation le 30/06/2018) [47].
- Alburnorm[®] : solution contenant 200 g/l de protéines totales, dont au moins 96 % d'albumine humaine indiqué pour la restauration et le maintien du volume sanguin circulant [48].
- Octanate[®] : contient le facteur VIII de coagulation humain indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) [49].
- Octanine[®] : contient le facteur IX de coagulation humain indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) [50].
- Octaplex[®] : contient un complexe prothrombique humain, indiqué dans le traitement des saignements et la prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, tel que le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K.

4. Sanofi-Genzyme, Lyon

Production : Extraction protéique et Anticorps polyclonaux / Type d'activité : En Propre / Nombre de salariés : 260

En 2011, pour s'assurer une place majeure au sein du marché des biotechnologies pharmaceutiques, Sanofi a acquis de la société américaine Genzyme [51], productrice d'anticorps polyclonaux, pour un montant de 20 milliards de dollars.

Le site situé à Lyon est spécialisé dans la production de biomédicaments dans les champs thérapeutiques de l'immunothérapie et de la thérapie génique.

Le biomédicament phare du site de production est la Thymoglobulin® [52]. C'est une combinaison d'anticorps indiquée dans le traitement du rejet aigu des greffes de rein mais aussi dans l'aplasie médullaire. Thymoglobulin® est une préparation d'immunoglobuline anti-thymocytes constituée d'anticorps polyclonaux issus de lapins. Les anticorps polyclonaux possèdent un spectre de reconnaissance étendu des protéines de surfaces des cellules immunitaires conférant à Thymoglobulin® sa caractéristique principale d'immunosuppresseur.

5. *PX'Therapeutics, Grenoble*

Production : Extraction protéique / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 20

Sur le site de production de Grenoble, Promise Proteomics propose à ses clients un service de production sur mesure de protéines thérapeutiques ou de biomarqueurs protéiques marqués par des isotopes stables.

La société produit aussi des tests de contrôle contenant de la trypsine digestive. En protéomique, la trypsine est utilisée pour générer des peptides en vue d'une analyse en spectrométrie de masse.

6. *LFB, Alès*

Production : Extraction protéique et protéines recombinantes / Type d'activité : Mixte / Nombre de salariés : supérieur à 50

7. *Sanofi, Aramon*

Production : Extraction protéique et enzymes / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 809

F. Bioproduction des ATMPs et vecteurs viraux

Les médicaments innovants ont récemment été développés afin de proposer de nouvelles solutions de traitement pour les patients en impasse thérapeutique. Aujourd'hui, environ 2600 études cliniques sont en cours sur les ATMPs dans le monde, dont 476 dans l'Union européenne. Parmi les 2600 études, 243 sont à un stade très avancé de l'étude clinique puisqu'ils sont en phase III. Quarante-vingt-dix-neuf pour cent de ces études concernent les thérapies cellulaires et géniques [53]. On prévoit à

ce que d'ici 2025, entre 10 et 20 ATMPs soient approuvés par an. Du fait de leurs propriétés uniques, ils auront un impact majeur sur le traitement des patients à l'avenir.

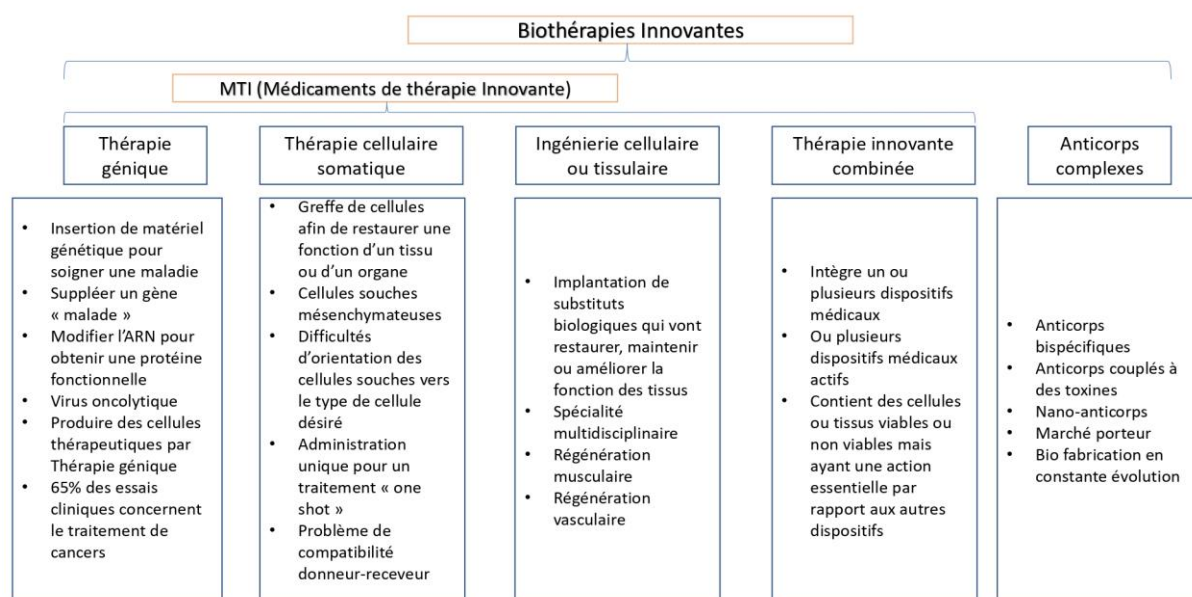
À noter que les ATMPs, dû à leur complexité d'obtention et de conservation est la classe de médicaments biopharmaceutiques la plus sous-traitée.

1. Qu'est-ce que l'on entend par ATMPs ?

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) ou Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) sont issus des biothérapies innovantes, voir figure 8. Les MTI sont des médicaments biologiques à usage humain qui comprennent la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique, l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante [54].

D'un point de vue réglementaire, la procédure d'obtention d'autorisation de mise sur le marché des médicaments ATMPs doit obligatoirement être centralisée. Les ATMPs peuvent faire appel à une procédure d'autorisation spécifique appelée « exemption hospitalière ». Celle-ci permet de prescrire des ATMPs hors du cadre d'un essai clinique ou d'une AMM centralisée une fois que la demande a été soumise et approuvée.

Les ATMPs sont des traitements dont la production est lourde et complexe. La reproductibilité des processus de production n'est pas fiable à 100% étant donné que le matériel impliqué est issu du vivant. Malgré des difficultés d'obtention ou de production, les ATMPs marquent un point de rupture dans l'évolution de la biothérapie.



ATMPs : Advanced Therapy Medicinal Products

Figure 8 : les biothérapies innovantes.

Les ATMPs sont capables de cibler les causes d'une maladie, plutôt que de s'attaquer aux symptômes de la maladie. Les ATMPs tentent de freiner l'évolution d'une maladie, par exemple en remplaçant un gène défectueux ou une protéine absente, voire d'en guérir les patients atteints. L'impact des ATMPs est majeur, il améliore la santé et la qualité de vie du patient mais il permet aussi une réduction potentielle des coûts médicaux liés à la maladie.

Enfin, les ATMPs ont pour avantage d'être administrés en une seule fois ou sur une courte période pour une efficacité à long terme.

2. Définition de la thérapie génique

Un médicament issu de la thérapie génique possède une substance active contenant ou constituant un acide nucléique recombinant. Ces médicaments sont administrés à des patients afin de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique. A noter que les vaccins contre les maladies infectieuses n'appartiennent pas aux médicaments de thérapie génétique.

La problématique majeure liée au développement des médicaments de thérapies géniques est l'intégration de l'acide nucléique dans la cellule cible. Pour cela, les scientifiques utilisent des vecteurs viraux. Ils assurent le transport du matériel génétique et favorisent son intégration.

Il existe deux types de vecteurs viraux :

- Les vecteurs intégratifs permettant d'intégrer l'ADN du vecteur viral dans le génome de la cellule hôte.
- Les vecteurs non intégratifs pour lesquels le gène thérapeutique demeure dans la cellule sans s'intégrer au génome de l'hôte ; il s'exprimera théoriquement jusqu'à ce que la cellule hôte meurt.

Des vecteurs non viraux peuvent être utilisés, toutefois cette approche reste moins efficace que celle utilisant les vecteurs viraux.

A titre informatif, le premier médicament de thérapie génique est Strimvelis®, arrivé sur le marché en 2016 et utilisé pour traiter un déficit immunitaire sévère lié à une déficience de l'enzyme Adénosine Déaminase codée par le gène *ADA*. Il est constitué de cellules hématopoïétiques CD34+ autologues transduites avec un vecteur lentiviral qui contient le gène humain *ADA*. Ce médicament est fabriqué pour chaque patient à

partir de ses propres cellules souches hématopoïétiques dans lesquelles a été introduit le gène *ADA*.

3. Définition de la thérapie cellulaire

Un médicament issu de la thérapie cellulaire somatique contient ou est constitué de cellules ou de tissus, (modifiés parfois par manipulation génétique) permettant de traiter ou de prévenir une maladie chez un patient [55]. Les médicaments issus des thérapies cellulaires sont apparus en 2009 par une première AMM accordée à ChondroCelect[®], indiqué dans la réparation des lésions des cartilages du genou.

4. Définition de l'ingénierie tissulaire

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire contient ou est constitué de cellules ou tissus possédant des propriétés leur permettant de régénérer, de réparer ou de remplacer un tissu humain.

5. Définition des thérapies innovantes combinées

Un médicament issu des thérapies innovantes doit comprendre un ou plusieurs dispositifs médicaux (au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2.a, de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2.c, de la directive 90/385/CEE) [54] et doit contenir des cellules ou tissus viables ou des cellules ou tissus non viables mais ayant une action essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

6. Répertoire des entreprises fabricant des ATMPs

1. Yposkesi, Corbeil-Essonnes

Production : Thérapies géniques et cellulaires, vecteurs viraux / Type d'activité : Pour des Tiers / Nombre de salariés : 180

Cette société a été créée par l'AFM-Téléthon en 2013 sous le nom Généthon Bioprod, et est devenue Yposkesi en 2016. Cette industrie est une CDMO spécialiste des thérapies géniques et des thérapies cellulaires. Elle a pour vocation le développement et la production de traitements thérapeutiques indiqués contre les maladies rares ou orphelines.

Aujourd'hui, Yposkesi se situe parmi les plus grands producteurs européens de vecteurs viraux. A Corbeil-Essonnes, le site produit des lentivirus et des virus adéno-

associés (AAV). En juin 2021 la société a annoncé un investissement de 58 millions d'euros afin de construire une nouvelle unité de production.

2. *CELLforCURE (Novartis), Les Ulis*

Production : Thérapie génique ex vivo et thérapies cellulaires / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 130

CELLforCURE, créée en 2010, est une entreprise spécialisée dans les médicaments de thérapie innovante. Le site de bioproduction des Ulis est l'un des plus importants en Europe en ce qui concerne la production de médicaments de thérapie cellulaire et génique. L'entreprise est une CDMO possédant la certification BPF pour la production de médicaments de thérapie innovante commerciaux et expérimentaux.

La société Novartis a décidé de sous-traiter sa production de traitements innovants de cellules CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor-T*) contre le cancer chez CELLforCURE[56]. Ces cellules (sont fabriquées à partir de lymphocytes T du patient, qui, une fois modifiées génétiquement, sont réinjectées au patient afin de reconnaître et de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses cibles. Ce traitement est indiqué dans les cancers du sang.

La production à l'échelle industrielle nécessite la collecte de lymphocytes T chez les patients. Prélevés puis congelés par cryopréservation, afin de les acheminer jusqu'au site des Ulis, ils seront modifiés pour qu'ils soient capables d'identifier les récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules tumorales. Une fois réinjectés au patient, les lymphocytes T reprogrammés vont identifier et détruire les cellules cancéreuses.

Le 1^{er} avril 2019, le groupe Novartis a racheté CELLforCURE dont le site des Ulis avec ses 7 lignes de production. Novartis va poursuivre la production de ses CAR-T cells chez CELLforCURE. Ce rachat survient après des investissements du LFB non fructueux et des problèmes qualité relevés par l'ANSM.

3. *ABL Europe, Illjirch-Graffenstafen*

Production : Vecteurs viraux / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 60

ABL Europe est une CDMO dédiée à la production de vecteurs viraux oncolytiques et immunothérapeutiques. ABL procède à la conception, le développement, la fabrication et les tests analytiques efficaces des vaccins et des

vecteurs viraux. La production s'adresse à des études précliniques jusqu'à la phase III voir la commercialisation de lot.

La société utilise deux systèmes de bioréacteur à usage unique et un lit fixe (pour la croissance cellulaire) appelé iCELLis 500+ et iCELLis Nano. Le système iCELLis Nano est utilisé pour les études de faisabilité et la production à petite échelle tandis que le système iCELLis 500+ est dédié à la fabrication à l'échelle industrielle.

Un partenariat avec l'université de Tübingen en Allemagne a permis de développer, en vue d'essais cliniques, un vaccin candidat de deuxième génération contre la COVID-19 [57].

4. *EFS, Saint-Herblain*

Production : Thérapies cellulaires et géniques, vecteurs viraux / Type d'activité : Mixte / Salariés : 20

L'EFS ou établissement français du sang est le premier fournisseur en France de cellules et de tissus destinés à la greffe [58]. L'établissement pharmaceutique est composé de 5 sites de production de MTI.

La plateforme Atlantic Bio GMP située à Saint-Herblain est spécialisée dans le développement et le conseil en thérapie cellulaire et génique.

Un partenariat avec CellProthera a pour mission (essai clinique en phase II) de développer une alternative à la transplantation cardiaque afin d'éviter l'insuffisance cardiaque liée à l'infarctus du myocarde. Atlantic Bio GMP réalise la culture de cellules souches prélevées chez les patients afin de fabriquer un greffon qui sera injecté directement dans le muscle cardiaque.

La plateforme possède un partenariat avec Horama pour la production d'un lot clinique d'AAV pour un essai de phase I/II. Atlantic Bio GMP produit les AAV afin de prouver la sécurité du médicament (HORA-PDE6B indiqué dans la rétinite pigmentaire liée à une déficience du gène *PDE6B*) avant d'envisager son utilisation en phase III.

5. *Nabios (Clean Cells), Saint-Herblain*

Production : Vecteurs viraux / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 47

Basé à Saint-Herblain, Nabios, racheté en 2019 par Clean Cells, compte à ce jour des solides compétences en GMP, culture cellulaire et production de virus, pour différentes applications telle que la production de vaccins viraux et virus oncolytiques.

6. *Clean Cells, Boufféré*

Production : Thérapies cellulaires et vecteurs viraux / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 86

Clean Cells est une CDMO spécialisée dans la sécurité virale et biologique des produits biopharmaceutiques. Depuis 2010, l'entreprise se spécialise dans la production BPF des banques cellulaires et virales, et devient en 2014 établissement pharmaceutique pour produire et contrôler les médicaments biologiques expérimentaux. Depuis 2015, Clean Cells a pris le virage de l'activité CDMO en phagothérapie. Il s'agit de la première société à avoir été autorisée à produire des cocktails de phages de grade pharmaceutique dans le cadre de l'étude Phagoburn pour le traitement des grands brûlés [59]. L'activité principale de la société est le contrôle qualité de MTI tout au long du processus de fabrication (tests de biosécurité, tests d'identité, quantification d'impuretés ou résidus, activité biologique, tumorigénicité).

7. *EFS, Besançon*

Production : Thérapies cellulaires / Type d'activité : En Propre / Salariés : 3

L'EFS Bourgogne Franche-Comté possède une plateforme de production de MTI destinée aux essais cliniques de phase I et II [60]. Le site est composé de 2 unités de production indépendantes l'une de l'autre, permettant de travailler dans des zones à atmosphère de classe A dans B. Les unités de production étant indépendantes elles permettent la production simultanée de 2 médicaments différents sans risque de contamination croisée.

Le site de Besançon maîtrise différentes techniques de production :

- La culture cellulaire
- La séparation magnétique,
- Le transfert de gènes,
- La séparation, la concentration, la formulation, le conditionnement et la répartition aseptique.

Un des points forts du site est sa proximité d'une plateforme de biomonitoring avec laquelle la production s'effectue en lien direct. Cette plateforme permet de réaliser des analyses de contrôle qualité sur les MTI à l'aide de différentes techniques d'analyse (comptage cellulaire, cytométrie en flux, test ELISA, etc...). Le site à tout récemment débuté des travaux scientifiques sur le développement de cellules CAR-T.

8. *Sanofi Genzyme, Lyon*

Production : Vecteurs viraux / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 260

Sanofi a lancé un financement de 15 millions d'euros sur son site Sanofi Genzyme de Lyon afin de consolider sa plateforme de production avec de nouvelles technologies de culture cellulaire et virale. L'investissement permettra à terme de fabriquer des lots cliniques de produits de thérapie génique actuellement en développement à Boston. Le site deviendra ainsi pour Sanofi le premier site au monde de production de lots cliniques de cette nouvelle classe thérapeutique [61].

9. *EFS, Saint-Ismier*

Production : Thérapies cellulaires / Type d'activité : Mixte / Salariés : 5

Le site de Saint-Ismier a reçu son autorisation de production de MTI par l'ANSM en 2015 [62]. La plateforme possède une unité de thérapie et d'ingénierie cellulaire (UTICell) impliquée dans l'immunothérapie active (production de cellules dendritiques) et dans la thérapie cellulaire à visée régénérative. Le personnel spécialisé dans l'ingénierie et la thérapie cellulaire, cultive des cellules souches mésenchymateuses pour traiter les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou fait un infarctus du myocarde. L'UTICell possède également l'expertise d'isoler des îlots de Langerhans à partir de pancréas humains.

10. *EFS, Toulouse*

Production : Thérapies cellulaires / Type d'activité : En Propre / Salariés : 5

L'EFS possède une structure de production basée à Toulouse spécialisée dans les MTI [63]. Le site produit des MTI pour des essais cliniques de phase I/II. L'EFS est spécialisé dans la production de cellules souches mésenchymateuses (CSM) à partir de moelle osseuse ou de tissu adipeux par isolement/purification en culture cellulaire.

Un essai de phase IIb en double aveugle est en cours afin de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité du médicament (projet ADIPOA 2). Le site a signé un partenariat avec

STROMALab, leur permettant d'étudier les cellules souches adultes présentes dans la moelle osseuse et le tissu adipeux afin d'en apprendre davantage sur le processus régénération/réparation des CSM sur les tissus.

11. EFS, Créteil

Production : Thérapies cellulaires / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 3

La plateforme de l'EFS à Créteil est dédiée à l'ingénierie et la thérapie cellulaire. Elle fabrique des MTI dans le cadre d'essais cliniques de phase I, II et III [64]. Le site possède des connaissances et des compétences dans le domaine de la réparation du tissu osseux et musculo-squelettique. L'objectif est la production de cellules stromales mésenchymateuses dans le but de régénérer/réparer les tissus osseux.

12. Genbiotech, Antibes

Production : Thérapies cellulaires / Type d'activité : Pour des Tiers / Salariés : 12

Genbiotech, filiale des laboratoires Genevrier (devenu IBSA Pharma), propose une démarche d'amélioration des traitements existants en développant des procédés non invasifs permettant d'administrer localement et de manière prolongée des molécules biologiques actives.

13. Accinov (ABL Europe), Lyon

Production : Plateforme d'innovation / Type d'activité : Pour des tiers / Salariés : 20

Depuis 2013, Accinov met au service des sociétés de biotechnologie et laboratoires pharmaceutiques des unités pilotes de bioproduction. L'objectif de la plateforme est de proposer aux sociétés de développer rapidement leur projet tout en maîtrisant les procédés.

G. Représentation géographique des bioproductions

La figure 9 montre la localisation¹³ des sites de bioproduction en France en 2021.

CARTE DES SITES DE BIOPRODUCTION EN FRANCE

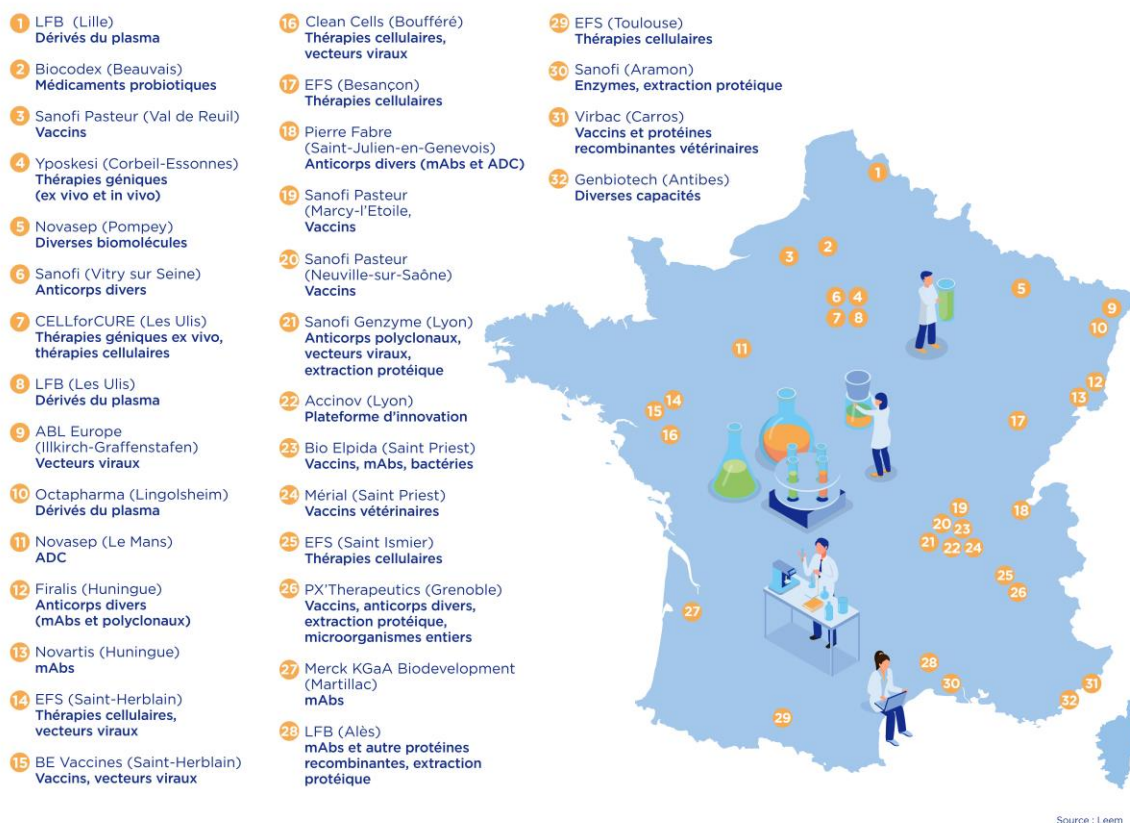


Figure 9 : carte des sites de bioproduction en France [18].

Au total, 32 sites de bioproduction sont actifs en France. Seuls 3 sites produisant en propre appartiennent à des groupes d'envergure internationale. On s'aperçoit que les 32 sites sont concentrés dans certaines zones du territoire. L'Île-de-France et la région Rhône-Alpes se distinguent par le nombre de sites de production qu'elles accueillent. Ces sites de production sont le reflet des pôles de compétitivités¹⁴ que l'on retrouve sur l'ensemble du territoire français.

La répartition des emplois est disparate dans le secteur des bioproductions de santé. Si l'on regroupe les sites dédiés à la production de médicaments biopharmaceutiques

¹³ Annexe 5 : Cartographie des bioproductions de santé en France

¹⁴ Voir paragraphe III.A.2

pour des tiers et les sites mixtes (soit environ la moitié des sites), ils ne représentent que 19% des emplois de bioproduction [3].

Il est intéressant de noter que les sites produisant des vaccins, des protéines recombinantes et réalisant l'extraction protéique sont majoritaires vis-à-vis des sites dédiés aux thérapies géniques, thérapies cellulaires et production de vecteurs viraux. Cette observation révèle les bioproductions arrivées à un degré de maturité technologique élevé (vaccins, protéines recombinantes et extraction protéique) et représente l'expertise des bioproductions françaises¹⁵.

1. Les sites de bioproduction en construction

Deux sites de bioproduction sont en cours de construction :

1. Servier, Gidy

Production : Anticorps monoclonaux / Salariés : de 30 à 60

Servier a investi 35 M€ dans le site de production de Gidy pour créer une nouvelle unité de production. La localisation de ce projet a été en concurrence avec Dublin en Irlande mais l'attractivité régionale a incité le groupe Servier à s'installer à Gidy [65].

2. Boehringer Ingelheim, Jonage

Production : Vaccins vétérinaires / Salariés : 100

A Jonage, Boehringer Ingelheim a investi 230 M€ afin de construire un site de bioproduction de vaccins vétérinaires [66]. La fin des travaux est attendue pour 2022 et le premier lot de vaccins (contre la fièvre aphteuse) devrait être produit en 2023. Le site de Jonage fera office de banque d'antigènes permettant de lancer une production de vaccins sur quelques jours lors d'épizootie majeure. Ce type de site permet une indépendance sanitaire en France. Il fait suite à l'épidémie de la Covid-19 qui a révélé la dépendance sanitaire de la France vis-à-vis des autres pays pour se fournir en vaccin contre la Covid-19.

¹⁵ Annexe 6 : Expertise de la bioproduction en France

2. Les sites de bioproduction face au Covid-19

Dans le contexte d'urgence de l'épidémie de la Covid-19, le gouvernement français a mis en place, avec l'aide de Bpifrance (une banque publique d'investissement), un appel à manifestation d'intérêt pour financer des projets en Recherche et Développement permettant de lutter rapidement contre la Covid-19 et ses variants. Le gouvernement a aussi proposé d'investir dans la fabrication de produits de santé en lien direct avec la crise sanitaire, s'adressant à des sites de bioproduction en capacité de produire des principes actifs ou des médicaments à usage humain.

Lors de la pandémie de la Covid-19 le réseau des bioproductions françaises a répondu présent en obtenant plusieurs contrats de production du vaccin et d'anticorps contre le SARS-CoV-2¹⁶ [67] :

- Sanofi a produit, en partenariat avec GSK, l'antigène du vaccin sur son site de Vitry-Sur-Seine, tandis que le site de Marcy l'Etoile était responsable du fill-and-finish (remplissage puis packaging).
- Le site du LFB à Ales a développé un médicament candidat de la société Xenothera, le XAV-19. Il est composé d'anticorps polyclonaux neutralisants, ce traitement est dédié aux patients atteints de la Covid-19 modérée. Toutefois la Haute Autorité de Santé a refusé une autorisation d'accès précoce post-AMM [68].
- Le site de Delpharm à Saint-Rémy-sur-Avre a été le premier site à remplir des doses du vaccin contre la Covid-19 de Pfizer-BioNTech.
- Le site de Recipharm en Indre-et-Loire a participé à la formulation et au conditionnement du vaccin contre la Covid-19 de Moderna.

¹⁶ Annexe 7 : Sites de production reliés directement ou indirectement à la production d'un vaccin contre la Covid-19

III. État actuel et perspectives de l'écosystème français des bioproductions dans le domaine de la santé

Les médicaments biopharmaceutiques représentent aujourd'hui 30% du marché total des médicaments. Le marché est en croissance, 50% des médicaments en développement sont des biothérapies [16]. D'ici 2024, les biomédicaments représenteront la moitié du top 100 des médicaments les plus vendus. Les facteurs principaux de cet accroissement sont le vieillissement de la population des pays appartenant à l'OCDE et la forte demande en biomédicaments des pays comme la Chine, le Brésil et l'Inde.

La France, leader européen dans les années 2000, se retrouve au quatrième rang européen aujourd'hui. Le système de santé français ne produit actuellement que 8 biothérapies et est donc dépendant (95% des biothérapies sont importées) de la bioproduction mondiale.

Cette révolution biomédicale constitue un double enjeu concernant l'accessibilité des biomédicaments aux patients. D'une part, il faut développer et industrialiser la bioproduction en France tout en assurant la qualité, le coût de production et la mise à disposition des biomédicaments sur le marché. D'autre part, il s'agit de bâtir l'autonomie sanitaire de la France sur le plan international, situation d'autant plus critique au vu de la conjoncture actuelle provoquée par la pandémie mondiale liée à la Covid-19.

La France détient une filière pharmaceutique forte avec de nombreux acteurs et un écosystème de recherche fondamentale reconnu internationalement. Malgré cela, le développement scientifique et technique des bioproductions dans le domaine de la santé en France est en retard vis-à-vis de la compétition internationale.

La France cherche à renforcer son écosystème des bioproductions. Pour ce faire, un plan de relance de 800 M d'euros a été lancé en juin 2021 par le gouvernement français. Des études et des projets ont été menés (Grand Défi Bioproduction [69], CFS-ITS projet Bioproduction [70], Stratégie nationale bioproduction en France [71], etc.) mettant en avant les enjeux auxquels devra faire face la France dans les années à venir. Soulevant de nombreux points critiques et proposant des lignes de conduites à tenir, ces rapports suggèrent des propositions concrètes pour un avenir prospère de la filière.

L'objectif de l'État français est clair, faire de la France le leader européen des bioproductions, en portant la production des bioproduits de 5 à 20% à l'horizon 2030.

Dans un premier temps, il sera intéressant d'exposer l'écosystème actuel des bioproductions de santé en France. Puis, relever les points critiques de la filière bioproduction. Enfin, mettre en avant des solutions concrètes, proposées par des acteurs de l'innovation, pour combler le retard français, tout ceci dans une vision de faire de la France un état souverain en matière de bioproduction.

A. L'écosystème français des bioproductions de santé

L'écosystème des bioproductions françaises se définit par une zone territoriale liée à un ensemble d'acteurs (laboratoires, financeurs, startup, industriels, centres de recherche, etc.) couvrant la composition d'un bioproduit, depuis sa création jusqu'à sa confection.

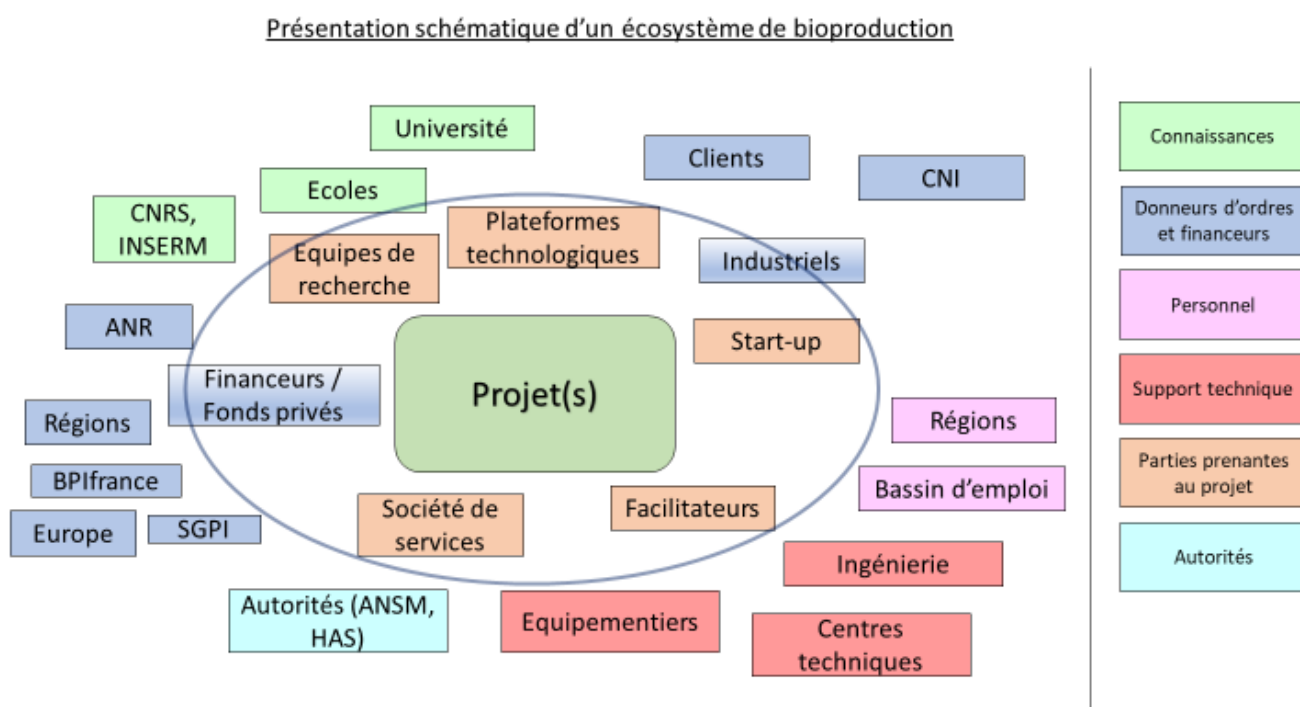


Figure 10 : Présentation schématique d'un écosystème de bioproduction.

Un écosystème efficient va participer à la mise en place et au développement d'un projet de bioproduction. A l'aide du soutien de ses nombreux acteurs (proches sur le plan territorial), l'écosystème pourra créer, développer, financer et déployer un projet.

1. Structure et fonctionnement de l'écosystème français

La France est riche de plus de 750 acteurs, incluant les petits comme les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique, les startups, les acteurs de services, les acteurs de la bioproduction. Ils constituent l'écosystème français d'entreprises des biotechnologies du domaine de la santé.

Lors de la mise en place d'un projet autour d'une nouvelle bioproduction, différents acteurs sont sollicités. Le projet s'appuie sur ces acteurs innovants (financement, éducation, emploi, support technique) pour activer les leviers d'application et de promotion au marché des biotechnologies innovantes.

1. Parties prenantes au projet

Lors de la mise en place et de l'élaboration d'un projet, les parties prenantes sont :

- Les laboratoires : IRMB, Institut Imagine, I-Stem, etc.
- Les startups : LoValTech, Acticor Biotech, Alizé Pharma III, etc.
- Les facilitateurs ou acteurs de filière : Francebiotech, le LEEM, Mabdesign, Alliance France Bioproduction
- Les plateformes technologiques : Atlantic BioGMP, MEARY, IMAB, Ingestem, etc...
- Les sociétés de service

2. Donneurs d'ordre et financeurs

Les donneurs d'ordre et financeurs de l'écosystème français accompagnent et supportent les projets, ils jouent un rôle significatif dans la coordination entre les différents acteurs de l'innovation.

CSF-ITS : le CSF-ITS ou Le Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé fait partie des 18 CSF placés sous l'égide du Conseil National de l'Industrie. Le comité vise à instaurer un dialogue concret, performant et régulier entre l'État, les entreprises et les représentants des salariés du secteur sur tous les sujets clés qui permettront la reconquête industrielle française. Le CSF-ITS a pour objectif de définir, en lien étroit avec les pouvoirs publics, une stratégie pour la filière santé afin de relancer et de pérenniser la compétitivité de ses industries.

DGE : Direction générale des entreprises au service du ministre de l'Économie, la DGE conçoit et met en œuvre les politiques publiques concourant au développement des

entreprises. Elle possède une sous-direction des industries de santé, des biens de consommation et de l'agro-alimentaire.

SGPI : le Secrétariat Général Pour l'Investissement ou SGPI est chargé, sous l'autorité du Premier ministre, de la mise en œuvre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA), un dispositif public qui permet de préparer l'avenir en investissant dans la recherche et l'innovation d'excellence pour créer emplois et croissance durables. Le 4ème PIA est doté de 20 milliards d'euros, dont 11 milliards financeront des projets innovants dans le cadre du plan France Relance.

Bpifrance : Bpifrance finance les entreprises, à chaque étape de leur développement, en crédit, en garantie et en fonds propres. Bpifrance les accompagne dans leurs projets de développement, d'innovation et à l'international. Bpifrance conseil, met en réseau et programme l'accélération du développement des startups, des PME et des ETI.

3. Les autorités

Les autorités ont pour rôle d'assurer un cadre réglementaire que les entreprises doivent respecter à la lettre afin d'assurer l'efficacité et la qualité des bioproduits ainsi que la sécurité des patients.

HAS : la Haute Autorité de Santé est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, pour renforcer la qualité et la pérennité de notre système de santé. Elle agit pour améliorer la qualité du système de santé afin d'assurer à tous un accès durable et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficients que possible [72].

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé permet l'accès aux produits de santé en France et assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie.

Elle collabore à l'accès des produits innovants via des procédures d'autorisation adaptées à chaque stade de la vie du médicament avant et après sa mise sur le marché. Elle assure que les produits de santé disponibles en France soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés.

DGS : Direction Générale de la Santé (DGS) dresse la politique de la santé publique et contribue à sa mise en œuvre. Ses opérations se poursuivent à travers quatre

grands objectifs : préserver et améliorer l'état de santé des citoyens, protéger la population des menaces sanitaires, garantir la qualité, la sécurité et l'égalité dans l'accès au système de santé, et mobiliser et coordonner les partenaires [73].

DSS : la Direction de la Sécurité Sociale a pour principale mission d'assurer l'adéquation des prestations de sécurité sociale avec les besoins de la population, tout en veillant à l'équilibre financier des ressources.

DGOS : la Direction Générale de l'Offre des Soins est une direction générale du ministère de la Santé français en charge d'organiser et d'assurer la qualité des soins.

4. Main d'œuvre

La main d'œuvre est une des clefs de voute de l'écosystème, sans elle la structure d'un projet ambitieux peut à tout moment s'effondrer. Alors, l'État s'efforce à former les futurs métiers de l'innovation pour que les entreprises puissent posséder des compétences solides afin d'assurer les bioproductions de demain.

Au sein de certaines régions, on retrouve des clusters (biopôles d'acteurs innovants) riches en compétences, ils représentent pour les entreprises des bassins d'emplois.

5. Support technique

Il est important que divers supports techniques existent au sein de l'écosystème afin de créer une indépendance technologique (équipementiers, centres techniques (ITERG), ingénierie) vis-à-vis du marché international.

6. Connaissances

La recherche fondamentale (CNRS, INSERM, Institut Pasteur, BIOASTER, GUSTAVE ROUSSY) permet la création de technologies disruptives, essentielles à la genèse d'un projet de biothérapie innovante.

2. Les pôles de compétitivité en France

En France il existe 6 pôles de compétitivité qui soutiennent et structurent l'écosystème des biotechnologies :

1. MEDICEN

Le pôle Medicen [74] rassemble un réseau d'innovation en Île-de-France. Il réunit des acteurs privés et publics autour des enjeux d'innovation pour développer les solutions thérapeutiques de demain.

Afin de façonner l'évolution du secteur, la mise sur le marché de produits et services de santé innovants ainsi que la création d'emplois, le pôle dispose de trois leviers d'action :

- Aider l'émergence de projets d'innovation et accompagner leur développement
- Guider les porteurs de projets vers les meilleurs dispositifs de financement public et les accompagner dans leur obtention
- Accompagner le développement des startups et PME en France et à l'international

2. *Atlanpole Biothérapies*

Atlanpole Biothérapies est le pôle de compétitivité du grand ouest. Il regroupe Atlanpole, Polepharma, Biotech & Santé Bretagne, Angers Technopole.

Le pôle allie acteurs industriels, grands groupes, PME et startups, laboratoires de recherche, CHU, universités et écoles dans le but de bioproduire un médicament depuis sa découverte jusqu'à son évaluation clinique¹⁷ [75].

3. *EUROBIOMED*

Eurobiomed [76] est le Pôle de compétitivité du sud de la France, dédié à la Healthtech. Eurobiomed rassemble un écosystème d'acteurs industriels, de grands groupes, de PME et startups, des laboratoires de recherche et universités, pôle offrant des solutions pour innover, financer et développer des projets innovants.

4. *LYONBIOPOLE*

Lyonbiopole [77] structure un écosystème autour des acteurs d'Auvergne-Rhône-Alpes. Il a pour cible le développement de l'innovation en facilitant l'internalisation de nouveaux projets et de les développer en s'appuyant sur des infrastructures industrielles. Il regroupe des acteurs industriels importants du territoire français : Sanofi Pasteur, bioMérieux, Boehringer Ingelheim Santé Animale, BD, etc.

¹⁷ Annexe 1 : Développement d'un médicament issu des biotechnologies

5. *BIOVALLEY France*

Biovalley France [78] est le pôle de compétitivité du Grand Est. Il accompagne des startups, PME, grands groupes, organismes de soin, de recherche et de formation autour de la filière santé.

BioValley France s'engage dans des projets comme par exemple le campus des technologies médicales nextmed.

6. *Clubster NSL*

Clubster NSL [79] est le seul pôle de compétitivité alliant la nutrition et la santé au niveau national, son rôle est de faire grandir des projets d'innovation entre les acteurs privés et publics afin de stimuler et de promouvoir la filière nutrition-santé.

3. ***Les clusters français***

Aucun des pôles de compétitivité cités précédemment n'est spécifique au développement des biotechnologies ou de la bioproduction. De manière générale, les clusters sont des réseaux d'entreprises fortement ancrés localement, souvent sur un même créneau de production et souvent à une même filière. Ainsi, des clusters dédiés aux biotechnologies existent sur le territoire français. A titre d'exemple, nous pouvons en citer deux :

- Genopole (membre de Medicen) : biocluster français consacré à la recherche en génomique, génétique et aux biotechnologies. Le Genopole regroupe 96 entreprises de biotechnologie, 16 laboratoires académiques de recherche, 29 plates-formes technologiques mutualisées
- Pôlepharma possède un programme de recherche et développement de biomédicaments, il regroupe des entreprises régionales, la région, le CHU de Tours et le laboratoire de l'INSERM. Le pôle s'appuie sur un laboratoire d'excellence qui est MAbImprove[80] (développement d'anticorps et de leurs utilisations), c'est un partenariat entre les Universités de Tours et de Montpellier, associant l'INSERM, le CNRS, l'INRA, le CHRU de Tours et l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM)

L'écosystème français est riche et foisonnant de projets innovants qui, par manque de coordination entre les acteurs et de financements suffisants, n'aboutissent pas toujours à un biomédicament sur le marché pharmaceutique. C'est pourquoi il est intéressant de voir ce qui se fait dans d'autres pays pour éventuellement s'en inspirer

afin d'améliorer la structuration d'une filière de bioproduction en valorisant l'écosystème évoqué précédemment.

4. Références internationales de cluster de bioproduction

Différentes initiatives internationales visent à fortifier les créations et les innovations dans la filière des bioproductions de santé. Les pays ayant porté des initiatives de structuration ou de support regroupent des compétences clés pouvant être considérées comme des références. Un point commun regroupe ces pays, une disposition forte et distincte à développer les thérapies cellulaires et géniques.

1. Les Etats-Unis

L'organisation NIMBL ou *The National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals*, créée en 2017, est un consortium public-privé finançant des projets à bas niveau de maturité technologique[70]. L'organisation fonctionne à l'aide de cotisation de ses membres (114), leur permettant d'adhérer à des projets soutenus financièrement par le NIMBL. Cet écosystème de la région de Boston (Etats-Unis) regroupe environ 120000 personnes. L'écosystème est constitué d'entreprises spécialisées en biotechnologies et en bioproduction, de l'université de Harvard et du MIT (Massachusetts Institute of Technology), ainsi que des sociétés de capital-risque et de capital-développement[70].

Les missions du NIMBL :

- Elaboration de séminaires technologiques avec tous les acteurs de la bioproduction afin de renforcer le réseau et d'échanger des solutions technologiques potentielles
- Amplification des formations et l'essor de talents
- Soutien aux PME de la bioproduction
- Investissement dans des projets à bas niveau de maturité technologique

A titre d'exemple collaboratif, le NIMBL a reçu 8.9 milliards de dollars en septembre 2020 du National Institute of Standards and Technology pour développer rapidement un vaccin contre la COVID-19.

2. Le Royaume-Uni

Le Royaume-Uni investit dans le développement des bioprocédés rentables pouvant être industrialisables afin de répondre à la demande sociétale et faire du

Royaume-Uni un leader européen en matière de bioproduction. Le programme de la Grande-Bretagne repose sur deux axes :

- Intensification et rétrocontrôle des bioprocédés avec le développement d'outils analytiques dédiés
- Automatisation des lignes de bioproduction à l'aide de big data

En Europe, un écosystème faisant figure de référence est celui du Royaume-Uni. Cet écosystème a pris de l'ampleur en 2012 grâce au projet « *Cell and Gene Therapy Catapult* » ou « CGT Catapult ».

Le centre Catapult est une entité autonome et indépendante des établissements d'enseignement supérieur. Il a un double rôle national en matière d'accélérateur de la mise en application des avancées scientifiques et de la mise sur le marché des nouvelles technologies et/ou biothérapies. Il permet de faire le lien entre le milieu universitaire et l'industrie et participe aux programmes nationaux d'investissement dans le domaine de l'innovation.

Les centres Catapult sont présents sur tout le territoire anglais et regroupent plusieurs centres de recherches et d'expertises dans la thérapie cellulaire et génique mais aussi dans d'autres domaines (l'industrie manufacturière, l'espace, la santé, le numérique, l'énergie, les transports, les télécoms, l'environnement urbain). Le CGT Catapult est structuré autour de 3 axes¹⁸ [70] :

1. Organisation et soutien de l'industrie
2. Développement des compétences
3. Développement du continuum recherche scientifique-technologique-industrie

En l'espace de 6 ans, le réseau Catapult a permis d'augmenter de 30% l'emploi dans l'industrie locale [81].

¹⁸ Annexe 8 : Les 3 axes clés du CGT Catapult

3. La Belgique

La Belgique se positionne au 4^{ème} rang mondial en ce qui concerne les dépenses en R&D par entreprise de biotechnologies [70]. La Belgique a axé sa politique nationale dans le domaine des biotechnologies sur :

- L'incitation à la création d'entreprise (90 M€ d'aide à l'entrepreneuriat).
- Le déploiement d'un régime fiscal attractif : diminution des coûts en investissement et en actifs R&D, dépenses partagées et R&D en sous-traitance, exonération fiscale partielle des rémunérations pour les innovations réussies résultant de la R&D.

La Belgique possède un réseau académique d'excellence (quatre universités dans le Top 50 des universités européennes innovantes). Cette recherche académique est supportée par les régions. L'écosystème belge est une niche à startup portées par des fonds d'investissement dédiés. La R&D en Belgique est active dans la découverte de nouvelles biothérapies et de bioprocédés innovants s'appuyant sur l'automatisation de procédés et d'outils analytiques.

Depuis les années 2000, la Belgique peut compter sur trois clusters (Biowin en Wallonie, BioFlandre en Flandre et LifeTech Brussels autour de Bruxelles) pour soutenir son écosystème et la filière bioproduction.

BioWin réunit les entreprises, le monde universitaire, le gouvernement et les autorités. Ce cluster, ayant un dense tissu d'acteurs innovants, a permis l'apparition de MaSTherCell, CDMO spécialisée en thérapie cellulaire et thérapie génique.

La force de ces clusters et de la Belgique est leur capacité à miser sur les startups et les jeunes entreprises à l'aide de fonds régionaux. En parallèle, les fonds d'investissements privés investissent dans les acteurs de la bioproduction.

La revue de ces écosystèmes internationaux met en lumière le manque de moyens auquel fait face la filière de la bioproduction française pour s'assurer une place sur la scène internationale. C'est dans ce contexte, et poussée par la crise épidémique de la COVID-19, que la France a annoncé récemment vouloir investir massivement dans l'innovation et plus particulièrement dans la filière bioproduction.

5. Les plans stratégiques

Avec le recul de la France dans le classement des leaders européens et le manque de coordination entre les acteurs de l'écosystème français, des plans stratégiques pour promouvoir, faciliter et encourager l'innovation (dont les biothérapies et la bioproduction) ont été initiés, pour la majeure partie par le gouvernement français :

- Juillet 2018 : 3^{ème} Plan National Maladies rares 2018-2022 [82]
- Février 2021 : Stratégie décennale de la lutte contre le cancer 2021-2031 [83]
- Juin 2021 : Plan Innovation Santé [84] (800 M€ dont 275 M€ alloués aux biothérapies innovantes)
- Juin 2021 : AAP « Nouvelles biothérapies et outils de production »
- Janvier 2022 : « Stratégie d'accélération biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes »
- Janvier 2022 : AAP « Innovations en biothérapies »
- 1^{er} trimestre 2022 : AAP « Innovation en bioproduction » (130 M€ de dotation initiale pouvant aller jusqu'à 280 M€)
- 2^{ème} trimestre 2022 : validation et lancement du PEPR (programmes et équipements prioritaires pour la recherche)
- 2^{ème} semestre 2022 : lancement du challenge « données de bioproduction » exécuté par l'ANR (Agence National de la Recherche)

B. Diagnostic de l'écosystème français

Nous pouvons constater, à l'aide de récentes études [70], que des écarts, des lacunes ou des inégalités se sont creusés sur certains facteurs capitaux pour le développement de la filière : visibilité insuffisante pour promouvoir de nouvelles offres industrielles, déficit de structuration et d'industrialisation des projets de notre filière comparé au Royaume-Uni, manque de fonds d'investissement dédiés à la filière. Le diagnostic de la filière repose sur plusieurs constatations majeures :

1. Des formations scientifiques françaises

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. A titre de reconnaissance internationale, la France est au 3^{ème} rang du classement de Shangai 2020 [85].

La recherche académique est indispensable pour créer des innovations de rupture en bioproduction. La France possède une excellence académique reconnue mais les disciplines la constituant sont compartimentées, et empêchent la collaboration interdisciplinaire. L'enseignement universitaire est encore majoritairement orienté sur le développement des médicaments « classiques ».

Cependant, en 2020, l'ENSTBB (École Nationale Supérieure de Technologie des Biomolécules de Bordeaux) a été mandatée, sous l'égide du LEEM, pour mener une enquête [86] consistant à recenser les formations à bac +5 en biotechnologies en lien avec le secteur pharmaceutique. Les résultats de l'enquête ont souligné les points forts des formations (comme par exemple l'ingénierie des protéines et les techniques analytiques) mais ont également pointés les domaines à approfondir dont les concepts biotechnologiques innovants, la production de virus et d'acides nucléiques ou encore l'intelligence artificielle et le *machine learning*. Cette enquête a conduit à la création d'un annuaire des formations Bac+3 et Bac+5 en biotechnologies pour l'industrie pharmaceutique accessible sur internet (<https://www.formation-biotech.fr>).

2. *Maigre tissu industriel de fournisseurs technologiques*

Il y a un manque cruel de fournisseurs technologiques en France pour les équipements, les consommables ou les matières premières. Cette carence rend la France dépendante des fournisseurs internationaux. Par exemple, la France n'a pas de production BPF de plasmides sur son territoire et doit se fournir à l'étranger. L'ADN plasmidique représente entre 15% et 25% du coût de production d'une thérapie génique [70].

3. *Carence de CDMO produisant des biothérapies innovantes*

Actuellement la capacité de bioproduction en biothérapies innovantes des CDMO est insuffisante pour répondre à la demande des industries ou des startups. La France accueille des façonniers (dont Yposkesi, Fareva, Merck Biodeveloppement) mais qui ont des volumes de production relativement faibles. Seulement trois acteurs pharmaceutiques de stature internationale produisent en propre sur le territoire français (Sanofi, Servier et Novartis) [70].

La faible capacité des CDMO en France à produire en volume industriel des biothérapies innovantes entraîne une exportation des contrats de production à

l'étranger pour des lots cliniques et par extension des lots commerciaux. Les startups en France sont contraintes d'investir en propre pour voir leur projet industriel se réaliser.

4. Déficit d'accompagnement et de financements

La création d'une CDMO bioproductrice nécessite un investissement lourd (entre 10 M€ et 70 M€) [87]. Malheureusement, l'accès au financement est problématique en France, les aides comme le CIR (Crédit d'impôt recherche) sont complexes à obtenir.

Le CII (Crédit d'impôt innovation), complétant le CIR, est mal connu et inadapté. En France, il existe un statut JEI (jeune entreprise innovante) pour la création d'entreprise développant des biothérapies, statut les aidant au démarrage. En revanche, il n'existe pas de statut pour les jeunes entreprises ayant des plateformes propriétaires innovantes dans le domaine de la bioproduction.

Les acteurs de biotechnologies se désolent de l'insuffisance des financements pour les startups voulant entrer en phases cliniques II, III et de la mise à l'échelle industrielle (phases nécessitant 50 M€ à 100 M€). Ce manque de financement impacte indirectement le développement de la filière de bioproduction.

5. Complexité réglementaire

La réglementation française concernant la production de biomédicament est complexe :

- Difficultés à l'ouverture d'un site industriel
- Transport international de substances biologiques complexe et long
- Longs délais pour l'obtention des autorisations à la mise en route d'un essai clinique
- Longs délais pour l'obtention d'une AMM concernant une biothérapie
- Multiplication d'instances réglementaires

Les acteurs de la réglementation sont essentiels aux nouvelles biothérapies mais l'amoncellement des couches de réglementations freine directement la bioproduction de médicament sur le sol français.

6. *Manque d'un cluster référence en biothérapies et en bioproduction*

Contrairement aux pays cités précédemment¹⁹, la France ne possède pas de cluster de référence permettant d'assurer un avenir solide à la filière de la bioproduction. En France, les clusters sont répartis de manière disparate sur le territoire ce qui ne facilite pas l'émergence d'un grand cluster en bioproduction. De plus la France ne possède pas de figure de proue, de leader animant les filières des biothérapies innovantes. Il manque, d'après le CSF-ITS, un interlocuteur commun à la filière bioproduction. C'est pourquoi le CFS-ITS propose l'Alliance France Bioproduction afin de pallier à ce manque²⁰.

7. *Pression sur les futurs métiers de la filière bioproduction*

Aujourd'hui la France possède les compétences et la main d'œuvre nécessaires au fonctionnement de la filière bioproduction. Néanmoins, des tensions vont être ressenties dans les années à venir sur ces postes si la France veut développer sa filière.

Par ailleurs, la France voit ses techniciens en bioproduction, pharmaciens et ingénieurs se tourner vers d'autres pays, privilégiant un meilleur environnement professionnel, un salaire supérieur et davantage de propositions d'évolutions de carrière.

Ce diagnostic nous conduit à décrire une situation contrastée. La France a évidemment des forces en biothérapies et en bioproductions : une histoire et une production scientifique de premier plan, un réseau organisé d'hôpitaux hospitalo-universitaires, un écosystème favorable à la naissance de startups ou de jeunes entreprises innovantes, des entreprises pharmaceutiques implantées en France et à l'international.

Toutefois, des points critiques sont à relever : tissu industriel fragile, manque de financement, complexité réglementaire, absence d'un interlocuteur commun. La France devra, dans un futur proche, résoudre ces points vitaux si elle veut répondre aux enjeux qui l'attendent.

¹⁹ Voir paragraphe III.A.4

²⁰ Voir paragraphe III.D.1

C. Les enjeux majeurs pour la filière bioproduction

C'est avec l'aide des plans d'investissement de l'État et d'une structure nationale forte que la France pourra répondre aux 2 principaux enjeux qui se présentent à elle :

1. Le premier enjeu est de diminuer de manière significative le coût des bioproductions des médicaments biopharmaceutiques en favorisant l'émergence des technologies de rupture et en sécurisant l'accès aux matières premières. L'objectif de l'État français est clair, redevenir un leader européen de la bioproduction médicale. Cette visée passe par l'augmentation d'un facteur 100 voire 1000 de la productivité à l'horizon 2030 afin d'arriver à 20% (5% actuellement) de biomédicaments produits sur le territoire français.
2. Le second enjeu est de consolider et d'étendre l'attractivité de la France sur la scène internationale pour attirer de nouveaux acteurs et de favoriser l'implémentation d'industries « licornes »²¹ sur le sol français.

D. Axes d'amélioration pour la filière bioproduction

Dans un souci d'amélioration, la France doit s'organiser et travailler collectivement pour relever les challenges à venir : les universités doivent coopérer avec les industriels, qui doivent eux-mêmes soutenir la multiplication de startups. Cette coopération, au service des patients, sera gagnante pour tous les acteurs de l'écosystème français. Afin de répondre à ces enjeux, plusieurs axes d'amélioration peuvent être proposés :

1. *Mise en place d'un interlocuteur commun de la filière bioproduction*

Une des actions prioritaires du Comité de Pilotage du CSF-ITS est la mise en œuvre d'un interlocuteur commun qui prendra le nom d'Alliance France Bioproduction ou AFB. Cette structure nationale aura à charge la conduite scientifique et industrielle de la stratégie française en bioproduction. L'AFB sera un interlocuteur commun de tous les acteurs chargés de coordonner l'ensemble des actions, son budget sera établi par la participation de ses membres. La structure aura pour mission principale de promouvoir l'attractivité de la filière bioproduction en France et à l'étranger. L'AFB

²¹ Industrie « licorne » : industrie ayant un capital dépassant le milliard d'euros.

définira les axes prioritaires des appels à projets. La création de l'AFB a pour but de simplifier et de clarifier le paysage de la filière de la bioproduction française.

2. Déployer un cluster international

Déployer des tissus d'acteurs et étendre des lieux de collaboration (comme en Belgique avec BioWin ou au Royaume-Uni avec Catapult), dans le but de créer un ou des clusters de bioproduction pouvant faire émerger des leaders pharmaceutiques.

Ce riche tissu d'acteurs permettrait de faciliter les collaborations multidisciplinaires et d'encourager à mutualiser les investissements ou à partager des équipements. Cette concentration de compétences technologiques et scientifiques stimulerait l'installation de nouveaux sites de production, favoriserait l'innovation et consoliderait le consortium université-recherche-industrie.

Pour ce faire, la filière a besoin d'un engagement fort de la part des industriels privés et des universités pour faire apparaître des CDMO ou des équipementiers ayant un statut international. L'émergence de ces futurs leaders permettrait à la France de sécuriser ses ressources en matières premières. Dans une étude de AEC Partners [88] il est proposé d'accompagner le déploiement de l'EFS afin qu'il devienne une CDMO leader sur le marché.

3. Déploiement du monitoring en continu

Le monitoring en continu s'inscrit dans la démarche PAT (*Process Analytical Technologies*). Il permet de contrôler en direct les bioprocédés et de réguler instantanément ses paramètres afin d'améliorer *in fine* son rendement. L'objectif de ce déploiement est d'améliorer la robustesse et la flexibilité des bioprocédés. Le monitoring en continu se base sur :

- Les biocapteurs, intégrés aux équipements, récoltent les informations liées à la qualité du produit
- La microfluidique
- L'intelligence artificielle embarquée

D'après le rapport du CSF-ITS [70], le monitoring en continu pourrait réduire les coûts de production jusqu'à 50%.

4. Développement de systèmes d'expression innovants

De nouveaux systèmes d'expression (cellules productrices²²) industrialisables et ayant de bons rendements sont des technologies de rupture qui permettraient de réduire les coûts de production des médicaments biopharmaceutiques. Parmi ces technologies de rupture on peut citer :

- Les systèmes d'expression eux-mêmes, avec un accroissement des rendements cellulaires et/ou une augmentation de la capacité cellulaire à synthétiser l'agent thérapeutique recherché
- Les transfectants (plasmides) de qualité supérieure pour améliorer la production des systèmes d'expression
- Les nouveaux vecteurs viraux

Toujours d'après l'étude du CSF-ITS [70], ces innovations permettraient d'augmenter les rendements de la phase amont d'un facteur 3 à 10.

5. Développer et structurer la formation des compétences en bioproduction

La France possède un vivier de compétences en matière de bioproduction mais le risque est que ce vivier ne suffise pas à combler la demande dans les années à venir. De plus, des postes (Technicien spécialisé en bioproduction) commencent déjà à se raréfier et à créer des carences.

Plusieurs recommandations peuvent répondre à cet enjeu :

1. Susciter de l'intérêt pour le secteur des biotechnologies afin d'attirer les talents en son sein et pousser l'inclusion des concepts liés aux MTI dans les formations universitaires (Bac+3 et Bac+5)
2. Renforcer les cursus d'enseignement de la bioproduction (projet Campus Digital Biotech en cours) et valoriser les formations en alternance
3. Faciliter la mise en place de passerelles inter-filière ou les réinsertions professionnelles afin d'assurer aux industries une main-d'œuvre suffisante
4. Encourager la mise en relation des pharmaciens avec les industries de biotechnologies ou les centres de recherche
5. Encourager la formation de Technicien spécialisé en bioproduction en augmentant le nombre de formation initiale

²² Cellules productrices : cellules utilisées pour la culture cellulaire

6. Augmenter les compétences dans les sciences de la donnée pour favoriser les doubles connaissances
7. Equilibrer les rémunérations (au regard des pays voisins) sur les postes de R&D et en bioproduction, et offrir un cadre de vie attractif, pour retenir les compétences sur le territoire français
8. Faciliter la collaboration public-privé pour proposer des carrières mixtes

6. *Création d'un réseau d'intégrateur*

Le Grand Défi "Biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production" établi en janvier 2020 a eu pour objet de soutenir et d'accélérer le déploiement des innovations disruptives relatives aux médicaments biopharmaceutiques d'aujourd'hui et de demain.

Ce défi a permis de labéliser des plateformes technologiques en intégrateurs industriels. Ces plateformes, les 8 intégrateurs labélisés par le Grand Défi, pourront être le socle de 4 ou 5 intégrateurs futurs ayant une finalité industrielle. Ces futurs intégrateurs auront pour rôle de :

- Faciliter le scale-up d'une innovation, c'est une étape primordiale pour favoriser l'émergence de biothérapies innovantes industrielles et rentables
- Supporter des projets via des technologies pour la production de biomédicaments (nouveaux systèmes d'expression, contrôle en ligne, nouveaux équipements)
- Soutenir l'accès à des équipements de bioproduction standards
- Offrir un environnement propice au développement des startups

La figure 11 illustre les intégrateurs industriels dans une organisation idéale pour la filière bioproduction :

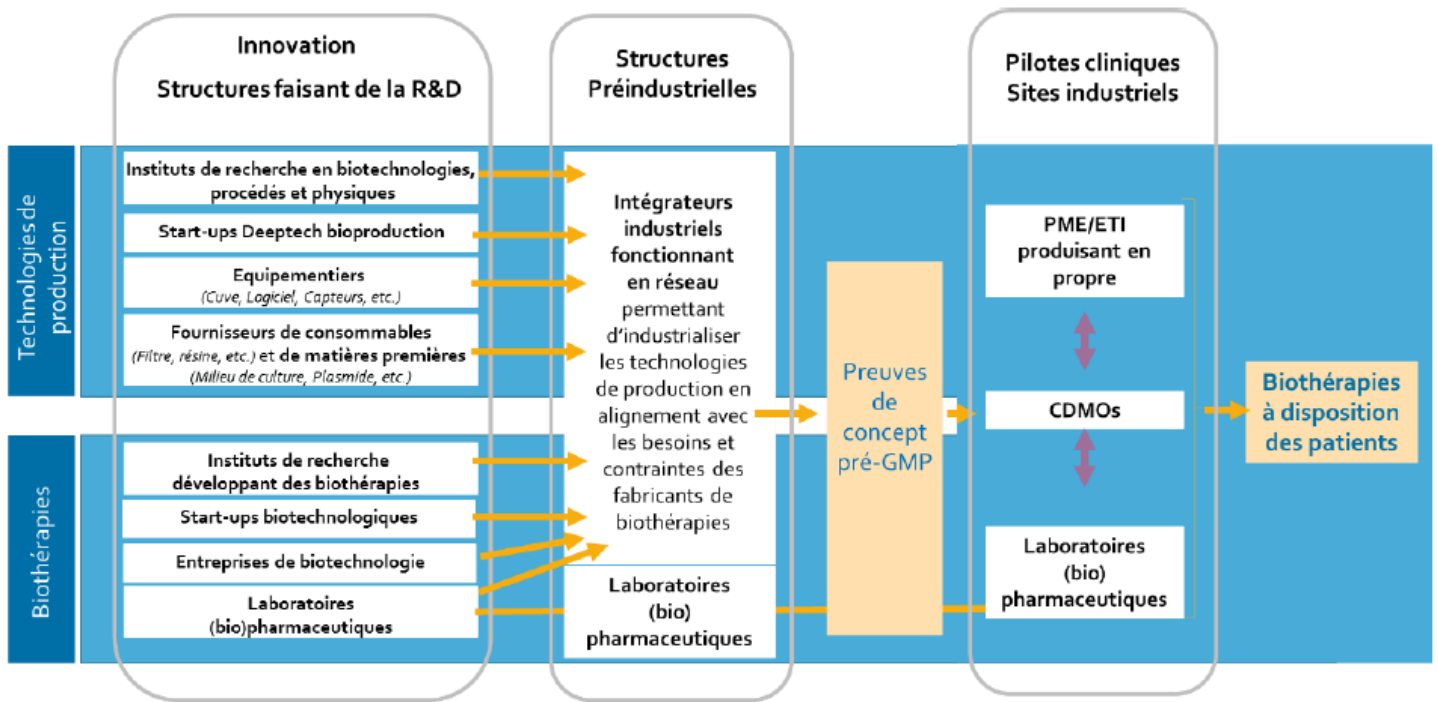


Figure 11 : Mode de fonctionnement idéal de la filière bioproduction [70].

7. Simplification des financements et mise en place d'outils de financement

Il est actuellement nécessaire de simplifier le financement des technologies de rupture si l'on veut voir la filière de la bioproduction atteindre un statut international. La création de fonds stratégiques alloués à l'écosystème et ses acteurs permettrait :

- Le développement de startups placées dans la course à l'élaboration de technologies de rupture en bioproduction
- L'accompagnement et le déploiement de CDMO voulant investir dans une production propre
- De favoriser l'attractivité de la France envers les fonds d'investissements privés
- De financer la création de plateformes pré-GMP ou même GMP

D'après l'étude de AEC Partners [88], le montant alloué au fonds d'investissement dédié à la bioproduction pourrait s'élever entre 0.5 à 1 milliard d'euros.

Pour simplifier le financement, il serait intéressant de mettre en place rapidement des mesures fiscales :

- Faciliter l'investissement des personnes physiques et morales en bioproduction de biothérapies innovantes

- Développer l'équivalence du statut JEI mais appliqué à la bioproduction, JEPBI (Jeune Entreprise Productrice de Biothérapies Innovantes)
- Etendre le Crédit Impôt Recherche (CIR) aux étapes de développement des bioprocédés et lots pilotes pour qu'il prenne la forme d'un Crédit Impôt Développement Industriel (CIDI)
- Simplifier l'acquisition des autorisations pour le déploiement d'une nouvelle ligne de bioproduction
- Mettre en place des fonds stratégique alloué aux startups et PME pour financer les essais cliniques

8. Mise en place d'une force opérationnelle réglementaire

Une des recommandations pouvant simplifier la réglementation des biothérapies innovantes et des bioproductions est l'établissement d'une force opérationnelle regroupant les acteurs, les autorités réglementaires nationales et des juristes spécialisés pour :

- Réagir proactivement afin de clarifier les réglementations nationales ayant un effet sur les bioproductions
- Simplifier les difficultés réglementaires rencontrées par les acteurs de la filière
- Optimiser les procédures réglementaires pour la filière bioproduction
- Réduire les délais d'autorisation pour les essais cliniques

Aucun de ces axes d'amélioration n'est déterminant à lui seul, l'aboutissement de plusieurs d'entre eux est décisif pour atteindre les objectifs que s'est fixée la France.

C'est à travers le succès de ces axes d'amélioration que la France pourra réduire le coût des bioproductions de santé et améliorer son attractivité. Le monitoring en continu et l'émergence des technologies de ruptures sont deux socles sur lesquels la filière de la bioproduction peut s'appuyer pour son avenir.

Produire des médicaments biopharmaceutiques aux propriétés disruptives nécessite des investissements de la part de l'État mais aussi des fonds d'investissements privés. La mise en place de nouvelles lignes de bioproduction doit être simplifiée via à une équipe spécialisée en réglementation nationale.

Enfin, afin d'organiser et de renforcer l'écosystème français, l'AFB aura pour ambition de favoriser l'installation d'usines de bioproduction de médicaments biopharmaceutiques. Dans un contexte de forte compétitivité européenne et internationale, la France doit appliquer une politique volontariste, via ses plans stratégiques d'investissements évoqués précédemment, pour façonner la filière dans le but d'atteindre une indépendance sanitaire et un statut de renommé international.

Conclusion

Les biotechnologies ont accompagné l'Homme depuis l'avènement de l'agriculture et de l'élevage. Au cours des XX^{ème} et XXI^{ème} siècle, de véritables révolutions technologiques ont offertes de nouvelles applications biotechnologiques dans le domaine de la santé. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique se retrouve au cœur d'une nouvelle révolution historique, avec le développement des médicaments biopharmaceutiques (anticorps monoclonaux à visée thérapeutique, thérapies géniques et cellulaires, vaccins thérapeutiques...). Les médicaments biopharmaceutiques sont issus du monde du vivant, ils permettent et permettront de prévenir ou de guérir de nombreuses maladies jusqu'alors dans des impasses thérapeutiques et créeront des traitements de plus en plus personnalisés. Toutefois, ce changement de paradigme sollicite des ajustements majeurs de la part des industries pharmaceutiques françaises.

Le domaine de la santé publique fonde de grandes espérances concernant ces nouvelles thérapies, cependant le coût de production des médicaments biologiques reste une entrave à leur développement. De plus, la crise épidémique de la Covid-19 a soulevé de nombreux points critiques comme (i) la souveraineté sanitaire de la France, (ii) le manque d'attractivité de la France pour les entreprises bioproductrices souhaitant s'y installer, ou encore (iii) la place qu'occupe la France sur le marché européen des bioproductions pharmaceutiques.

Le diagnostic de la filière de la bioproduction française propose une situation contrastée. La France possède de véritables forces en matière de bioproductions (32 sites de bioproduction dont 15 sont des sous-traitants), une histoire et une production scientifique de premier plan (84 médicaments de thérapies innovantes en développement en 2019), un écosystème favorable à la naissance de startups ou à de jeunes entreprises innovantes, des entreprises pharmaceutiques implantées en France et à l'international.

Toutefois, on relève dans ce diagnostic que le tissu industriel est fragile : absence d'un interlocuteur commun, manque d'investissement, complexité réglementaire et aucune entreprise pharmaceutique ne dépassant le milliard d'euros de chiffre d'affaires.

C'est pourquoi depuis maintenant deux ans le gouvernement français ainsi que les acteurs de la filière bioproduction proposent la mise en application de plusieurs plans

stratégiques. Ces plans permettront, dans un premier temps, de diminuer le coût de la production des biomédicaments en favorisant l'émergence des technologies de rupture tout en sécurisant l'accès aux matières premières. Dans un second temps, il vise à augmenter l'attractivité de la France au sein du marché international dans le but d'attirer de nouveaux acteurs et de favoriser l'implémentation de nouvelles industries.

Si la France ne répond pas positivement aux enjeux qui lui font face, cela pourrait engendrer une diminution du nombre de nouveaux médicaments biopharmaceutiques et, au vu des prix des biothérapies, un risque d'iniquité sociale pourrait s'installer.

Bibliographie

- [1] « Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/ (consulté le 7 mars 2022).
- [2] S. Vaxelaire, « Bilan économique édition 2020 », p. 102, 2020.
- [3] « AEC-Partners-LEEM-Cartographie-de-la-Bioproduction-en-France-2018.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/AEC-Partners-LEEM-Cartographie-de-la-Bioproduction-en-France-17-Janvier-2018_0_0.pdf
- [4] K. Ereky, *Biotechnologie der Fleisch-, Fett-, und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Grossbetriebe: für naturwissenschaftlich gebildete Landwirte verfasst*. P. Parey, 1919.
- [5] « Fári et Kralovánszky - 2006 - The founding father of biotechnology Károly (Karl.pdf ». Consulté le: 14 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://core.ac.uk/download/160939234.pdf>
- [6] É. Larousse, « Définitions : biotechnologie, biotechnique, biotechnologique - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biotechnologie/9475> (consulté le 17 octobre 2021).
- [7] « M1-TACQ-cours-de-fermentation.pdf ». Consulté le: 6 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://fsnv.univ-bouira.dz/wp-content/uploads/2020/04/M1-TACQ-cours-de-fermentation.pdf>
- [8] « Deuxième époque : 1862 - 1877 », *Institut Pasteur*, 20 octobre 2016. <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/deuxieme-epoque-1862-1877> (consulté le 8 octobre 2021).
- [9] P. Douzou, G. Durand, et G. Siclet, « L'histoire des biotechnologies », *Que Sais-Je*, vol. 5, n° 2127, p. 5-18, 2001.
- [10] « Qui a découvert la pénicilline? » <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2013/03/23/decouvert-penicilline> (consulté le 5 janvier 2022).
- [11] P. P. Vexiau, « DIABÈTE CONSTRUISONS ENSEMBLE », p. 6.
- [12] S. Hall, *Les débuts du génie génétique*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amazon.fr/d%C3%A9buts-du-g%C3%A9nie-g%C3%A9n%C3%A9tique/dp/2259020372>

- [13] « Les 90 ans de la découverte de l'insuline | Fédération Française des Diabétiques », 7 janvier 2022.
<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline> (consulté le 7 janvier 2022).
- [14] « Histoire des anticorps thérapeutiques – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ». <https://www.academie-medecine.fr/histoire-des-anticorps-therapeutiques/> (consulté le 7 janvier 2022).
- [15] V. Proux, *Biotechnologies. Les promesses du vivant*. FYP éditions, 2016.
- [16] L. Culot, « Presentation strategies biotherapies et bioproduction.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/20210205_presentation-strategie-biotherapies-et_bioprod.pdf
- [17] Y. Lebranchu, « Histoire des anticorps thérapeutiques », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 202, n° 8-9, Art. n° 8-9, nov. 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30184-0.
- [18] « La France est-elle dans la course de la bioproduction ? »
<https://www.leem.org/100-questions/la-france-est-elle-dans-la-course-de-la-bioproduction> (consulté le 17 novembre 2021).
- [19] « Immunowatch-Edition-3-Bioproduction-2.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mabdesign.fr/wp-content/uploads/2021/07/Immunowatch-Edition-3-Bioproduction-2.pdf>
- [20] « Mode d'action des vaccins », *Portail européen d'information sur la vaccination*.
<https://vaccination-info.eu/fr/propos-des-vaccins/mode-daction-des-vaccins> (consulté le 30 novembre 2021).
- [21] « Production - Sanofi Pasteur ». <https://www.sanofi.com/your-health/vaccines/production> (consulté le 2 décembre 2021).
- [22] « Bioproduction, le grand défi de la pharma en France », juin 2019, Consulté le: 16 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/editorial/bioproduction-le-grand-defi-de-la-pharma-en-france.N853160>
- [23] « La France est-elle dans la course de la bioproduction ? »
<https://www.leem.org/100-questions/la-france-est-elle-dans-la-course-de-la-bioproduction> (consulté le 16 février 2022).
- [24] « Vaccins - Sanofi France ». <https://www.sanofi.fr/nos-domaines-therapeutiques/vaccins> (consulté le 3 décembre 2021).

- [25] « Production - Sanofi Pasteur ». <https://www.sanofi.com/your-health/vaccines/production/production-process> (consulté le 2 décembre 2021).
- [26] « » Clean Cells fait l'acquisition de BE Vaccines MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé ». <https://www.mypharma-editions.com/clean-cells-fait-lacquisition-de-be-vaccines> (consulté le 3 décembre 2021).
- [27] « Sanofi va créer un nouveau site de production à Neuville-sur-Saône | Lyon Pôle Immo », *Lyon Pôle Immo | L'actualité de l'immobilier à Lyon*, 16 juin 2020. <http://www.lyonpoleimmo.com/2020/06/16/60041/sanofi-va-creer-un-nouveau-site-de-production-a-neuville-sur-saone/> (consulté le 3 décembre 2021).
- [28] « Bio Elpida, votre sous-traitant en vaccin anticancéreux autologue ou allogénique ». https://bio-elpida.com/fr/therapie-vaccin_anticancereux.htm (consulté le 3 décembre 2021).
- [29] « Boehringer Ingelheim – Merial : naissance d'un nouveau leader de la santé animale », *boehringer-ingelheim.fr*. <https://www.boehringer-ingelheim.fr/communiqu%C3%A9s-de-presse/boehringer-ingelheim-merial-naissance-dun-nouveau-leader-de-la-sante-animale> (consulté le 3 décembre 2021).
- [30] S. C.-E. Nouar, « Les anticorps monoclonaux comme biosimilaires thérapeutiques: cibles, modes d'actions et aspects pharmaco-économiques », p. 133.
- [31] S. Joubert, V. Dodelet, R. Béliard, et Y. Durocher, « La bioproduction des anticorps monoclonaux », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 12, Art. n° 12, déc. 2019, doi: 10.1051/medsci/2019219.
- [32] « ADCETRIS 50 mg pdre p sol diluer p perf », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/adcetris-50-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-123659.html> (consulté le 23 novembre 2021).
- [33] « KADCYLA (trastuzumab emtansine) : nouveau médicament dans la prise en charge du cancer du sein », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/14469-kadcyla-trastuzumab-emtansine-nouveau-medicament-dans-la-prise-en-charge-du-cancer-du-sein.html> (consulté le 23 novembre 2021).
- [34] Sanofi-Aventis, « » Projet Biolaunch : Sanofi-aventis convertit son site industriel de Vitry-sur-Seine aux biotechnologies MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé ». <https://www.mypharma-editions.com/projet-biolaunch-sanofi-aventis-convertit-son-site-industriel-de-vitry-sur-seine-aux-biotechnologies> (consulté le 23 février 2022).

- [35] « novasep-brochure-fully-integrated-cdmo-services-for-adcs.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://h5866.novius.net/media/brochure-visuals/adc-services-novasep-brochure-2021.pdf>
- [36] « polivy-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 26 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_fr.pdf
- [37] « XOLAIR - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/xolair-28222.html> (consulté le 26 novembre 2021).
- [38] « A Huningue, le géant Novartis produit ses complexes bio médicaments », juill. 2015, Consulté le: 26 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/a-huningue-le-geant-novartis-produit-ses-complexes-bio-medicaments.N339274>
- [39] « Our facilities », *GTP Bioways*. <https://www.gtp-bioways.com/our-facilities/> (consulté le 29 novembre 2021).
- [40] « Abionyx : Biotech de nouvelle génération - CER 001 ». Consulté le: 29 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.abionyx.com/fr/nos-actifs/cer-001>
- [41] « Bio Elpida, votre sous-traitant pour l'immunothérapie : immuno-modulateur, bio-marqueurs, bio-produits ». <https://www.bio-elpida.com/fr/therapie-immunotherapie.htm> (consulté le 29 novembre 2021).
- [42] « <https://promise-proteomics.com/> ». <https://promise-proteomics.com/> (consulté le 29 novembre 2021).
- [43] « Bioproduction », *LFB Biomanufacturing*. <https://www.lfbbiomanufacturing.com/fr/bioproduction/> (consulté le 29 novembre 2021).
- [44] « Plateforme technologique EMABling® - LFB », *LFB corp.* <https://www.groupe-lfb.com/innovation/les-plateformes-technologiques/emabling/> (consulté le 23 novembre 2021).
- [45] « Notre activité | Octapharma ». <https://octapharma-lingolsheim.fr/notre-activite/> (consulté le 8 décembre 2021).
- [46] « web-brochure-corporatelfb-2020-final-fr.pdf ». Consulté le: 23 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.groupe-lfb.com/lfb-content/uploads/2021/01/web-brochure-corporatelfb-2020-final-fr.pdf>

- [47] « PANZYGA 100 mg/ml sol p perf supprimé », VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/panzyga-100-mg-ml-sol-p-perf-171636.html>
(consulté le 8 décembre 2021).
- [48] « Notice patient - ALBUNORM 20 %, 200 g/l, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66967127&typedoc=N>
(consulté le 8 décembre 2021).
- [49] « Notice patient - OCTANATE 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64343816&typedoc=N>
(consulté le 8 décembre 2021).
- [50] « octanine®F », *Octapharma AG*.
<https://www.octapharma.com/products/product-overview/octanine> (consulté le 8 décembre 2021).
- [51] « A Lyon, Genzyme, la filiale biotech de Sanofi muscle sa production », juill. 2015, Consulté le: 29 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.usinenouvelle.com/article/a-lyon-genzyme-la-filiale-biotech-de-sanofi-muscle-sa-production.N341338>
- [52] « Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [Lapin]) », p. 33.
- [53] « ATMPs | Pharma.be ». <https://pharma.be/fr/expertise/atmps> (consulté le 13 décembre 2021).
- [54] « Médicaments de thérapie innovante (ATMP) | AFMPS ». https://www.afmps.be/fr/medicaments_de_therapie_innovante_atmp (consulté le 13 décembre 2021).
- [55] « Thérapie cellulaire · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*, 2 novembre 2021. <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-cellulaire/> (consulté le 2 novembre 2021).
- [56] « CELLforCURE produira des traitements innovants CAR-T contre le cancer pour Novartis », *LFB corp*, 15 décembre 2021. <https://www.groupe-lfb.com/actualites/des-traitements-innovants-contre-le-cancer-seront-produits-a-cellforcure/> (consulté le 15 décembre 2021).
- [57] « ABL Europe entre dans la course au vaccin contre le Covid-19 », *Les Echos*, 13 novembre 2020. <https://www.lesechos.fr/pme-regions/grand-est/abl-europe->

- entre-dans-la-course-au-vaccin-contre-le-covid-19-1264731 (consulté le 16 décembre 2021).
- [58] « Les médicaments de thérapie innovante | l'Établissement français du sang ». <https://www.efs.sante.fr/activite/les-medicaments-de-therapie-innovante> (consulté le 16 décembre 2021).
- [59] « CLEAN CELLS acquiert BE VACCINES et affiche ses ambitions de développement », *AFSSI Sciences de la Vie*, 20 mars 2019. <https://www.afssi.fr/blog/clean-cells-acquiert-be-vaccines/> (consulté le 16 décembre 2021).
- [60] « Plateforme de Besançon | MTI ». <https://mti.efs.sante.fr/plateforme-de-besancon> (consulté le 23 février 2022).
- [61] « Sanofi mise sur le Made in France pour la thérapie génique », *Les Echos*, 5 novembre 2020. <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/sanofi-mise-sur-le-made-in-france-pour-la-therapie-genique-1262230> (consulté le 10 novembre 2021).
- [62] « Plateforme de Saint-Ismier (Grenoble) | MTI ». <https://mti.efs.sante.fr/plateforme-de-saint-ismier-grenoble> (consulté le 23 février 2022).
- [63] « Plateforme de Toulouse | MTI ». <https://mti.efs.sante.fr/plateforme-de-toulouse> (consulté le 23 février 2022).
- [64] « La plateforme de Créteil | MTI ». <https://mti.efs.sante.fr/la-plateforme-de-creteil> (consulté le 23 février 2022).
- [65] « Le Groupe Servier investit dans la bioproduction en France », *Servier*. <https://servier.com/fr/communiqu%C3%A9/groupe-servier-investit-bioproduction-france/> (consulté le 21 février 2022).
- [66] « Le futur site de production stratégique de vaccins vétérinaires de Lyon-Jonage sera livré fin 2022 », *boehringer-ingenheim.fr*. <https://www.boehringer-ingenheim.fr/communiqu%C3%A9s-de-presse/le-futur-site-de-production-strategique-de-vaccins-veterinaires-de-lyon-jonage> (consulté le 23 février 2022).
- [67] « Immunowatch-COVID-19-5th-update.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mabdesign.fr/wp-content/uploads/2021/03/Immunowatch-COVID-19-5th-update-05032021.pdf>
- [68] M. Ducoudray, « Le traitement Xenothera refusé contre le Covid : pourquoi ? » <https://sante.journaldesfemmes.fr/traitements-et-medicaments/2780109->

xenothera-xav-19-traitement-covid-coronavirus-refus-resultats-omicron-ha-santes-france/ (consulté le 22 février 2022).

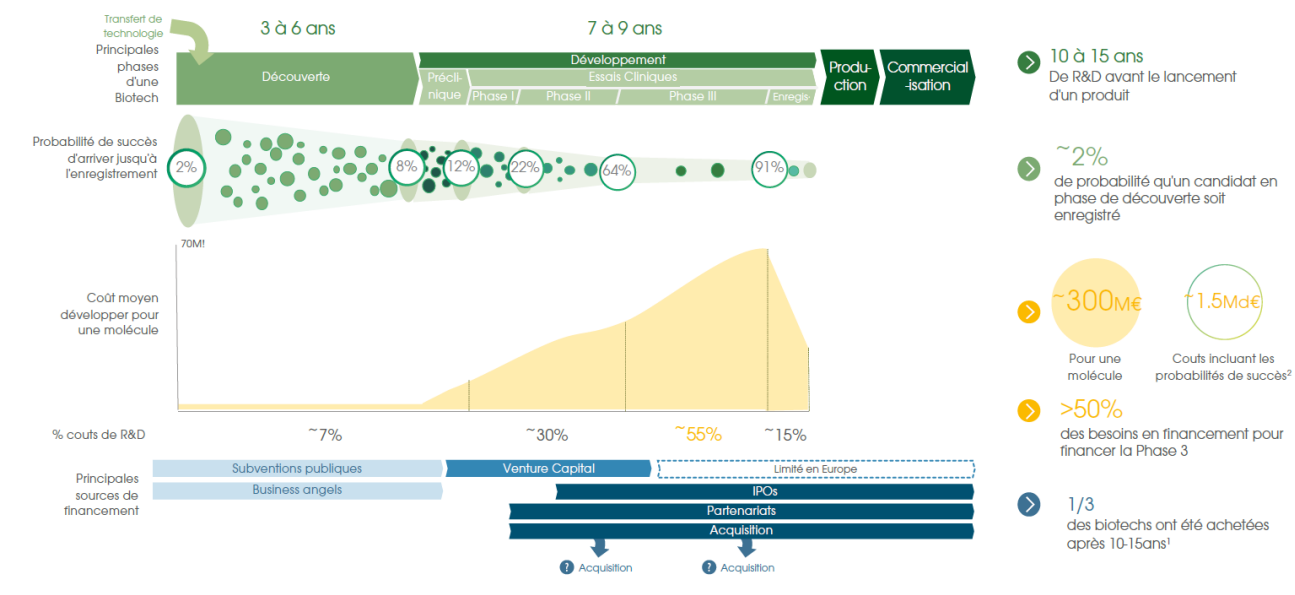
- [69] F. Bernard, « AAP Grand Défi biomédicament_V3.pdf ». [En ligne]. Disponible sur:
https://www.bpifrance.fr/content/download/121266/990544/version/3/file/AAP%20Grand%20D%C3%A9fi%20biom%C3%A9dicament_V3.pdf
- [70] C. Seguy, « CSF-ITS – initiative technologie de rupture pour la bioproduction.pdf ». [En ligne]. Disponible sur:
https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc_csf_bioproduction-_rapport_final_pour_publication.pdf
- [71] C. Siben *et al.*, « Stratégie nationale bio-production en France.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/273302.pdf>
- [72] M. des S. et de la Santé et M. des S. et de la Santé, « HAS (Haute autorité de santé) », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 2 février 2022.
<https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/partenaires/article/has-haute-autorite-de-sante> (consulté le 2 février 2022).
- [73] « Direction Générale de la Santé (DGS) », *CMG*. <https://lecmg.fr/direction-generale-de-la-sante-dgs/> (consulté le 2 février 2022).
- [74] « - Nos missions », *Medicen*. <https://medicen.org/fr/nos-missions/> (consulté le 2 février 2022).
- [75] « À propos », *Atlanpole Biotherapies*. <https://www.atlanpolebiotherapies.com/a-propos/> (consulté le 2 février 2022).
- [76] « Eurobiomed : Qui sommes-nous ? » <https://www.eurobiomed.org/fr/qui-sommes-nous/> (consulté le 2 février 2022).
- [77] « Les missions de Lyonbiopôle - Lyonbiopôle L'animateur et guichet unique de la santé en Auvergne-Rhône-alpes ». <https://lyonbiopole.com/lyonbiopole/a-propos-de-lyonbiopole> (consulté le 3 février 2022).
- [78] « Missions et services », *BioValley France*. <https://www.biovalley-france.com/fr/pole/missions-et-services/> (consulté le 3 février 2022).
- [79] « Présentation du réseau », *Clubster NSL*. <https://www.clubster-nsl.com/clubster-nsl/presentation-du-reseau/> (consulté le 3 février 2022).
- [80] « Qui sommes-nous? - LabEx MAbImprove ». <https://mabimprove.univ-tours.fr/fr/labex/qui-sommes-nous/> (consulté le 3 février 2022).

- [81] AEC Partners, « Plan Compétences Biotech 2025 - Rapport final - Version complete.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-12/Plan%20Comp%C3%A9tences%20Biotech%202025%20-%20Rapport%20final%20-%20Version%20complete.pdf>
- [82] « plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf ». Consulté le: 3 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf
- [83] « feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf ». Consulté le: 3 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf
- [84] « Innovation santé 2030.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf
- [85] « Classement de Shanghai 2020: les établissements français d'enseignement supérieur en pleine ascension », *Gouvernement.fr*. <https://www.gouvernement.fr/classement-shangai-initiatives-excellence> (consulté le 8 février 2022).
- [86] « Rapport enquête formations biotech 240621.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2022-04/2021-06-24%20Rapport%20enqu%C3%AAte%20formations%20biotechnologies%20Bac%2B5.pdf>
- [87] AEC Partners, « Plan Compétences Biotech 2025 081121 synthèse.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-12/Plan%20Comp%C3%A9tences%20Biotech%202025%20-%20Rapport%20final%20-%20Synth%C3%A8se.pdf>
- [88] « AEC Partners - Etude sur une filière de bioproduction - Synthèse - 20201001_0.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/AEC%20Partners%20-%20Etude%20sur%20une%20fili%C3%A8re%20de%20bioproduction%20-%20Synth%C3%A8se%20-%2020201001_0.pdf
- [89] « Plan healthtech - Du vivier aux grandes réussites.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://web-assets.bcg.com/e2/f8/98cf8d5140efa96df7166a49a52c/rapport-plan-healthtech-13avril2021.pdf>

[90] « Liste des médicaments commercialisés par LFB BIOMEDICAMENTS 2016 »,
p. 1.

Annexes

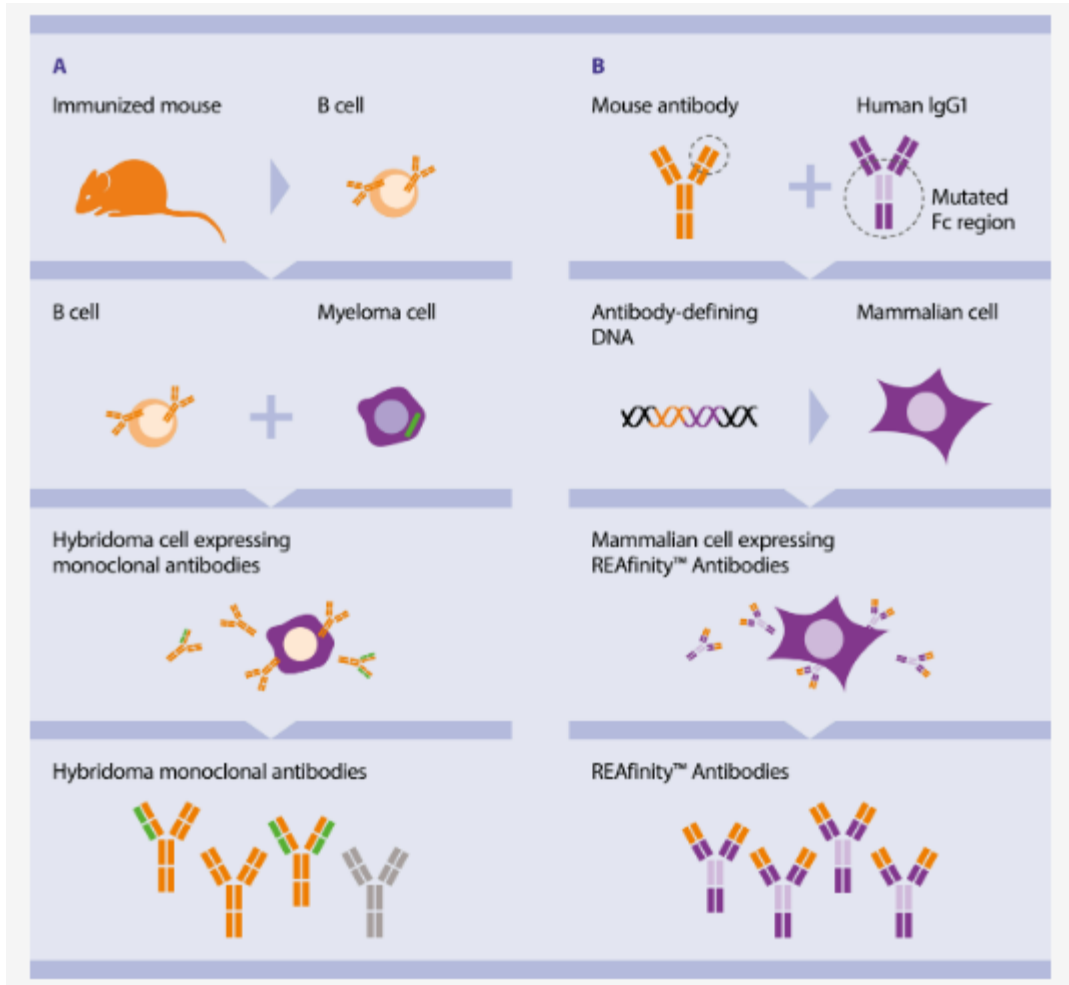
Annexe 1 : Développement d'un médicament issu des biotechnologies



Représentation du parcours d'un médicament candidat issu des biotechnologies

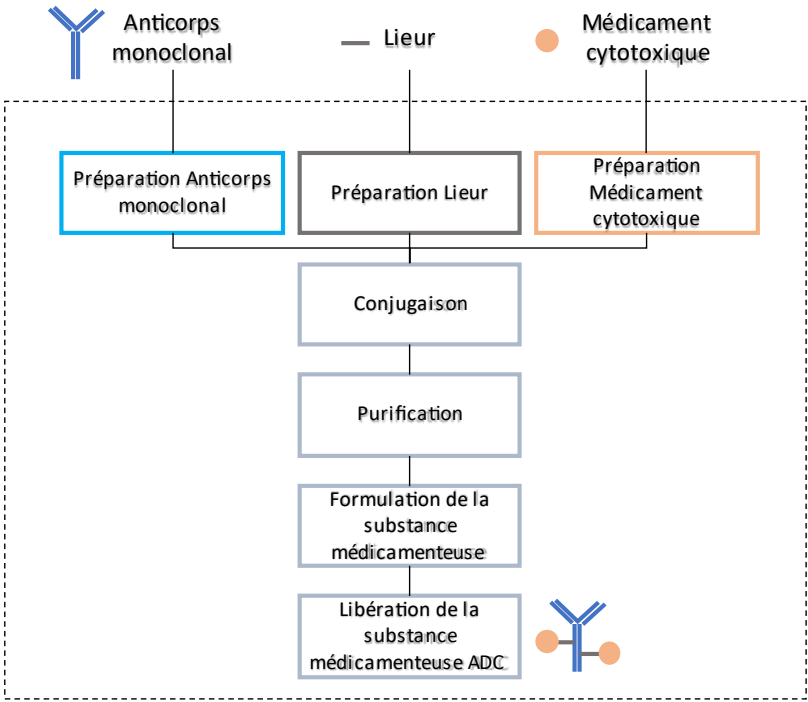
(source : Plan HealthTech [89])

Annexe 2 : Méthodes de production d'anticorps monoclonaux



Méthodes de production d'anticorps monoclonaux par technique d'hybridome et par technique d'expression transitoire de gènes en cellules de mammifères (source : Miltenybiotec)

Annexe 3 : Production d'un anticorps conjugué



Représentation schématique de la production d'un anticorps conjugué

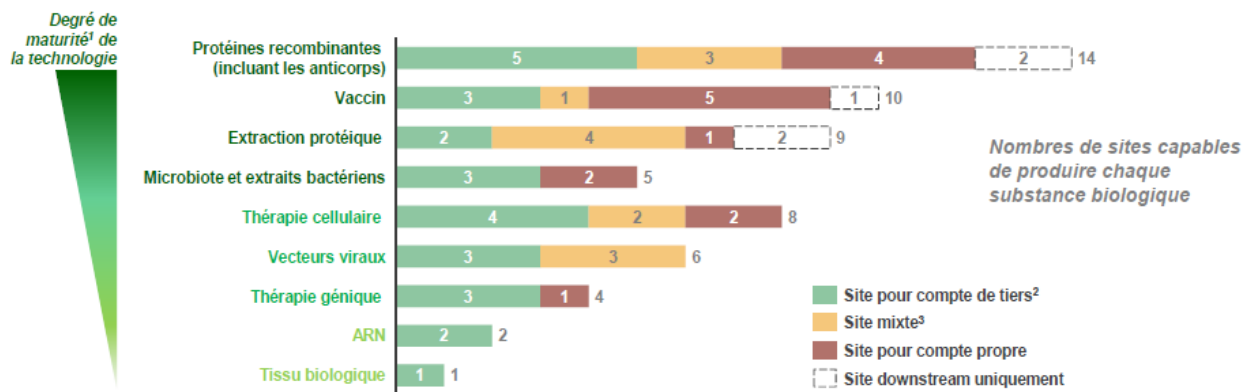
Annexe 4 : Liste des médicaments commercialisés par LFB BIOMEDICAMENTS, en France

(Par ordre alphabétique) :

ACLOTINE® 100 UI/ml – Antithrombine humaine
ALFALASTIN® 33,33 mg/ml – Alpha-1 antitrypsine humaine
ARGANOVA® 100 mg/ml – Argatroban monohydraté (produit de synthèse commercialisé par LFB BIOMEDICAMENTS, titulaire de l'AMM : Mitsubishi Tanabe Pharma Europe)
BETAFACT® 50 UI/ml – Facteur IX de coagulation humain
BETAFACT® 100 UI/ml – Facteur IX de coagulation humain
CLAIRYG® 50 mg/ml – Immunoglobuline humaine normale, pour administration par voie intraveineuse
CLOTTAFAC® 1,5 g/100 ml – Fibrinogène humain
FACTANE® 100 UI/ml – Facteur VIII de coagulation humain
FACTANE® 200 UI/ml – Facteur VIII de coagulation humain.
GAMMATETANOS® 250 UI/2 ml – Immunoglobuline humaine tétanique
HEMOLEVEN® 100 U/ml – Facteur XI de coagulation humain
IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB 100 UI/ml – Immunoglobuline humaine de l'hépatite B, pour administration par voie intramusculaire.
IVHEBEX® 5000 UI/100 ml – Immunoglobuline humaine de l'hépatite B, pour administration par voie intraveineuse
KANOKAD® 25 UI/ml – Complexe prothrombique humain (PPSB)
PROTEXEL® 50 UI/ml – Protéine C humaine
TEGELINE® 50 mg/ml – Immunoglobuline humaine normale, pour administration par voie intraveineuse
VIALEBEX® 40 mg/ml – Albumine humaine
VIALEBEX® 50 mg/ml – Albumine humaine
VIALEBEX® 200 mg/ml – Albumine humaine
VIALEBEX® 200 mg/ml NOUVEAU-NES ET NOURRISSONS – Albumine humaine
WILFACTIN® 100 UI/ml – Facteur Willebrand humain
WILSTART® – Facteur Willebrand (100 UI/ml) et facteur VIII de coagulation (100 UI/ml) humains
YDRALBUM® 200 g/l – Albumine humaine

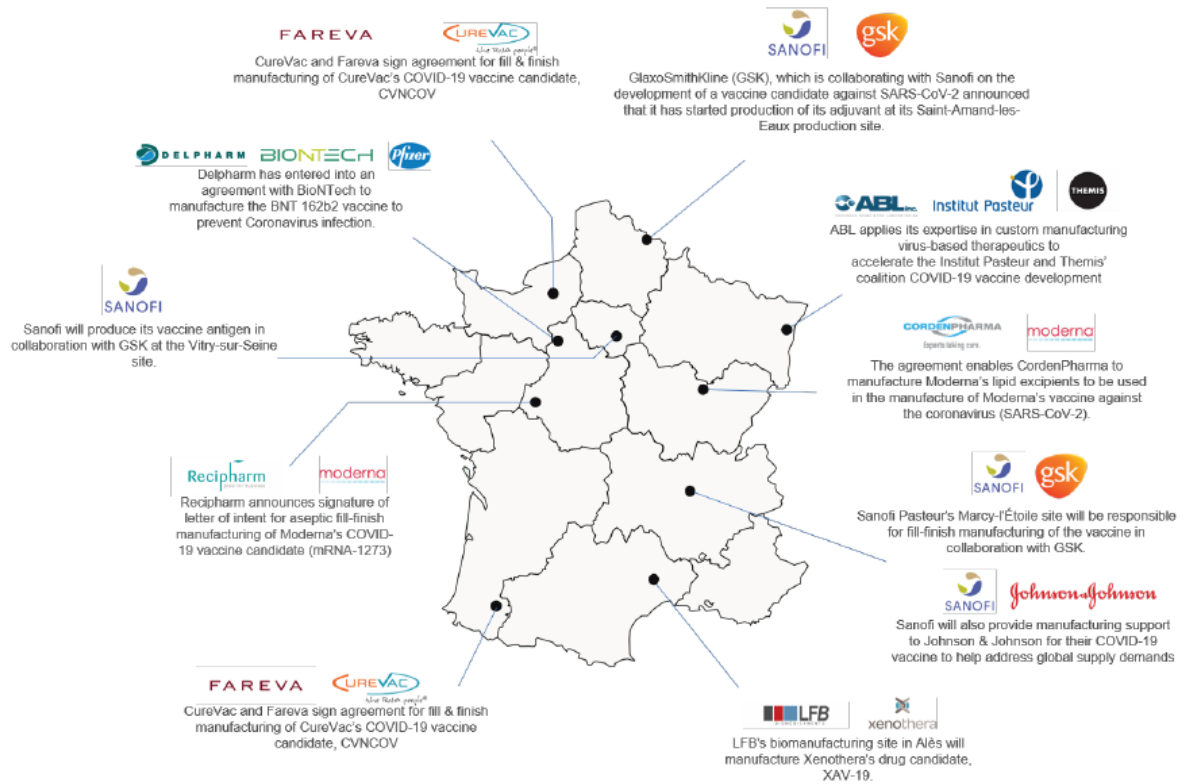
Liste des médicaments commercialisés par LFB BIOMEDICAMENTS, en France [90]

Annexe 6 : Expertise de la bioproduction en France



Synthèse du type d'activité et du nombre de sites de production selon le degré de maturité des produits en France (source : AEC Partners [3])

Annexe 7 : Sites de production reliés directement ou indirectement à la production d'un vaccin contre la Covid-19



Sites de production reliés directement ou indirectement à la production d'un vaccin contre la Covid-19 (source : Immunowatch [67])

Annexe 8 : Les 3 axes clés du CGT Catapult

Axe 1: Organisation et soutien de l'industrie		
<ul style="list-style-type: none"> Recherche et développement de produits/processus (y compris R&I, recherche commerciale et projets industriels) Développement des capacités des entreprises Installations Développement de relations et connexion de toute la chaîne de valeurs 	<ul style="list-style-type: none"> Nouveaux produits et/ou processus élaborés Investissement des entreprises Nouvelles relations Création de nouvelles entreprises Nouveau financement réservé au secteur de la bioproduction 	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration des produits et processus Capacité d'innovation des entreprises Amélioration du rendement de l'entreprise Investissement et leviers de financements Changement des comportements et investissements dans la bioproduction Compétitivité du secteur et des chaînes d'approvisionnement
Axe 2: Développement des compétences		
<ul style="list-style-type: none"> Prestation de formation et apprentissage en cours d'emploi/transfert de connaissances Stages étudiants et apprentissages Placements en France en priorité 	<ul style="list-style-type: none"> Personnel engagé dans la formation/le développement des compétences Qualifications Emploi 	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration des compétences individuelles et de l'emploi Résultats à l'échelle du secteur (par ex. main d'œuvre qualifiée)
Axe 3: Feuille de route scientifique et technologique de la bioproduction		
<ul style="list-style-type: none"> Développement d'un continuum de la recherche à l'industrie (recherche universitaire pilotée par les besoins industriels) Etablissement de liens grâce à l'organisation d'évènements, participation à des panels, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> Interactions avec les organisations et les organismes de réglementation qui élaborent des normes pour l'industrie Connexions effectuées 	<ul style="list-style-type: none"> Influence des politiques et de la recherche L'innovation induite par les problèmes industriels Industrialisation rapide de l'innovation

Synthèse des 3 axes clés au développement et à la réussite de CGT Catapult

(source : CSF-ITS [70])



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

REVUE DES BIOPRODUCTIONS DE SANTE EN FRANCE

Résumé

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique se retrouve au cœur d'une nouvelle révolution historique, avec le développement des médicaments biopharmaceutiques (anticorps monoclonaux à visée thérapeutique, thérapies géniques et cellulaires, vaccins thérapeutiques...). La France possède de véritables forces en matière de bioproductions, une histoire et une production scientifique de premier plan, ainsi qu'un écosystème favorable à la naissance de startups. Toutefois, le coût de production des médicaments biopharmaceutiques reste une entrave à leur développement. De plus, la crise épidémique de la Covid-19 a soulevé de nombreux points critiques concernant l'environnement industriel biopharmaceutique français. C'est pourquoi le gouvernement français, ainsi que les acteurs de la filière bioproduction, proposent la mise en application de plusieurs plans stratégiques afin de réduire le coût des bioproductions de santé et d'améliorer l'attractivité de la France.

TITLE

REVIEW OF HEALTH BIOPRODUCTIONS IN FRANCE

Summary

Today, the pharmaceutical industry is at the heart of a new historical revolution, with the development of biopharmaceutical drugs (monoclonal antibodies for therapeutic purposes, gene and cell therapies, therapeutic vaccines, etc.). France has real strengths in the field of bioproductions, a history and a scientific output of the highest order, as well as an ecosystem favourable to the development of start-ups. However, the cost of producing biopharmaceutical drugs remains an obstacle to their progression. In addition, the Covid-19 epidemic crisis has raised many critical issues concerning the French biopharmaceutical

industrial environment. This is why the French government, as well as the actors of the biomanufacturing sector, are proposing the implementation of several strategic plans in order to reduce the cost of healthcare biomanufacturing and to improve the attractiveness of France.

Mots-clés

Bioproduction ; Médicaments biopharmaceutiques ; Biotechnologies ; Biothérapies